



HAL
open science

Conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament

Yassine Talbi

► To cite this version:

Yassine Talbi. Conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament. Micro et nanotechnologies/Microélectronique. Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA Toulouse), 2018. Français. NNT: . tel-01829981v1

HAL Id: tel-01829981

<https://laas.hal.science/tel-01829981v1>

Submitted on 4 Jul 2018 (v1), last revised 4 Jul 2018 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA de Toulouse)

Présentée et soutenue par :

Yassine TALBI

le lundi 11 juin 2018

Titre :

Conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED GEET : Micro et Nanosystèmes

Unité de recherche :

LAAS-CNRS

Directeur/trice(s) de Thèse :

Jean-Yves FOURNIOLS (Professeur, INSA Toulouse)

Damien BRULIN (Maître de conférences, UT2J Toulouse)

Jury :

Gilles JACQUEMOD (Professeur, Ecole Polytechnique Sophia Antipolis, Rapporteur)

Dan ISTRATE (Professeur, Université de Technologie Compiègne, Rapporteur)

Eric CAMPO (Professeur, UT2J Toulouse, Examineur)

François OLIVIE (Professeur, Université Paul Sabatier, Examineur)

Claudine GEHIN (Maître de conférences/HDR, INSA Lyon, Examinatrice)

Xavien LAFONTAN (Dr, Société INTESENS, Examineur)

Muriel Blanzat (CR, Université Paul Sabatier, Membre invité)

« *The greatest glory in living lies not in never falling, but in rising every time we fall* », Nelson Mandela

À mes parents,
et à tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront...

Table des matières

Introduction générale	11
Chapitre I: Motivations, état de l'art et choix technologiques : Administration contrôlée de molécules actives	13
1. Besoins liés au Vieillissement des populations.....	15
2. Technologies en développement pour la surveillance des patients à domicile	17
3. Techniques de diffusion transdermique	20
3.1. Les patchs transdermiques.....	20
3.2. Structure de la peau	23
3.3. La diffusion transdermique	24
4. Etat de l'art des techniques d'amélioration de diffusion transdermique	27
4.1. Electroporation	27
Les Applications biomédicales de l'électroporation :	28
L'offre commerciale en électroporation :	31
4.2 Les Microaiguilles.....	31
Fabrication des microaiguilles:	32
Développements récents et produits commercialisés:	33
4.3 Sonophorèse	34
Les applications majeures de la sonophorèse.....	35
Qu'est-ce un ultrason :	35
Les mécanismes de la sonophorèse :	36
Les effets des ultrasons sur une membrane biologique :.....	37
L'état des connaissances sur l'efficacité de la sonophorèse :.....	37
Produits commercialisés :.....	38
4.4 Ionophorèse	39
Bases et mécanismes :	39
Ionophorèse inverse :	41
Applications de l'ionophorèse :	42
5 Synthèse	44
6 Conclusion.....	46
Chapitre II: Etude de l'amélioration et du contrôle de la délivrance de produits actifs par la technique ionophorèse.....	47

1.	Introduction	49
2.	L'intérêt d'une étude in vitro.....	49
3.	Les paramètres influençant le transport ionophorétique des molécules	50
3.1.	La densité du courant	50
3.2.	Profil du courant.....	51
3.3.	La concentration du principe actif	51
3.4.	Le pH.....	52
3.5.	Le choix de la molécule étudiée	52
4.	Matériel et méthodes	53
4.1.	Electrodes Ag/AgCl	53
4.2.	Cellule de Franz.....	53
4.3.	Membrane biologique et sa préparation	55
4.4.	Protocoles	56
4.5.	Procédure étape par étape :.....	57
4.6.	Conditions expérimentales	58
5.	Analyse des résultats	59
5.1.	Spectroscopie de la lidocaïne HCl.....	59
5.2.	Analyse des données	62
6.	Résultats et discussion.....	63
6.1.	L'effet de l'ionophorèse sur le transport transdermique	63
6.2.	Influence des différentes valeurs d'intensité	66
7.	Possibilité de contrôle via des lois de commande	68
8.	Conclusion.....	69
Chapitre III : Modélisation et simulation du transport ionophorétique à travers une membrane biologique.....		71
1.	Introduction	73
2.	Modélisation et validation d'une structure verticale	74
2.1.	Simulation avec la méthode des éléments finis	74
2.2.	La géométrie et le choix des matériaux de la structure	75
2.3.	Méthodes et lois physiques utilisées.....	77
2.4.	Maillage de la structure	80
3.	Simulations et Interprétations.....	81
3.1.	Simulation de la diffusion dans la cellule de Franz.....	81

3.2	Impact de la convection sur le transport actif.....	83
3.3	Modélisation et validation d'une structure planaire	85
3.4	Simulation de la structure planaire.....	86
3.5	La relation entre l'intensité de stimulation et le transport des molécules	87
4	Optimisation de la structure planaire.....	88
4.1	Impact de la surface de la masse	88
4.2	Impact de la taille de l'électrode positive.....	89
4.3	Impact de la distance inter-électrode.....	90
4.4	Impact de la forme des électrodes	91
4.5	L'effet réservoir de la peau	92
5	Lois de commande	93
6	De la simulation vers la conception	96
7	Conclusion.....	97
Chapitre IV : Prototypage électronique et validation d'un système réutilisable et contrôlable		99
1.	Introduction	101
2.	Stratégie de conception	101
3.	Besoins médicaux et solution technique	101
4.	Introduction à la plateforme générique	102
5.	Architecture du système proposé	104
5.1.	Choix de l'actionneur	104
5.2.	Contrôle de l'ionophorèse.....	107
5.3.	Intégration des capteurs.....	108
5.4.	Architecture matérielle intégrée	109
6.	Scénario type de fonctionnement	111
7.	Analyse des besoins énergétiques	112
8.	Validation et test.....	113
9.	Conclusion.....	114
Conclusion générale et perspectives		115
Table des figures		125
Table des tableaux.....		129
Table des équations		131
Glossaire.....		133
Annexe 1		135

Annexe 2	136
Bibliographie.....	137
Production scientifique personnelle	147

INTRODUCTION GENERALE

Le suivi « continu, personnalisé et automatique » est devenu un enjeu majeur et un objectif ambitieux pour les technologies de la santé. Elle répond aux besoins :

- des patients qui souhaitent être rassurés et bénéficier d'une surveillance continue dans le cas de maladies ou de retour d'hospitalisation,
- des professionnels de santé, pour optimiser les diagnostics, les traitements, les suivis et interventions,
- des familles qui géographiquement dispersées, souhaitent être tenues au courant sur l'état de santé de leurs proches.

Cette surveillance peut prendre la forme d'une simple observation du comportement du patient, consignée dans une base de données accessible par le corps médical et d'autres personnes accréditées, ou d'une observation et suivi plus lourds en milieu clinique ou hospitalier. Cette option, appliquée au cas des personnes âgées, est un objectif de l'équipe S4M (Smart Sensing and SystemS Monitoring) au LAAS-CNRS. Depuis de longues années : plusieurs projets ont été consacrés à la surveillance à domicile ou en institutions par le déploiement d'infrastructures composées entre autre de capteurs de mouvement, les patients pouvant être équipés de modules (accéléromètres embarqués par exemple) pour quantifier leurs niveaux d'activités et leurs déplacements [1][2][3][4]. C'est un ensemble de travaux qui arrivent aujourd'hui en phase d'exploitation industrielle puisque plusieurs entreprises en reprennent les principes (Telegrafik, SeniorAdom, Senioralerte, Pervaya...) ou sont évalués par une approche technico-clinique tels que les projets Respect et Fragil'IT [5]. Dans le projet Fragil'IT, c'est un ensemble : surveillance à domicile, collecte et traitement des données, dossier médical..., que l'on tente d'intégrer dans les procédures de soins : diagnostic, prescriptions et suivis de l'évolution de l'état de santé.

Sur ces bases, nos motivations fondamentales dans ce travail sont d'aller jusqu'aux premiers soins (première intervention), c'est-à-dire jusqu'à l'utilisation d'actionneurs télécommandés pour mettre en œuvre automatiquement une prescription médicamenteuse prédéfinie. Cette option répond évidemment à une exigence de santé lorsque le patient a besoin de soins réguliers (diabétiques) ou d'une intervention vitale immédiate (accidents cardio-vasculaires) ; elle est aussi une exigence des praticiens de santé qui sont ici assurés de la prise médicamenteuse et qui peuvent ainsi optimiser leurs traitements.

Mon sujet de thèse s'inscrit dans cette logique technologique, à savoir, la conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament. Il

s'agit de franchir un pas de plus vers les actionneurs embarqués et à terme d'explorer les avantages et difficultés de les mettre en œuvre dans un télé-réseau de soins.

Le LAAS-CNRS a déjà par le passé exploré cette thématique : en 1995, C. Rossi [6] concevait un patch transdermique « pyrotechnique » pour l'application de drogues antidouleurs ; le principe d'actionnement pyrotechnique a par la suite été retenu pour la création de dispositif d'injection sans aiguille par la société Crossject [7]. Ces premiers travaux ont conduit à la conception de dispositifs originaux, notamment par la mise en œuvre de la pyrotechnie. La pyrotechnie ne permettant pas de proposer facilement des dispositifs multi-utilisation, notre idée a été d'explorer une autre voie technologique à savoir la ionophorèse pour en confirmer l'intérêt, d'en évaluer les limites opérationnelles, pour atteindre un modèle de patch intégré communicant et autonome.

Pour rendre compte de nos travaux, nous avons divisé le manuscrit en quatre parties :

- Le premier chapitre présente les besoins médicaux liés au vieillissement de la population, et les technologies développées pour le monitoring et le suivi de l'état de santé des patients. Il présente également notre motivation à travers ce travail de thèse de concevoir un système transdermique pour délivrer automatiquement et de manière contrôlée un produit actif. Compte tenu des limitations de la diffusion passive en raison de la barrière de la peau, un état de l'art est dressé puis une comparaison est établie entre différents modes d'amélioration pour la pénétration transdermique.

- Le deuxième chapitre traite de la caractérisation de la diffusion ionophorétique à travers une expérimentation *in vitro* basée sur la cellule de Franz. L'idée est de valider et quantifier l'effet de l'ionophorèse sur la diffusion transdermique ainsi que de démontrer la possibilité de contrôler l'administration d'une dose de médicaments en fonction de la stimulation électrique appliquée.

- Un troisième chapitre est consacré à la modélisation numérique du transport ionophorétique à travers une membrane biologique. La structure hétérogène de la peau et les mécanismes de l'ionophorèse sont modélisés et les résultats de simulation sont comparés à l'expérimentation *in vitro*. A partir de ce modèle, la simulation d'une structure plane, avec différentes géométries et stimulations électriques, permet d'optimiser la diffusion transdermique de produit.

- Le quatrième et dernier chapitre présente un premier prototype du dispositif dispensateur de médicament. Il décrit les différentes fonctions qu'intègre le système ; la possibilité de contrôle de la dose administrée, la réutilisation du dispositif à travers un actionneur embarquée et un réservoir, et la possibilité d'intégration à une architecture plus large de type BodyLan pour améliorer la surveillance.

CHAPITRE I : MOTIVATIONS, ETAT DE L'ART ET
CHOIX TECHNOLOGIQUES : ADMINISTRATION
CONTROLEE DE MOLECULES ACTIVES

1. BESOINS LIES AU VIEILLISSEMENT DES POPULATIONS

Le vieillissement de la population s'accroît depuis quelques décennies dans tous les pays du monde selon un rapport de l'ONU en 2017 [8]. Globalement, l'allongement de vie des personnes de plus de 60 ans connaît une augmentation plus rapide que toutes les autres tranches d'âges. Selon le même rapport, le nombre de personnes âgées de + 60 ans est estimé à 962 millions en 2017, cela représente 13 % de la population mondiale, avec une augmentation de 3 % par an. L'Europe se classe en premier avec 25 % de personnes âgées de + 60 ans. Ces derniers devraient passer de 962 millions à 1,4 milliard en 2030 et à 2,1 milliards en 2050.

Dans le même temps, l'espérance de vie est en augmentation constante depuis plusieurs années. Cela est essentiellement dû aux avancées et au progrès de la médecine et à l'amélioration de la qualité de vie. En France, en 2017, l'espérance de vie des femmes est de 85,4 ans et celle des hommes est de 79,3 ans selon l'INSEE (Figure 1).

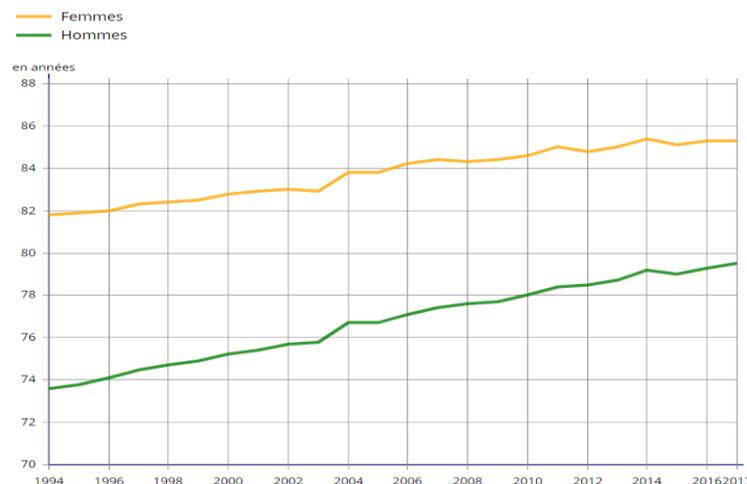


FIGURE 1 : ESPERANCE DE VIE A LA NAISSANCE SELON LE SEXE EN 2017 [9]

Cependant, vivre plus longtemps ne signifie pas une espérance de vie en bonne santé. L'espérance de vie en bonne santé c'est à dire sans incapacité (*EVSI*) est définie comme étant les années vécues sans dépendance ou limitation d'activités, elle est estimée à 64,2 et 63,4 ans respectivement pour les femmes et les hommes en 2014 [10]. Le risque de certaines maladies comme Alzheimer, les cancers et les maladies chroniques et neurodégénératives croît en fonction de l'âge. Une évolution des technologies et des pratiques sanitaires est donc nécessaire pour mieux accompagner les personnes âgées dans tous les secteurs d'activité : soins et surveillances à domicile, aménagements des transports, surveillance de l'alimentation, surveillance de l'état de santé pour les personnes fragiles[11].

La « dépendance », ou la perte d'autonomie comme préfèrent l'appeler certains spécialistes, se définit par référence aux besoins d'aides et assistances dans

l'accomplissement des actes essentiels de la vie pour les personnes d'âge avancé. On utilise plus souvent le terme « handicap » lorsqu'il s'agit de personnes plus jeunes. Les questions soulevées par le traitement de ces situations définissent un centre d'intérêt essentiel dans les politiques publiques, sociales et sanitaires : en France et dans le monde.

En France en 2015 une loi sur l'adaptation de la société au vieillissement (ASV) a été adoptée. Cette loi met en place plusieurs améliorations dans la prise en charge de la dépendance. Elle comporte 3 volets : le premier concerne la prévention de la perte d'autonomie, cela passe par la promotion d'une bonne hygiène de vie pour les patients et par la formation adaptée pour le corps médical avec l'accent mis sur le repérage rapide des maladies neurodégénératives. Le deuxième volet concerne les aspects socio-économiques et un encouragement au monde industriel (Silver économie) à imaginer de nouvelles technologies, de nouveaux outils dans l'Habitat, le Transport, les Centres de soins... Le troisième volet concerne l'accompagnement et le maintien à domicile : la plupart, en effet, des personnes âgées affirment vouloir vieillir à domicile même en cas de maladie ou de dépendance et vivre jusqu'au bout de leur vie entourées de leur proches [12]. Pour cela, elles ont besoin d'accompagnement et d'assistance adaptés à leur situation mais également de rester actives physiquement et socialement : garder des liens sociaux retardent considérablement la perte d'autonomie ; l'isolement est un facteur aggravant des troubles de santé et de la dépendance (dépression, manque d'intérêt).



Plus de 60 % des personnes dépendantes vivent aujourd'hui à domicile.
(Source : DGAS)

Les dépenses liées à la dépendance se situent entre 41 et 45 milliards d'euros par an comprenant l'hébergement, le soin et l'aide informelle. Ce coût se répercute sur les finances publiques, sur les retraites et le pouvoir d'achat des français. Certains départements ont connu une baisse de la prise en charge par la solidarité nationale (43% en 2002 à 28,5 % en 2010). Par conséquent, le reste à charge pour les familles s'alourdit, essentiellement pour les classes moyennes du fait qu'ils ne bénéficient pas d'aides sociales ni d'allègements fiscaux [13].



des Français estiment que la dépendance liée au vieillissement les concerne personnellement car ils pensent un jour ou l'autre y être confrontés.
(Enquête auprès des Français sur la dépendance, Crédoc mai 2011)

Les instituts d'accueil ne peuvent répondre aux besoins grandissants des patients pour des structures médicales spécialisées, et en même temps, la construction de nouveaux centres est un modèle économique qui n'est plus viable. Il est donc devenu nécessaire de réfléchir et élaborer de nouvelles stratégies pour suppléer et compléter les modes d'assistances traditionnels. Le maintien à domicile est une voie à considérer aujourd'hui car nécessaire mais également plébiscitée par la population quand c'est possible mais il doit être accompagné et adapté. La gérontechnologie, est une discipline consacrée à l'étude du vieillissement et ses conséquences sur plusieurs dimensions ; biologique, technologique,

économique et sociétale. Une des préoccupations des gérontologues, appuyés par les pouvoirs publics et par l'Europe, est le maintien des personnes dépendantes ou fragiles à leur domicile, en se munissant des nouvelles technologies et des objets connectés entre autres, pour assurer la sécurité, le suivi, l'accessibilité et la communication avec un minimum d'intervention humaine. Le retour à domicile, après une hospitalisation par exemple, peut nécessiter une organisation spéciale tirant profit des nouvelles technologies permettant notamment un suivi médical et social à distance. L'utilisation des gérontechnologies est une solution tout à fait intéressante car elle implique les personnes elles mêmes et les praticiens gérontologues ou gériatres.

2. TECHNOLOGIES EN DEVELOPPEMENT POUR LA SURVEILLANCE DES PATIENTS A DOMICILE

De manière générale, le suivi d'une personne est réalisé soit par une instrumentation de son lieu d'habitation « Maison connectée » ou « Maison intelligente », soit par une instrumentation sur l'homme ou souvent en associant les deux. La première catégorie consiste à équiper la maison du patient de capteurs et de caméras pour détecter par exemple sa présence ou non dans une chambre, cela peut être des capteurs sur le lit pour estimer la durée et la qualité du sommeil ou l'activité. Le LAAS-CNRS a une expertise de longues années de travail sur les bâtiments intelligents, notamment avec le bâtiment ADREAM au sein du laboratoire ou la plateforme Maison Intelligente de Blagnac. La Figure 2 présente un exemple de maison intelligente qui intègre des capteurs de mouvement, un capteur d'ouverture de porte et un bouton d'urgence pour signaler un malaise. Une supervision à distance s'effectue par une équipe spécialisée qui vérifie qu'il s'agit bien d'une vraie alerte avant de contacter les urgences.

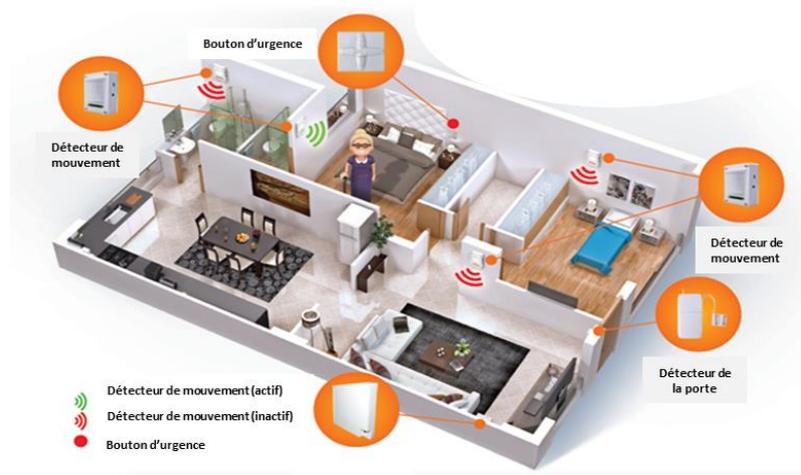


FIGURE 2 : MAISON INTELLIGENTE, MODIFIEE A PARTIR DE [14]

La deuxième solution consiste en des systèmes intelligents portés par l'homme permettant le 'monitoring' ou la surveillance en continu. Ce genre de dispositifs a connu dernièrement une grande évolution grâce aux avancées dans le domaine de la miniaturisation des capteurs et des microsystèmes autonomes et embarqués à faible consommation conjugué à l'essor des moyens de communication récents à l'instar du Bluetooth Low Energy, Zigbee... Plusieurs travaux de synthèse ont recensé de nombreuses applications dans le domaine de la santé et du sport [15]. La collecte et l'intégration des signaux vitaux et autres données comme la géolocalisation et la vitesse de marche, accessible à partir d'un dispositif portable comme les téléphones et les montres connectées, est la première vague d'une nouvelle génération de systèmes de santé connectés. Cette technologie promet d'avoir un impact considérable sur les générations futures.

Plusieurs dispositifs sont déjà commercialisés tel que **SecuraPatch** [16], **HealthPatch** [17], **ZIO Patch** [18] et **SensiumVitals** [19] qui surveillent entre autres le rythme cardiaque et respiratoire, la marche, la température du corps etc. Le marché français innove également à travers divers dispositifs et startups dans le domaine de la e-santé, big data santé et de la télémédecine On peut citer Withings-Nokia [20], Vivago [21] et Watchie GPS [22].

Généralement, un système de monitoring classique comporte 4 parties comme présenté sur la Figure 3. La première consiste à déployer un réseau de capteurs sur l'homme, Body-Lan (ou un seul capteur) et de réaliser des mesures embarquées. La deuxième partie est l'interface entre l'utilisateur et le patient, l'information brute issue du capteur remonte instantanément à l'utilisateur pour lire les données et éventuellement, agir en conséquence. Ensuite, ces données sont envoyées vers un serveur « Cloud » pour être stockées, filtrées et analysées afin de faciliter l'interprétation et prendre la bonne décision. Un élément primordial opère à ce niveau, il s'agit de l'apprentissage des habitudes du patient ; connaître sa vitesse de marche habituelle, son lieu de présence sur une période de temps... et d'autres données qui permettent d'adapter le dispositif au patient et de déceler tout écart qui, pour la plupart des cas, est synonyme d'anomalie. La dernière partie concerne la remontée des données vers le médecin, la famille ou les urgences pour décider d'une éventuelle intervention.

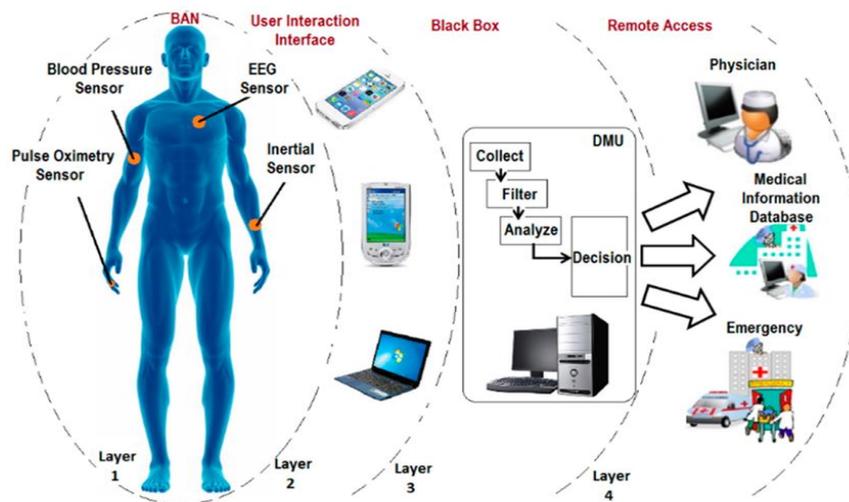


FIGURE 3 : EXEMPLE D'UN SYSTEME DE MONITORING CLASSIQUE [23]

Le système de monitoring décrit ci-dessus a pour but de récupérer, de traiter et de stocker les données issues des capteurs et d'aider à la décision pour une intervention potentielle. Ces systèmes peuvent être conçus sous forme de patchs électroniques, de systèmes implantables ou encore de pilules à ingérer.

L'ambition de notre programme de travail est d'établir une preuve de concept via le prototypage d'un système embarqué dispensateur de produits actifs, sous forme d'un patch transdermique, capable d'administrer de façon précise et contrôlée une dose médicamenteuse selon le besoin du patient et la prescription du praticien clinique. En se référant aux informations recueillies (mesures et historique des prises), l'administration peut être déclenchée automatiquement après activation d'une donnée d'un capteur porté ou bien par le patient lui-même ou le médecin via un ordinateur ou une tablette.

La Figure 4 présente les principales fonctions du système proposé. Il s'inscrit dans le domaine des « Smart Drug Delivery Systems ». Cette approche originale se base sur l'intégration de capteurs, d'actionneurs, de systèmes de communication et d'une partie qui forme l'intelligence de traitement du système dans le but d'adapter et d'individualiser la délivrance du médicament au patient.

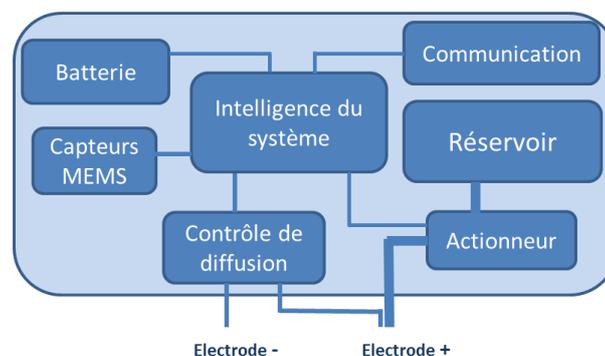


FIGURE 4 : LES FONCTIONS PRINCIPALES DU SYSTEME PROPOSE

Tout système innovant, que ce soit pour la mesure de signaux physiologiques ou pour l'actionnement, présente des challenges pour lesquels des choix de conception doivent être mûrement réfléchis pour les surmonter. Les spécificités majeures de notre système sont les suivantes :

- **Un système réutilisable** : contrairement au patch jetable « one shot », le système doit intégrer une électronique adaptée et un actionneur commandé relié à un réservoir permettant d'utiliser le patch plusieurs jours.
- **Un système non-invasif** : Le port du système ne doit en aucun cas gêner le patient ou lui conférer un sentiment de malaise ou d'irritation. Un choix est donc fait sur la méthode d'administration des médicaments, sur la taille et le poids du patch. Ce critère est primordial pour améliorer l'acceptation du patient, un verrou pour la plupart des dispositifs portés par l'homme.
- **Un système communicant** : Le système communique avec le monde extérieur (tablette ou téléphone) pour recevoir et/ou envoyer des données via des technologies offrant une communication rapide, une très faible consommation énergétique et la possibilité d'un suivi détaillé des données envoyées et reçues.
- **Un système autonome** : Le système proposé doit présenter une autonomie énergétique suffisante pour accomplir les tâches d'émissions et de réceptions des données, activer l'actionneur, assurer le conditionnement et le traitement des signaux, et cela pendant toute la durée de vie du patch (1 semaine).

L'originalité de notre travail porte sur :

- Le prototypage d'un système réutilisable et contrôlable pour administrer un produit thérapeutique ou cosmétique.
- La proposition de lois de commande pour délivrer une dose précise d'un principe actif (la lidocaïne a été retenue pour nos travaux).
- La modélisation et la simulation du transport ionophorétique à travers une membrane biologique hétérogène.

3. TECHNIQUES DE DIFFUSION TRANSDERMIQUE

3.1. Les patchs transdermiques

Les patchs ou timbres transdermiques, sont des dispositifs qui servent à administrer une dose de médicaments, pour un effet local ou systémique, à travers la peau. Leur développement a vu le jour au début des années 70 et le premier patch, approuvé par le FDA « Food And Drug Administration » en 1979, traitait le mal du transport [24]. Ils

intègrent des membranes spéciales pour avoir un débit contrôlé pendant une période donnée. Il existe deux types de patchs (Figure 5) : ① Les systèmes à réservoir, composés d'une couche de support, un revêtement pour une protection externe imperméable à la substance active, d'une couche de protection à enlever avant l'application du patch, d'un compartiment réservoir contenant le médicament et d'une membrane perméable qui régule la diffusion à travers la peau. ② Les systèmes dits matriciels, composés des mêmes couches supérieures et inférieures que le premier type, mais aussi de médicaments dissous et dispersés dans un polymère. La diffusion dans ce type de patchs est contrôlée essentiellement par les propriétés physico-chimiques des médicaments.

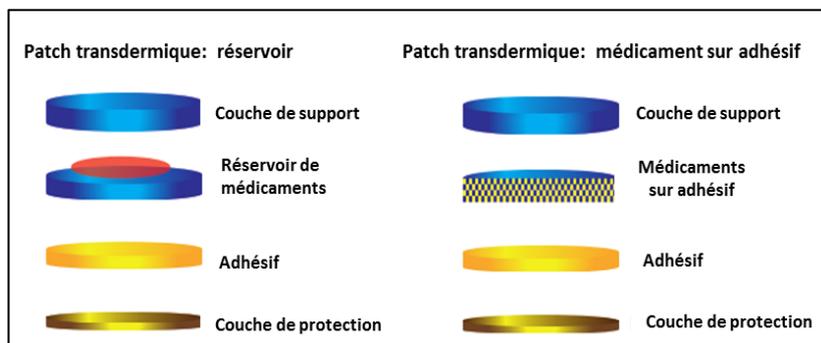


FIGURE 5 : TYPES DE PATCHS TRANSDERMIQUES

L'administration de médicaments par voie transdermique se voit comme une alternative intéressante et prometteuse par rapport à la voie orale, surtout pour les personnes âgées. Il arrive que les patients oublient de prendre leurs médicaments, surtout s'il y a plusieurs comprimés à prendre par jour. Se rajoute à cela un paramètre important qui est la biodisponibilité du médicament, ce paramètre décrit le pourcentage de médicaments qui, après administration orale, atteint la circulation générale ; les médicaments subissent une dégradation par le système digestif essentiellement, et donc suivant le principe actif, seule une faible fraction atteint l'organe ciblé [25]. Bien d'autres avantages à l'utilisation de cette voie sont reconnus [26], une liste non exhaustive est présentée ci-dessous :

- Evitement de l'effet du premier passage hépatique, pulmonaire et gastrique ;
- Administration contrôlée sur une période prolongée de temps en évitant d'atteindre des niveaux toxiques (Figure 6) ;
- Réduction des effets indésirables systémiques ;
- Augmentation de l'observance du patient ;
- Alternative en cas d'impossibilité d'administrer par la voie orale (nausée ou inconscience).

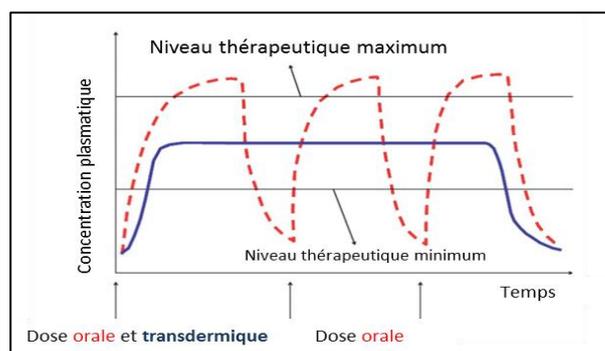


FIGURE 6 : PROFIL TYPIQUE DE LA LIBERATION DE MEDICAMENTS POUR UNE ADMINISTRATION ORALE (---) ET TRANSDERMIQUE (—) [27]

Le marché global des systèmes transdermiques de délivrance de médicaments « TDDS » connaît une expansion fulgurante grâce à leurs multiples avantages menant à plus d’investissements et plus d’emplois générés. Les Etats-Unis d’Amérique détiennent le plus grand marché dans le domaine de la biopharmaceutique et du développement biotechnologique suivis par l’Europe puis l’Asie. Le marché mondial des TDDS était de 3 milliards de dollars en 2010, 25 milliards en 2013 et il atteindra 40 milliards en 2018 [28] [29].

Parmi les branches du TDDS considérées comme prometteuses, on retrouve :

- Les systèmes transdermiques intelligents ;
- Les nanoparticules comme porteurs de principes actifs.

Malgré le grand nombre d’études menées sur plusieurs nouvelles molécules à administrer et sur de nouvelles formulations, le nombre de molécules autorisées par la FDA (Food and Drug Administration) pour une diffusion transdermique jusqu’à ce jour est de 17, le Tableau 1 présente quelques-unes de ces molécules avec leurs intérêts thérapeutiques.

Année	Principe actif	Indication
1979	Scopolamine	Nausée et mal de transport
1984	Clonidine	Hypertension
1986	Estradiol	Ménopause
1990	Fentanyl	Douleur chronique
1991	Nicotine	Addiction à la cigarette
1993	Testostérone	Déficiência de Testostérone
1995	Lidocaïne/Tetracaine	Anesthésie locale
2006	Fentanyl HCl	Douleur post-opératoire
2007	Rotigotine	Maladie de Parkinson
2007	Rivastigmine	Démence

TABLEAU 1:LISTE NON EXHAUSTIVE DE MOLECULES ACCEPTÉES PAR LA FDA [30]

3.2. Structure de la peau

La peau est l'organe le plus large du corps humain avec en moyenne près de 2 m² de surface et 10 % de la masse totale d'un adulte. A la fois souple et résistante, elle est capable de résister aux attaques constantes des agents du milieu externe, que ce soient des radiations UV, des allergènes ou des microorganismes. Elle permet la régulation de la température et de la pression artérielle, en plus d'assurer la fonction sensorielle grâce aux terminaisons nerveuses ce qui permet le contact avec l'environnement externe.

La peau est composée de trois couches comme présenté sur la Figure 7.

L'épiderme : il comporte une région importante, appelée la couche cornée « Stratum Corneum » ; il s'agit de la couche extérieure de l'épiderme avec une épaisseur approximative de 10 à 25 µm. La couche cornée se compose de 15 à 25 couches de cellules hexagonales, aplaties et empilées noyées dans une matrice de lipides intercellulaires. Ces cellules sont riches en kératine, une molécule résistante, qui confère à la couche cornée sa résistance et s'oppose à l'entrée de la majorité des substances l'organisme [31].

Le derme : d'une épaisseur d'environ 1,1 mm, le derme est la couche médiane, il est constitué de fibroblastes et de fibres de collagène et d'élastine noyées dans un gel visqueux. Les fibres de collagène constituent 70 % des protéines du derme et lui confèrent une propriété élastique. Il contient un vaste réseau vasculaire qui garantit à la peau une nutrition, une réparation et un échange thermique.

L'hypoderme : appelé aussi tissu sous cutané, c'est la couche la plus profonde de la peau avec une épaisseur d'environ 1,2 mm, un tissu plutôt élastique qui a un rôle d'isolant thermique et d'absorbeur de vibrations. Une sorte de coussin de protection qui sépare la peau des systèmes nerveux et vasculaires.

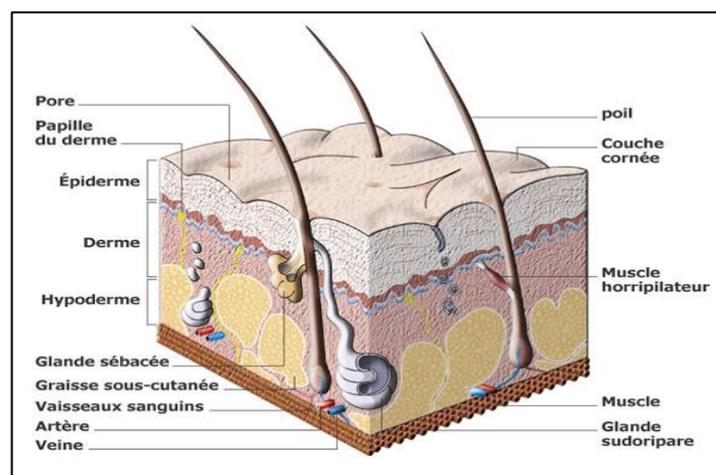


FIGURE 7 : STRUCTURE DE LA PEAU HUMAINE [32]

Les molécules au contact de la surface de la peau se voient confronter à l'obstacle de la couche cornée. L'analyse approfondie de cette couche montre qu'elle est partiellement hydratée, elle contient environ 20 % d'eau, majoritairement dans les régions intercellulaires, et 20 % de lipides, ceci explique la possibilité du passage et de la diffusion de substances liposolubles et hydrosolubles. Il existe deux chemins potentiels pour une substance au contact de la peau d'atteindre le derme : la voie intercellulaire et transcellulaire, comme présenté sur la Figure 8.

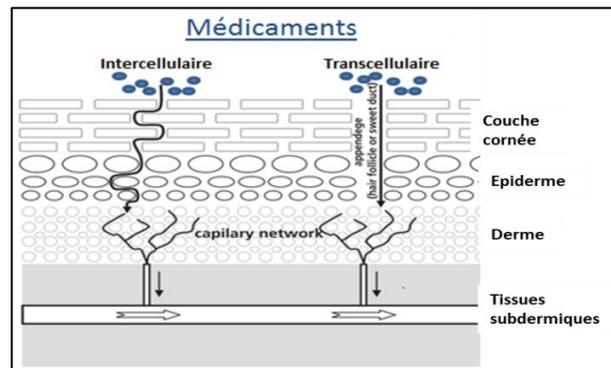


FIGURE 8 : ROUTE DE PENETRATION DES MOLECULES A TRAVERS LA PEAU, MODIFIE A PARTIR DE [33]

Par la voie intercellulaire, les molécules passent à travers les espaces entre les cellules. Même si le chemin est plus long et tortueux, cette voie est la plus rapide pour les molécules. La composition de bicouches lipidiques favorise les molécules lipophiles et hydrophiles. La voie transcellulaire est la voie la plus directe, donc la plus courte mais aussi la plus résistante au passage des molécules. Ces dernières passent littéralement à travers les cellules de la couche cornée (kératinocytes à 90 %). Cette voie comporte aussi les conduits naturels comme les pores et les poils qui viennent favoriser le passage des substances.

Bien que le transport soit assuré par les deux passages, la voie intercellulaire est celle qui contribue le plus car la plupart des molécules est plus soluble dans un environnement lipidique des bicouches que dans un environnement protéinique (kératinocytes).

3.3. La diffusion transdermique

La diffusion est un processus cinétique passif qui détermine le mouvement de molécules sous l'effet d'un gradient de concentration ; d'une région de concentration élevée vers une région moins concentrée. La diffusion du médicament se fait alors de la surface de la peau vers les couches profondes jusqu'à ce que les concentrations soient à l'équilibre. La diffusion en régime permanent est décrite par la première loi de Fick :

$$J = -AD \left(\frac{dC}{dx} \right)$$

ÉQUATION 1: 1ERE LOI DE FICK

Cette équation décrit le taux de transfert (flux J) d'une substance par unité de surface A de la membrane, qui est proportionnel au coefficient de diffusion du milieu et au gradient de concentration mesurée à travers une membrane ($\frac{dC}{dx}$).

D'autres éléments sur le transport des molécules vont être abordés dans le chapitre III. A ce stade, il est important de rappeler la relation entre la température, les caractéristiques de la molécule et de la membrane avec le coefficient de diffusion, cette relation est décrite par l'équation de Stokes-Einstein [34].

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta N_0 \gamma_A}$$

ÉQUATION 2: DE STOKES-EINSTEIN

- J : Flux de diffusion
- D : Coefficient de diffusion des médicaments
- dC/dx : Gradient de concentration sur une distance x
- R : Constante de gaz
- T : Température absolue
- N_0 : Nombre d'Avogadro
- γ_A : $0.657.M^{1/3}$ (avec M : la masse molaire de la molécule)
- η : Viscosité de la solution

Le processus de diffusion est influencé par plusieurs facteurs qui peuvent être groupés en deux parties : des facteurs qui jouent sur l'efficacité de la barrière cutanée et des facteurs qui jouent sur le comportement des molécules vis-à-vis de cette barrière.

La première catégorie est liée au patient ; l'épaisseur de la couche cornée et le nombre de follicules font partie des paramètres qui changent la diffusion d'une personne à une autre. En effet, la variabilité intra et interindividuelle est un paramètre important à maîtriser, il peut changer selon la couleur de peau, l'âge du patient, la région anatomique et l'existence ou non de pathologies ou infections associées à la peau. L'hydratation cutanée est aussi un facteur non négligeable, l'eau fluidifie la bicouche intercellulaire et facilite ainsi le passage des principes actifs.

La deuxième catégorie est liée au principe actif ; ce sont les propriétés physicochimiques et biologiques des molécules qui déterminent le taux de la diffusion et même la stabilité d'un produit médicamenteux. Idéalement, les molécules doivent être à la fois lipophiles et hydrophiles pour être capable de diffuser dans le stratum corneum, puis dans l'épiderme. Elles doivent avoir un coefficient de partage (rapport de concentration octanol/eau)

compris entre 1 et 3 [35]. La masse molaire des molécules ne devrait pas dépasser 500 Da avec un pH de la solution situé entre 5 et 9 [36].

Hormis ces facteurs qui pénalisent la diffusion et réduisent le nombre de molécules à administrer par voie transdermique, la diffusion souffre d'autres limitations comme le nombre très réduit des candidats potentiels, la faible quantité diffusée du principe actif, ce qui amène à augmenter la taille du patch et prolonger son activation, et puis le manque de maîtrise et de contrôle de la dose administrée.

Du fait de ces restrictions conséquentes, notamment du point de vue de la masse molaire (< 500 Da) et du temps nécessaire pour un effet thérapeutique, des chercheurs travaillent depuis une vingtaine d'années sur des stratégies et méthodes pour promouvoir la diffusion et atteindre une efficacité thérapeutique significative. Ces techniques physiques et/ou chimiques peuvent être classées en deux catégories : des techniques se basant sur l'application d'une force motrice qui gouverne la cinétique des molécules et des techniques se basant sur la perturbation d'une façon réversible de la couche cornée en la rendant plus perméable à une large gamme de molécules.

Les méthodes chimiques pour améliorer la diffusion contribuent largement à la compréhension et la maîtrise de la diffusion transdermique. Les chercheurs sont à la recherche de la meilleure formulation ou matériaux et tentent d'identifier les agents qui améliorent le passage des molécules avec une attention particulière concernant une éventuelle irritation voire brûlure de la peau [37]. Malgré des études poussées dans ce domaine, très peu de composants ont été finalement incorporés dans des dispositifs commercialisés [25].

Les méthodes physiques sont beaucoup plus élaborées, nous présentons par la suite plusieurs dispositifs commercialisés. Ces derniers se basent sur l'utilisation d'une source d'énergie extérieure pour contourner la barrière cutanée. Ces méthodes connaissent un succès et un développement continu depuis plusieurs années. Parmi ces méthodes, on trouve l'électroporation, les microaiguilles, la sonophorèse et l'ionophorèse. La Figure 9 présente quelques-unes des techniques les plus utilisées pour les deux méthodes.

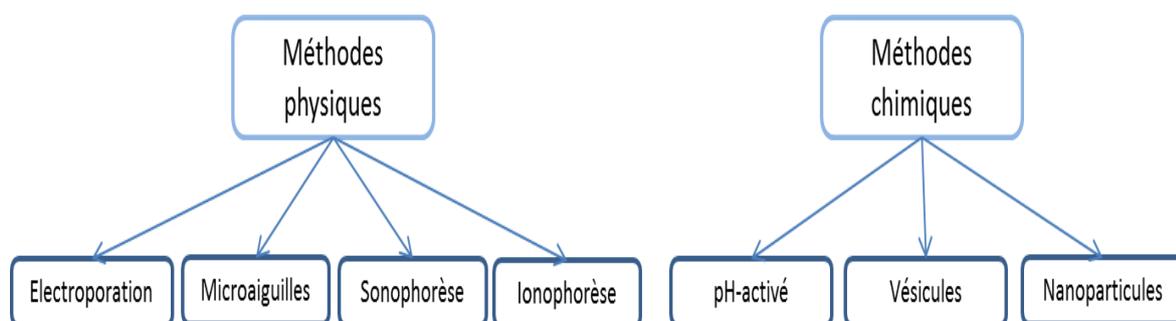


FIGURE 9 : METHODES PHYSIQUES ET CHIMIQUES POUR AMELIORER LA DIFFUSION TRANSDERMIQUE

4. ETAT DE L'ART DES TECHNIQUES D'AMELIORATION DE DIFFUSION TRANSDERMIQUE

Les quatre techniques physiques citées précédemment sont abordées plus en détail dans cette partie à travers une description des études récentes ainsi que des produits commercialisés. Nous établirons en fin de chapitre une synthèse comparative des techniques afin de retenir celle qui convient le mieux à la conception d'une solution technologique qui réponde aux besoins du patient

4.1. Electroporation

L'électroporation est une des approches de la délivrance cellulaire basée sur la perméabilisation transitoire de la peau pour faciliter le transport des molécules. Les premières études sur l'électroporation ont commencé dans les années 80 avec le Dr Neumann et ses collègues et ont porté sur l'application d'un champ électrique pulsé pour perméabiliser temporairement une membrane biologique et administrer de l'ADN dans les cellules. Les études *in vitro* ont démontré des résultats prometteurs facilitant le développement des applications *in vivo* [38]. L'électroporation, appelée parfois électroperméabilisation, a connu un intérêt croissant de la part de spécialistes de la biophysique, biotechnologie, pharmacie et de la médecine et cela dès les années 80.

Les applications de l'électroporation « EP » sont diverses et variées. Elle est utilisée comme un traitement anti-cancer (Bleomycine, Poloxamer, etc), pour administrer des vaccins à base d'ADN ou de protéines et aussi pour la thérapie génique. Ce n'est que récemment que l'EP a démontré sa faisabilité pour l'administration transdermique de médicaments. Malgré le fait que les mécanismes régissant l'électroporation ne sont toujours pas clairement identifiés, deux modèles théoriques sont proposés pour décrire le processus : la théorie de l'instabilité électromécanique et la théorie des pores [39]. La théorie de l'instabilité électromécanique est une description déterministe basée sur la compression mécanique des membranes cellulaires sous l'effet d'un champ électrique. Cependant, cette théorie ne permet pas d'expliquer un grand nombre d'observations expérimentales. La théorie des pores considère qu'une application d'un champ électrique perturbe la structure membranaire d'une façon réversible (ou non réversible si tel est l'effet souhaité), cela crée des pores aqueux dans la bicouche de lipides (Figure 10) et dans le cytoplasme, ce qui augmente le transport de molécules que ce soit ions, traceurs, protéines, anticorps, ARN et ADN à travers une membrane normalement imperméable [40].

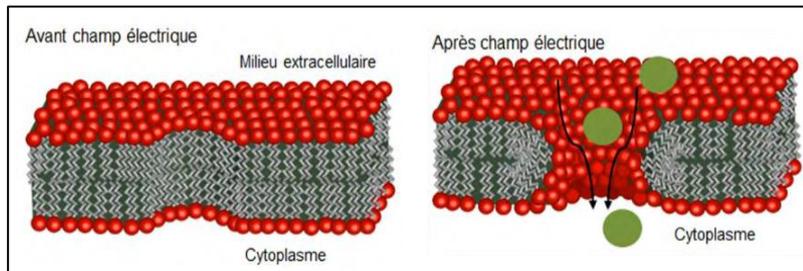


FIGURE 10 : CHANGEMENT DANS LA STRUCTURE DE LA BICOUCHE DE PHOSPHOLIPIDE ET DE LA MEMBRANE CELLULAIRE AVANT ET APRES APPLICATION D'UN CHAMPS ELECTRIQUE PULSE [41]

Des paramètres électriques, chimiques ou cellulaires influencent l'EP et doivent donc être optimisés pour mieux maîtriser ce mécanisme. Les paramètres électriques sont les plus déterminants quant à l'efficacité du transfert et la viabilité de la cellule. Il s'agit plus explicitement de l'intensité du champ électrique E , la durée, la fréquence et le nombre des impulsions électriques.

Les deux formes de pulsations les plus utilisées sont les formes carré et exponentielle décroissante ; la première est plus rapide du fait qu'il n'y a pas de capacité de décharge contrairement à la forme exponentielle. Cependant cette dernière s'avère plus efficace car elle permet un maintien de perméabilité pour une durée plus longue [42].

Le nombre d'impulsions appliquées affecte l'efficacité de la perméabilisation et la durée de vie de l'état perméable. Plus le nombre d'impulsions est élevé, plus le nombre de molécules transférées augmente et plus la durée de vie des « pores » est longue. La fréquence de répétition des impulsions n'améliore pas le taux de perméabilisation mais son principal avantage est la diminution de la contraction musculaire pendant l'application. Habituellement, elle est entre 1 et 2 Hz.

L'utilisation de l'EP irréversible a été introduite par Rubinsky comme une méthode qui permet une perturbation irréversible d'une membrane cellulaire ce qui provoque la mort de la cellule. Elle est largement utilisée comme une méthode semi-invasive pour tuer les cellules cancéreuses. Elle fait objet de plusieurs essais cliniques comme thérapie pour des tumeurs malignes du foie et des poumons [40].

LES APPLICATIONS BIOMEDICALES DE L'ELECTROPORATION :

L'électro-chimiothérapie est considérée comme le domaine d'application le plus prometteur de l'EP. Le docteur Mir de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France) est considéré comme l'un des précurseurs à l'utilisation de cette technique, il a développé la méthode et posé les bases et les protocoles à suivre vers le début des années 90 [43]. En 2012, plus de 3000 patients ont été traité en Europe avec l'électro-chimiothérapie [44]. Elle combine l'injection de médicaments et l'électroporation [Figure 11], l'idée étant que toutes les cellules sont peu perméables aux agents thérapeutiques et le fait d'appliquer

l'électroporation aux alentours des cellules tumorales augmentera la perméabilité de ces dernières et permettra ainsi une administration localisée. Une étude clinique intéressante sur le traitement de mélanomes avec l'électro-chimiothérapie rapporte que 19 patients ayant au moins deux mélanomes métastatiques en phase 2, ont reçu sur un premier mélanome des injections de bléomycine suivi d'une séance d'électroporation comparées avec des injections de bléomycine seules sur un autre mélanome. Parmi 18 lésions, 13 (72%) ont montré une réponse complète, 1 (5 %) a montré une réponse partielle, 3 (18 %) n'ont mené à aucun changement et 1 (5 %) a montré une progression de la maladie sur une période supérieure à 12 semaines. Cela présente un taux de 77 % de réponse objective « connu dans le domaine de l'oncologie sous l'acronyme ORR : Objective Response Rate », ce qui est significativement supérieur au 32 % observé dans le cas d'injection de bléomycine seule [45].

Une autre étude plus récente [46] montre l'efficacité de l'utilisation de l'électro-chimiothérapie pour des tumeurs cutanées et sous-cutanées. La réponse au traitement pour différentes tumeurs (essentiellement le mélanome) était de près de 75 % complète et 10 % réponse partielle du nodule traité. L'électro-chimiothérapie est une méthode simple d'application, avec un minimum d'effets secondaires et qui a démontré une grande efficacité.

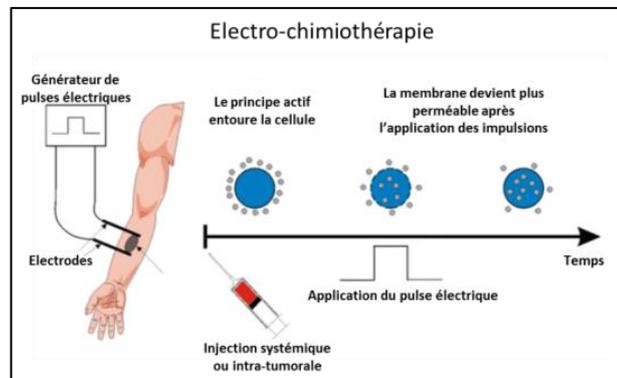


FIGURE 11 : PRINCIPE DE L'ELECTRO-CHIMIOOTHERAPIE. UNE APPLICATION ADEQUATE DES PULSES ELECTRIQUES AMELIORE LA PERMEABILITE DES CELLULES CANCEREUSES (MODIFIE A PARTIR DE [46])

La sûreté et la complexité de générer des impulsions hautes tensions, surtout pour un dispositif médical portatif, font de l'électroporation une technique qui requiert plus de développement et de maturité. Appelée parfois électro-incorporation, cette technique a su montrer son efficacité pour améliorer le transport des molécules à travers une membrane biologique. Dans des expérimentations *in vitro*, elle a permis un transport de 1 à 4 fois supérieur à une diffusion classique. De plus, elle facilite le passage des macromolécules allant jusqu'à 40 KDa. Le Tableau 2 expose quelques molécules, entre autres, pour lesquelles une administration efficace a été prouvée.

Année et référence	Méthode	Principe actif	Modèle de peau
1995 [47]	150-350 V	heparin	Peau humaine
2000 [48]	130 V	tetracaine	Peau de souris
2003 [49]	400 V	timolol	Peau humaine
2010 [50]	120 V	doxepin	Peau de porc
2013 [51]	70 à 570 V	Doxorubicin, fentanyl	Peau de souris
2013 [52]	45 à 500 V	calcein	Peau de porc

TABLEAU 2: DELIVRANCE DE PRINCIPES ACTIFS PAR ELECTROPORATION SUR DIFFERENTS MODELES DE PEAU

Une autre application biomédicale de l'EP concerne l'électro-transfert des gènes aux cellules et tissus dans le cadre de la thérapie génique et la vaccination par ADN. La vaccination génétique, ou vaccination à ADN a connu un grand succès au regard de ses avantages multiples. La réponse immunitaire provoquée est de longue durée, le risque d'infection est minime et le vaccin pourrait être codé pour traiter plusieurs pathogènes en même temps [44].

Des recherches intensives ont été menées pour mieux comprendre le mécanisme de la carcinogène, des croissances tumorales et des métastases, et pour développer des méthodes sûres et efficaces pour délivrer des gènes thérapeutiques, essentiellement la vectorisation [53]. Récemment, un protocole a été mis au point pour établir et optimiser les paramètres de l'EP, incluant entre autres la tension, la durée des pulses et la concentration de plasmides, pour délivrer de l'ADN à des cellules de follicule dentaire pour étudier l'impact de différents gènes sur l'éruption dentaire [54].

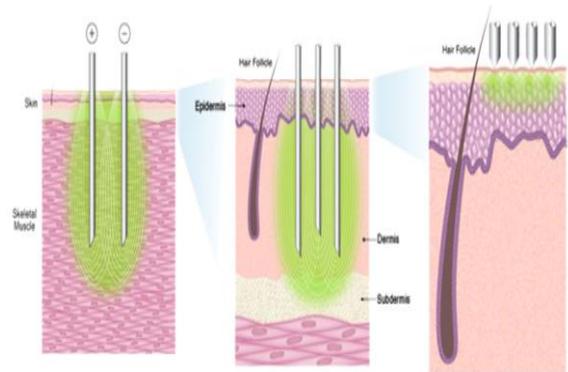
Le choix des paramètres électriques, notamment l'amplitude, la durée des pulses, et la fréquence varie selon l'application médicale souhaitée. Le Tableau 3 présente un exemple pour chaque application. Un seul dispositif ne peut satisfaire cette large gamme de valeurs, il est par conséquent primordial de bien définir l'application avant de concevoir ou acheter un dispositif.

Application	Amplitude	Durée
Electro-chimiothérapie	~ kV	~ 800 μ s
Administration de médicaments	< kV	ms
Electro-transfert	~ kV	μ s-ms
Electroporation d'une seule cellule	>mV	μ s

TABLEAU 3: GAMME D'AMPLITUDES ET DE DUREES D'APPLICATION SELON L'APPLICATION SOUHAITEE

L'OFFRE COMMERCIALE EN ELECTROPORATION :

L'entreprise pharmaceutique Inovio a conçu une plateforme de recherche et d'essais cliniques sur l'électroporation et de développement de produits et de thérapies immuno-oncologiques pour traiter le cancer de la prostate, du pancréas et des poumons mais aussi des maladies infectieuses et virus comme l'hépatite et Ebola. Inovio a développé une gamme de produits basée sur des microaiguilles combinées avec l'électroporation intradermique et intramusculaire (Figure 12).



© Inovio Pharmaceuticals, Inc., 2011. All Rights Reserved.

FIGURE 12 : INOVIO, COMBINAISON DE L'ELECTROPORATION ET DES MICROAIGUILLES INTRAMUSCULAIRE ET INTRADERMIQUE

Il existe d'autres dispositifs sur le marché, à différents stades de développement, qui se basent sur le même principe offrant plus ou moins de flexibilité et d'efficacité. Parmi ces dispositifs, on trouve **Ichor** d'Ichorms [55], **AgilePulse** de **BTX** [56] et **Nucleofector** de **Lonza** [57].

4.2 Les Microaiguilles

Historiquement, pour atteindre une région subdermique ou intramusculaire, les vaccins et les agents bio-thérapeutiques d'une façon générale sont administrés via une aiguille hypodermique. Une injection permet une administration peu chère et garantie fiabilité et rapidité de l'effet thérapeutique. Cependant, les aiguilles hypodermiques ne sont pas accessibles à tous les patients, elles sont utilisées majoritairement dans les hôpitaux et laboratoires ou sinon par les patients ayant suivis une formation adaptée [58]. Se rajoute à cela l'observance des patients qui diminue d'une façon significative à cause des douleurs ou de la phobie de l'aiguille [59].

Durant ces dernières décennies, les études se sont dirigées vers la réduction de la taille des aiguilles, pour arriver à des dimensions micrométriques, ce qui permet de préserver la fiabilité et la rapidité de la technique, tout en minimisant la douleur et la phobie. Ces microaiguilles devraient être suffisamment grandes pour faire passer toutes les molécules et en même temps, suffisamment petites pour améliorer l'observance et la sécurité des patients. Cette technique plutôt récente a vu le jour vers la fin des années 90. Comme présenté sur la Figure 13, le nombre de publications est en croissance permanente, supportée par une communauté académique et industrielle (comme Lohman Therapie Système « LTS », 3M et Corium [60],[61],[62]) qui a mené plusieurs essais cliniques et commercialisé quelques dispositifs. Cependant, elle n'a toujours pas atteint un stade de

maturité suffisant. Cela passera inévitablement par une évolution technologique des matériaux biocompatibles et par une meilleure maîtrise de micro-fabrication.

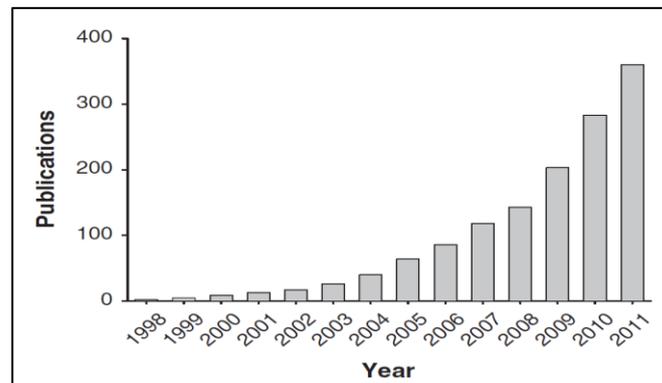


FIGURE 13 : NOMBRE DE PUBLICATIONS SUR LES MICROAIGUILLES TRANSDERMIQUES [63]

FABRICATION DES MICROAIGUILLES :

L'idée de la miniaturisation et de la création d'une matrice de microaiguilles adaptées pour une application pharmaceutique a été envisagée dans les années 70, mais c'est vers la fin des années 90 que cela est devenu possible grâce au développement de l'industrie microélectronique.

En effet, les premières microaiguilles ont été fabriquées en silicium, la microélectronique a permis ensuite la maîtrise de la micro-fabrication avec divers matériaux ; métal, polymère, verre et céramique et diverses formes et tailles s'adaptant ainsi aux différentes applications. Généralement, les microaiguilles peuvent être classées en 4 catégories (Figure 14) ; chacune utilisant un mécanisme différent pour administrer des principes actifs :

- Solides (*Poke and Patch*) : Utilisées comme un prétraitement de la peau. Après avoir inséré et enlevé les microaiguilles, des pores micrométriques se forment à la surface de la peau laissant place à une diffusion améliorée à travers ces pores lors de l'application d'un gel ou d'une crème sur la peau.
- Enrobées de médicaments (*Coat and Poke*) : Il s'agit de microaiguilles solides, comme dans la première catégorie, sauf qu'au lieu de les enlever pour appliquer une solution médicamenteuse, cette dernière est directement déposée sur les microaiguilles pour une diffusion instantanée après le contact avec la peau.
- Solubles (*Poke and release*) : Les microaiguilles dans cette catégorie sont fabriquées de polymères biodégradables. Ce polymère encapsule le principe actif qui est dissout dans le corps en même temps que les microaiguilles.
- Creuses (*Poke and flow*) : Ce mécanisme fournit un conduit direct pour faire passer les médicaments sous la peau. Pour générer un écoulement, plusieurs méthodes

d'actionnement existent, notamment à base de ressorts, de moteurs ou encore de pompes piézoélectriques ou à engrenages.

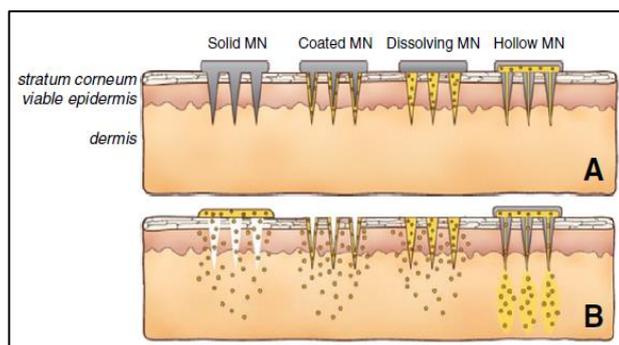


FIGURE 14 : LES DIFFERENTS TYPES DE MICROAIGUILLES [64]

Le choix du type des microaiguilles est déterminé selon l'application. Généralement, le choix est fait entre simplicité de fabrication et d'utilisation, quantité maximum délivrable et le contrôle de l'administration. Le Tableau 4 résume les avantages et les inconvénients de chaque type.

Type de microaiguilles	Simplicité du design et de la fabrication	Simplicité d'utilisation par le patient	La dose maximum possible	Contrôle de l'administration
Solides	+++	++	++	++
Enrobées/ solubles	++	+++	+	++
Creuses	+	+	+++	+++

TABLEAU 4: CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS TYPES DE MICROAIGUILLES [65]

Malgré ces différentes typologies, certaines caractéristiques restent communes. Elles sont souvent utilisées sous forme de matrice de 10 à 10 000 microaiguilles mesurant entre 100 et 1000 μm . La longueur est un paramètre à définir avec précaution ; avec la déformation de la peau, les petites dimensions de microaiguilles peuvent s'avérer peu fiables ; quant aux grandes dimensions, elles présentent des sensations de douleurs accrues.

DEVELOPPEMENTS RECENTS ET PRODUITS COMMERCIALISES:

En termes de progrès récents pour aller vers des essais cliniques concluants et des applications commerciales (Figure 15), la technologie des microaiguilles est en bonne voie. En plus de l'administration transdermique qui intègre le volet médical et cosmétique, on retrouve des travaux sur les délivrances oculaires ou intercellulaires. Un des précurseurs est **DermaRoller** [66], l'entreprise commercialise en effet un rouleau couvert de microaiguilles solides entre 0,2 et 2,5 mm de longueur, pour traiter les cicatrices, l'acné et améliorer la texture de la peau. Un autre dispositif basé sur cette technologie, « **Intanza** »,

propose le premier vaccin intradermique contre le virus de l'*influenza*, il a été élaboré en France par **Sanofi** [67].

« **Zosano pharma** » est une entreprise pharmaceutique qui a cumulé une expérience considérable dans le développement des microaiguilles enrobées de médicaments. Ils sont en phase III d'un essai clinique pour traiter la migraine et en phase II pour traiter l'ostéoporose et l'hypoglycémie [68]. Un autre dispositif basé sur le même type de microaiguilles est le **Nanopatch** [69], développé par **Vaxxas** pour traiter la maladie de la poliomyélite, il est au stade d'étude préclinique et de maîtrise de fabrication. Concernant les microaiguilles solubles, **BioSerentach** développe un patch pour délivrer de la **lixisenatide**, en collaboration avec **Sanofi** [70].

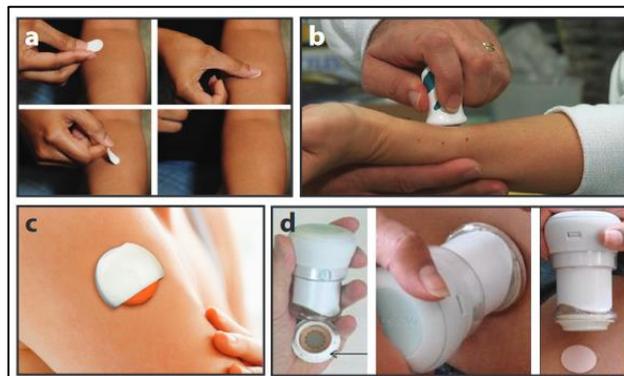


FIGURE 15 : DISPOSITIFS BASES SUR LA TECHNOLOGIE MICROAIGUILLES, (A) GARY MEEK DE GEORGIA TECH ; (B) VAXXAS ; (C) CORIUM INTERNATIONAL ET (D) ZOSANO PHARMA [71]

4.3 Sonophorèse

La sonophorèse utilise les ultrasons pour améliorer le transport topique ou transdermique des médicaments en changeant la structure de la peau ou en favorisant un flux convectif à travers la peau (Figure 16).

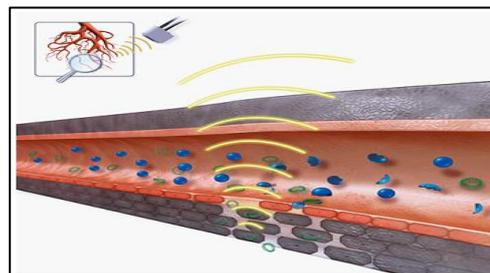


FIGURE 16 : ILLUSTRATION DE LA SONOPHORESE [72]

Cette technique a un domaine d'application varié, de l'administration passant par la cosmétique ou encore l'échographie (Tableau 5). Les premières études datent des années 50 ; Fellingner et Schmidt ont rapporté l'efficacité d'un traitement de la polyarthrite des articulations de la main en utilisant une pommade d'hydrocortisone avec la sonophorèse [73].

Les applications majeures de la sonophorèse

Administration de médicaments
Médecine de sport
Outil de diagnostique
Thérapie génique

TABLEAU 5:APPLICATION MAJEURES

QU'EST-CE UN ULTRASON :

Les ultrasons sont des vibrations acoustiques sous forme d'ondes de compression longitudinales qui se propagent à des fréquences au-delà du seuil auditif humain, c'est-à-dire 20 kHz.

Dans le domaine biomédical, les ultrasons sont générés par un transducteur qui convertit l'électricité en ultrasons en utilisant le principe piézoélectrique. Cet effet décrit le comportement de certains matériaux céramiques, qui s'étendent ou se contractent lorsqu'une tension est appliquée à leurs bornes. Pour générer des ultrasons à ondes continues et de même fréquence, une tension alternative est appliquée au niveau du transducteur. La forme d'onde et la fréquence restent inchangées indépendamment du milieu de propagation. Différents paramètres définissent la propagation des ultrasons dans un milieu. Il s'agit essentiellement de la fréquence, de l'intensité et de la répétition du pulse.

Fréquence : Selon la gamme de fréquence d'utilisation, cette technique peut être classée comme sonophorèse faible, moyenne ou haute fréquence, comme présenté sur le Tableau 6. Les ultrasons utilisés en thérapeutique varient entre 0,5 et 3 MHz. Ceux utilisés en échographie par exemple sont de l'ordre de 6 MHz.

Type d'ultrasons	Gamme de fréquences
Fréquence faible	20- 100 KHz
Fréquence moyenne	0.7 - 3 MHz
Fréquence haute	3-10 MHz

TABLEAU 6: TYPES D'ULTRASONS

Intensité : Il existe une relation directe entre la pression acoustique délivrée (en Pascal) et l'intensité ultrasonore. Cette dernière définit la quantité d'énergie véhiculée par une onde ultrasonore lorsqu'elle traverse une surface donnée et s'exprime en W/cm²

$$I = \frac{P^2}{2\rho c'}$$

ÉQUATION 3 : INTENSITE ULTRASONORE

Où I : intensité ultrasonore (W/cm²)

P : Pression acoustique (Pa)

c' : Célérité (m/s)

ρ : Masse volumique (kg/m³)

Répétition du pulse : La durée du pulse et sa fréquence de répétition sont deux paramètres à prendre en considération. Le duty cycle est le plus souvent autour de 20%.

La densité d'énergie totale délivrée peut s'exprimer en fonction :

$$E = I.t$$

ÉQUATION 4 : LA DENSITE D'ENERGIE TOTALE DELIVREE

Où t : le temps d'exposition (en secondes)

LES MECANISMES DE LA SONOPHORESE :

Lorsqu'une onde se propage à travers la peau, cela donne naissance à différentes sortes d'interactions biologiques. Bien que de nombreuses études aient été menées durant ces dernières décennies, une description précise de ces mécanismes et leurs inter-corrélations reste très approximative. Les mécanismes de la sonophorèse incluent l'effet de cavitation, de température et de micro-écoulement.

a) Cavitation

Ce phénomène consiste en la création de bulles de gaz ou de vapeur dans un liquide soumis à une dépression. L'origine de cette dépression peut provenir d'un écoulement de fluide, d'une onde lumineuse entraînant la variation de la densité du liquide ou bien d'une onde acoustique. La cavitation agit sur la couche cornée à travers une désorganisation lipidique, une dépression cornéenne et un élargissement de l'espace intercellulaire. La cavitation est considérée comme un mécanisme majeur de la sonophorèse. Elle est directement proportionnelle à l'intensité des ultrasons.

b) Température

Lors de la propagation des ondes ultrasonores, l'absorption de cette énergie augmente la température de la région exposée. Le coefficient d'absorption des tissus est le facteur qui détermine l'intensité de l'échauffement. Les tissus ayant un fort coefficient chauffent plus rapidement, comme les os, et d'autres avec un faible coefficient chauffent moins comme les tissus musculaires. Le coefficient d'absorption dépend directement de la fréquence ultrasonore. A fréquence fixe, la température dépend de l'intensité et du temps de l'exposition.

c) Micro-écoulement

Ce phénomène décrit le flux de courant unidirectionnel, créé acoustiquement par les réflexions ultrasonores et autres distorsions, qui ont lieu dans des milieux liquides et semi-liquides lors de la propagation d'une onde. Des études démontrent que ce phénomène de transport convectif ne joue pas un rôle dominant dans l'amélioration du transport des

molécules [74]. Cependant, il prend de l'ampleur quand l'impédance acoustique n'est pas adaptée ou lors d'une application prolongée et continue d'ondes ultrasonores.

LES EFFETS DES ULTRASONS SUR UNE MEMBRANE BIOLOGIQUE :

L'exposition prolongée aux ultrasons pourrait ne pas être totalement sans risque. En effet, une étude a été menée pour déceler des modifications de la structure de la peau humaine après une exposition aux ultrasons en utilisant un microscope optique. Il en résulte que les échantillons exposés à une intensité inférieure à $2,5\text{W}/\text{cm}^2$ n'ont subi aucune modification et qu'au-delà, les échantillons ont présenté des lésions sévères [74].

L'ETAT DES CONNAISSANCES SUR L'EFFICACITE DE LA SONOPHORESE :

Relativement très peu d'essais cliniques ont été conduits pour étudier la sonophorèse. Une étude clinique impliquant 30 patients atteints d'alopecie a été menée en utilisant la sonophorèse basse fréquence (25 KHz, 500-100 mW/cm²). Les résultats ont été positifs et ont démontré une meilleure diffusion des molécules methylprednisolone (375 Da) et cyclosporine (1202 Da) [75]. Katz et al. ont rapporté les résultats d'une étude sur 42 patients visant à délivrer un mélange d'anesthésiques locaux (lidocaïne et prilocaïne) en utilisant **SonoPrep** [76]. Ce dernier est l'un des premiers dispositifs commercialisés basés sur la sonophorèse. Les résultats ont montré que le niveau d'anesthésie atteint avec 5 minutes de sonophorèse était comparable à celui atteint en 60 minutes sans sonophorèse. Levy et al. [77] ont montré qu'une exposition aux ultrasons (1 Mhz, $1,5\text{ W}/\text{cm}^2$) de 3 à 5 minutes améliore la diffusion de la molécule mannitol et du physostigmine jusqu'à 15 fois sur une peau de souris.

Le Tableau 7 présente quelques molécules dont l'efficacité de transport utilisant la sonophorèse a été démontrée dans plusieurs expérimentations *in vitro* ou *in vivo* et sur différents tissus biologiques, que ce soit humain ou porcin.

Molécule	Masse molaire	Peau	Fréquence	Intensité	Temps d'application	Duty cycle	Résultats	Réf.
Caféine	194 Da	Porc (<i>in vitro</i>)	3 MHz	0.2 W/cm ²	240 min	100 %	x 2.5	[78]
Corticosterone	346 Da	Humaine (<i>in vitro</i>)	20 KHz	125 mW/cm ²		10 %	x 80	[79]
Diclofenac	296 Da	Humaine (<i>in vivo</i>)	1 MHz	0.5 W/cm ²	5 min			[80]
Fentanyl	336 Da	Humaine (<i>in vitro</i>)	20 KHz	2.5 W/cm ²	10 min	100 %	x 2	[81]
Insuline	5807 Da	Humaine (<i>in vitro</i>)	20 KHz	173 mW/cm ²	60 min	20 %	> 2	[82]
Insuline	5807 Da	Porc (<i>in-vivo</i>)	20 KHz	100 mW/cm ²	60 min	20 %	x 3	[83]
Mannitol	183 Da	Porc (<i>in vitro</i>)	20 KHz	1.6 W/cm ²	90 min	10 %	x 33	[84]

TABLEAU 7: ETUDES DE TRANSPORT DE MOLECULES EN UTILISANT LA SONOPHORESE

PRODUITS COMMERCIALISES :

La conception de dispositifs portables, peu chers et efficaces est un des verrous de la communauté travaillant sur la sonophorèse. **Dermisonics inc** (USA) est une entreprise qui développe, teste et commercialise des patchs transdermiques notamment avec la technologie sonophorèse. Ils ont breveté plusieurs dispositifs. « **Patch-Cap** » tout d'abord à partir de 2005, remplacé par « **Medi-cap** » et puis finalement « **U-Strip** ». Ce dernier était le premier dispositif programmable, portatif et non-invasif à délivrer l'insuline [85].

Un autre dispositif basé sur cette technique est **Sonoderm** ; fabriqué par **Biomedical Electronics** (France), il traitait des problèmes liés à l'âge notamment la cellulite. Cependant, cette entreprise a fermé en 2014 après 5 ans existence.

Sonoprep d'Echo therapeutics est considéré comme le dispositif de sonophorèse qui a connu le plus de succès. Accepté par la FDA, ce système, utilisant des pulses contrôlés (5-30 secondes) de fréquence faible (55 KHz) pour perméabiliser la peau, a montré une efficacité pour délivrer l'insuline sur une peau de porc. Il s'avère que la commercialisation de ce dispositif a été arrêtée pour des raisons qui restent encore inconnues [86].

4.4 Ionophorèse

La technologie ionophorèse peut être décrite comme un procédé électrique non-invasif qui facilite le mouvement des ions et molécules à travers une membrane sous l'effet d'un faible courant électrique constant, acceptable physiologiquement. Cette technique n'est pas récente, les premières études remontant au 18^{ème} siècle. La première expérimentation fut réalisée par Leduc en 1900, il démontra la fiabilité de l'ionophorèse dans un système d'administration et l'importance de la polarité pour délivrer la strychnine et la cyanide à deux lapins [87]. La grande découverte dans le domaine dermatologique eu lieu dans les années 1980, l'efficacité contre l'hyperhidrose en utilisant l'eau du robinet ayant été démontrée. L'avantage premier de l'ionophorèse est sa capacité à administrer d'une façon contrôlée et versatile des médicaments pour traiter diverses maladies comme Parkinson, Alzheimer, jambes sans repos mais aussi la migraine, les douleurs articulaires et musculaires.

Une tension constante est rarement utilisée car la résistance électrique de la peau peut varier et donc lorsqu'une différence de potentiel est appliquée sur deux sujets ceci engendre une densité de courant non maîtrisée. Un système « ionophorétique » se compose généralement d'une source de courant, d'une solution ionisée placée sous une électrode de même polarité qui s'applique directement sur la peau et d'une électrode de retour, placée à proximité de la première, complétant ainsi le circuit (Figure 17). L'ionophorèse a l'avantage de promouvoir la délivrance des médicaments à travers une membrane biologique et d'atteindre un niveau thérapeutique significatif en un temps court comparé à une diffusion passive. Elle permet aussi une programmation ou un contrôle de la cinétique des molécules grâce à un circuit électronique intégré.

BASES ET MECANISMES :

Généralement, un dispositif basique basé sur la technique ionophorèse comporte une batterie, le principe actif et deux électrodes (Figure 17). Le phénomène dominant dans l'ionophorèse est l'électro répulsion i.e., les charges de même polarité se repoussent, en plus de deux phénomènes moins conséquents que sont l'écoulement électroosmotique et la diffusion passive. Par souci de tolérance physiologique, il est conseillé qu'une administration ionophorétique standard ne dépasse pas une densité de courant maximum de 0,5 mA/cm².

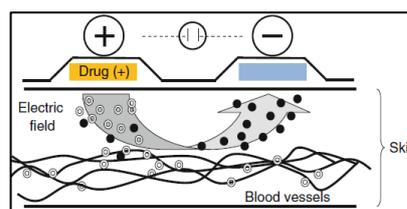


FIGURE 17 : LA TECHNIQUE IONOPHORESE

- **L'électro-répulsion**, appelé aussi électro-migration, définit la migration des molécules ionisées au contact d'électrodes de même signe. Par exemple, une molécule chargée positivement diffusera à travers la peau au niveau de l'anode (+).
- **L'électro-osmose** correspond à la migration des molécules (même neutres) grâce au flux convectif du solvant de l'anode vers la cathode dans le cas de l'ionophorèse anodique.

D'autres mécanismes seraient impliqués comme le transfert par shunt, qui dit que la diffusion est favorisée par la présence des follicules pileux et d'imperfections de la peau ou encore le mécanisme du transfert par flip flop qui explique la création de pores voltage-dépendants ce qui permet de perméabiliser la peau.

a. Les mécanismes de transport

Le transport des molécules à travers une membrane dépend essentiellement de la mobilité électrique induite par le gradient de potentiel, l'électro-répulsion, du flux convectif, l'électroosmose, et du gradient de concentration, la diffusion passive. Ainsi la somme de ces 3 contributions définit le flux transdermique total et s'écrit :

$$J_{Total} = J_e + J_c + J_p$$

ÉQUATION 5 : FLUX TOTAL

Où J_e : Flux de l'électro-répulsion
 J_c : Flux de l'électro-osmose
 J_p : Flux de la diffusion passive

L'estimation du flux en régime permanent J_{ss} (*steady-state*) est décrite par les lois de Nernst Planck, Navier-Stockes et la loi de Fick. Ces lois sont abordées plus en détail dans le chapitre sur la modélisation.

A ce stade, en simplifiant les équations, le flux transdermique s'interprète en se basant sur la loi de Faraday :

$$J = \frac{I t_i}{F Z_i}$$

ÉQUATION 6 : FLUX TRANSDERMIQUE SELON LA LOI DE FARADAY

Où J_i : Flux transdermique
 I : L'intensité du courant
 t_i : Le nombre de transport
 F : La constante de Faraday
 Z_i : La valence de l'ion

Le nombre de transport t_i est une fraction du courant total transportée par un ion spécifique i , et son efficacité comme porteur de charge s'écrit : $t_i = I_i/I$. Ce terme varie entre 0 et 1, il décrit l'efficacité du transport des médicaments. Il peut être extrait

expérimentalement à partir de la pente du flux en fonction du temps ou estimé à partir de l'Équation 7. Il est à noter que l'efficacité du transport ionique dépend d'une part des propriétés physicochimiques, ce qui détermine la mobilité et la concentration, et d'autre part des mêmes paramètres des co-ions et contre-ions présents, ce qui semble plutôt compliqué dans la mesure où cela requiert une connaissance de la mobilité et la concentration à l'intérieur de la membrane biologique. Ce paramètre est donc souvent déterminé expérimentalement et n'est donc valable uniquement pour le protocole expérimental utilisé [88].

$$t_i = \frac{C_i u_i z_i}{\sum_{n=0} C_j u_j z_j}$$

ÉQUATION 7: LE NOMBRE DE TRANSPORT

c et u représentent respectivement la concentration et la mobilité.

IONOPHORESE INVERSE :

L'ionophorèse inverse repose sur le même concept décrit précédemment pour l'ionophorèse. Elle est utilisée dans des applications pour lesquelles on souhaite extraire des ions ou molécules du corps humain, ces molécules endogènes migrent vers l'électrode opposée selon leurs concentrations et mobilités électriques.

Un des dispositifs les plus connus utilisant cette technique est la montre **GlucoWatch Biographer** (développée par **Cygnus, Inc**). Ce dispositif permet de mesurer la glycémie en extrayant le liquide interstitiel qui contient des molécules de glucose et permet aussi l'analyse via un biocapteur intégré (Figure 18). Cette montre, approuvée en 2002 par la FDA, a été commercialisée pendant des années aux Etats Unis avant de disparaître en 2007 pour des raisons de fiabilité, d'effets secondaires et de la nécessité d'une calibration et d'une période d'échauffement après 12h d'utilisation consécutive [89].

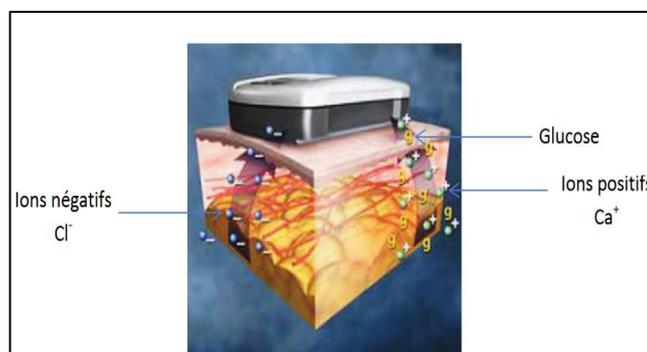


FIGURE 18 : GLUCOWATCH, DISPOSITIF DE MESURE DE LA GLYCEMIE BASE SUR L'IONOPHORESE INVERSE

APPLICATIONS DE L'IONOPHORESE :

Malgré l'ancienneté de cette technique, dont les premières études remontent à plus de 100 ans, ce n'est que vers les années 2000 que le premier dispositif commercialisé sous forme d'un patch transdermique a été approuvé. De plus, l'efficacité de la délivrance active et non-invasive de grandes molécules, notamment les protéines, n'a été prouvée que récemment.

Il est connu et démontré qu'une molécule chargée positivement diffuserait mieux qu'une autre chargée négativement. De fait, dans les conditions physiologiques, la peau a un point isoélectrique (p_i) de 4 à 4,5 ; en biologie, le p_i indique le pH pour lequel la charge électrique nette de la peau est nulle ou qu'une molécule est électriquement neutre d'une façon générale. Ainsi, aux valeurs physiologiques du pH (autour de 5,5), la peau est chargée négativement et donc acquiert une perméabilité sélective favorable aux cations [90].

L'administration de l'insuline, macromolécule avec une masse molaire d'environ 5807 Da, suscite l'intérêt de plusieurs chercheurs et compagnies pharmaceutiques. Elle fait l'objet de plusieurs études pour surmonter le challenge, qui est d'avoir recours systématiquement à une aiguille ou une canule pour pouvoir administrer une dose d'insuline. Dans cette optique, des chercheurs ont encapsulé les molécules d'insuline dans des liposomes, cela a résulté en une baisse de glucose dans le sang de 20 % par rapport à sa valeur initiale après 18 heures d'administration. Ce résultat est encourageant, mais il est bien loin d'atteindre une fiabilité ou un effet thérapeutique pouvant à court ou à moyen terme substituer la méthode classique [91].

Nombreuses sont les publications sur l'ionophorèse traitant de l'amélioration du transport des molécules petites, polaires, chargées ou même encore de tailles plus grandes, peptides ou protéines. Nous avons classé les domaines de recherche de cette technique en trois catégories majeures :

- Local et systémique : il s'agit de l'application la plus utilisée, avec des modèles *in vitro*, (Cellule de Franz) et *in vivo* (animal ou humain) bien définis et documentés. La délivrance locale inclut plusieurs molécules dermatologiques, des anesthésiques ou encore des antidouleurs. Pour la délivrance systémique, elle inclut entre autres des anti-migraines et des molécules pour le traitement des maladies neurodégénératives en plus des protéines et peptides.
- Oculaire : Le traitement des maladies oculaires par ionophorèse connaît un intérêt croissant ces dernières décennies. Très peu d'études *in vitro* sont menées comparées aux études transdermiques, cela est dû à la mauvaise évaluation du modèle oculaire. La plupart des études *in vivo* est réalisée avec des lapins et tout

récemment des expérimentations ont été réalisées sur l'homme [92]. Plusieurs études et essais cliniques démontrant l'efficacité d'une administration oculaire pour différentes molécules, sont décrits dans cet article [93]. Quoique qualifiée comme une méthode sans danger si les électrodes et la stimulation sont adaptées, il n'empêche que plusieurs complications ont été remontées durant des essais cliniques ; des sensations de douleurs et de brûlures pour une partie des patients traités.

- **Cosmétique** : Globalement, ce domaine reste minoritaire en termes d'études et de produits commercialisés. Néanmoins, quelques applications s'imposent dernièrement, notamment pour le traitement de l'hyperhidrose, l'administration de la vitamine C et le traitement des cicatrices et acnés [94].

Parmi les dispositifs commercialisés les plus connus, nous avons sélectionné ceux de la « Figure 19 » : **Ionsys**® (Figure 19a), approuvé par la FDA en 2006, est un dispositif qui permet de délivrer à la demande une dose prédéfinie de Fentanyl. Il permet de délivrer jusqu'à 80 doses de 40 µg à travers la peau. Chaque dose est délivrée en 10 minutes en appliquant un faible courant de 0,17 mA. Son succès est dû à la rapidité de l'effet thérapeutique ; les patchs délivrant des antidouleurs de type morphinique qui reposent sur la diffusion passive souffrent d'un inconvénient majeur, qui est le délai d'action.

Lidosite® **Topical System** (Figure 19b) développé par Vyteris, a été approuvé par la FDA en 2004. L'appareil contient un circuit électronique pour délivrer du courant, connecté à un patch à usage unique, le courant appliqué est de 1,7 mA pendant une durée de 10 minutes, permettant un effet anesthésiant équivalent à une diffusion passive d'une durée de 30 à 60 minutes. Ce dispositif a été récemment retiré du marché [95].

Zecuity® (Figure 19c), approuvé en 2013, permet de délivrer du Sumatripan, un anti-migraine. Il délivre 6,5 mg sur une période de 4 heures ; avec une intensité de 4 mA pendant 1 heure et 2 mA pendant 3 heures.

Activapatch [96], un dispositif décliné en trois versions, un patch 2,5 h, 4 h ou 12 h de fonctionnement. Le patch est vendu avec une membrane vierge que l'utilisateur imbibe avec la molécule qu'il souhaite. Il délivre une dose de 40 mA.min, pour la durée de traitement de 2,5 heures, cela revient à délivrer un courant de 0,26 mA.

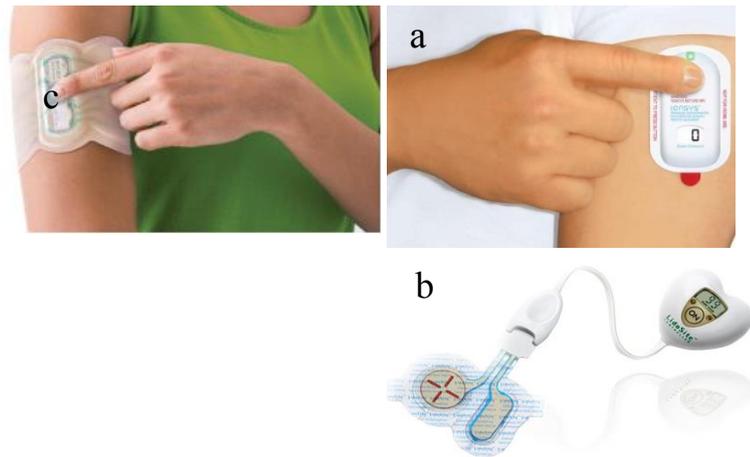


FIGURE 19 : QUELQUES DISPOSITIFS BASES SUR L'IONOPHORESE

5 SYNTHÈSE

Les principales techniques de diffusion présentées dans ce chapitre font partie de la 3^{ème} génération de systèmes transdermiques de délivrance de médicaments. Cette génération s'appuie constamment sur le développement et la maturité des nouvelles technologies pour ouvrir la porte de l'administration transdermique à de nouvelles gammes de molécules. La plupart des techniques, notamment celles que nous n'avons pas développées dans ce chapitre comme l'ablation thermique et l'injecteur de jet, se base sur la perturbation de la couche cornée pour faciliter le passage. La sonophorèse crée des microbulles avec la cavitation, les microaiguilles percent la peau et amènent le médicament via ces pores créés et l'électroporation perméabilise la peau via des impulsions de très haute tension. L'ionophorèse se voit comme une exception du fait qu'elle combine la perméabilisation de la peau et la possibilité de fournir une force électromotrice, grâce à un faible courant électrique, pour des molécules chargées et dont le mouvement est corrélé avec le champ électrique engendré. Plusieurs travaux ont exploité cette possibilité de promouvoir le déplacement par la technique ionophorèse en la combinant à d'autres méthodes de perturbation de la couche cornée pour des raisons de sécurité, d'économie et d'efficacité [97] [98]. La combinaison des méthodes peut créer une synergie favorable à la diffusion, plusieurs chercheurs ont publié des études sur la combinaison avec l'électroporation [99], les microaiguilles [100], les promoteurs chimiques [101]. Néanmoins, les spécialistes cherchent toujours à améliorer le processus et à adapter la combinaison selon les propriétés de chaque molécule.

Pour résumer, chacune des techniques décrites précédemment offre des avantages et des inconvénients qui sont présentés dans le Tableau 8 et qui sont déterminants pour sélectionner la technique qui respecte le plus nos exigences de conception.

Technologie	Avantages	Limitations
Electroporation	Contrôle la profondeur de pénétration Délivre des molécules polaires et/ou avec large masse molaire Local ou systémique	Peut s'avérer dangereuse (des Kvolts) Moins efficace que les autres méthodes pour délivrer des médicaments Circuit complexe
Micro-aiguilles	Technologie mature Dispositif miniature Aucune douleur	Micro-fabrication parfois complexe coûteux
Sonophorèse	Délivrance contrôlée Effet prolongé comparé à l'électroporation Délivre des molécules polaires et/ou avec large masse molaire Améliore l'observance des patients	Limité aux petites molécules Miniaturisation très compliquée Irritations et brûlures mineures
Ionophorèse	Délivrance programmable et contrôlée Dispositif miniature & réutilisable Effet thérapeutique rapide Local ou systémique Technologie mature	Favorise majoritairement les molécules chargées Irritations et brûlures mineures

TABLEAU 8: AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES TECHNIQUES DE PROMOTION DE DIFFUSION

La technologie microaiguilles et la sonophorèse ont été exclues rapidement de notre étude. La première présente l'inconvénient majeure d'être invasive physiquement, ce qui augmente les risques de blessure et de non acceptation. La deuxième est une méthode très complexe à concevoir, surtout pour un dispositif portable et miniature, avec des cas de brûlures et d'irritations recensés à la fin de plusieurs essais cliniques.

Quant à l'électroporation et l'ionophorèse, elles présentent toutes les deux plusieurs avantages et partagent des points communs dont la maturité de la technologie, l'efficacité de l'administration même sur des molécules de grandes tailles et la possibilité d'un contrôle de la dose délivrée. Cependant, l'électroporation favorise le passage des molécules en perméabilisant la peau comme décrit précédemment alors que l'ionophorèse agit sur la molécule et sur la perméabilisation de la peau. De plus, l'ionophorèse utilise un faible courant électrique, de l'ordre de 0,5 mA/cm² et donc, cette technologie est plus intéressante du point de vue énergétique.

Notre choix s'est finalement porté sur la technique ionophorèse pour la conception de notre système. Pour situer notre travail, il est intéressant de rappeler que les dispositifs basés sur l'ionophorèse présentés précédemment délivrent une dose de médicaments sans aucun mécanisme de contrôle ; le système fonctionne en une seule fois dès activation et tant que la pile fournit de l'énergie. Ensuite, le dispositif est systématiquement remplacé.

6 CONCLUSION

Dans ce premier chapitre, nous avons présenté la problématique liée au vieillissement de la population, les enjeux de proposer des systèmes permettant un suivi de l'état de santé des personnes et notre contribution dans le domaine des systèmes HHM « Human Health Monitoring Systems » à travers la proposition d'un système dispensateur de médicaments. Nous avons décrit le système et exposé les limitations liées à la barrière de la peau. Par la suite, nous avons explicité les différentes techniques physiques d'amélioration et de contrôle de médicaments et justifié notre choix de la technique ionophorèse en termes d'énergie, de contrôle et d'acceptabilité.

Dans le chapitre suivant, une expérimentation a été mise en place pour vérifier l'impact de l'ionophorèse sur la diffusion à travers la peau et bien comprendre les mécanismes mis en jeu. Une dépendance par rapport au courant de stimulation a été vérifiée dans le but d'un contrôle précis de la dose administrée.

CHAPITRE II : ETUDE DE L'AMELIORATION ET DU
CONTROLE DE LA DELIVRANCE DE PRODUITS ACTIFS
PAR LA TECHNIQUE IONOPHORESE

1. INTRODUCTION

Comme nous l'avons exposé précédemment, la conception d'un système transdermique pour délivrer des substances actives est confrontée au problème de la barrière de la peau. Très peu de molécules arrivent à contourner cette barrière, ce qui limite grandement le choix des molécules à administrer.

Dans le cas où les molécules traversent la peau par diffusion « loi de Fick », la quantité reste très faible et largement inférieure aux doses thérapeutiques. De plus, aucune maîtrise ni contrôle de la quantité délivrée à travers la peau n'est possible. En se référant à l'état de l'art présenté dans le chapitre I, la technique de diffusion par ionophorèse est la solution qui a été retenue pour palier à ces limitations. L'ionophorèse permet de générer un champ électrique qui accélère le mouvement des molécules, rendant la diffusion passive négligeable. Elle gouverne largement le transport des molécules et permet d'atteindre rapidement des niveaux thérapeutiques et de contrôler à tout moment la vitesse des molécules.

Ce chapitre est essentiellement consacré à la mise au point d'une expérimentation qui permet de valider et quantifier l'impact de l'ionophorèse sur la délivrance des médicaments. Elle permet également de connaître et maîtriser les mécanismes mis en jeu dans ce type de diffusion. Nous présentons le banc de l'expérimentation, la molécule et la membrane biologique utilisés. Nous détaillons le protocole suivi pour l'étude de la diffusion « passive » et « active » ainsi que les méthodes d'analyse des résultats. Finalement, nous concluons sur la possibilité d'un contrôle précis de la dose délivrée en fonction de stimuli électriques.

2. L'INTERET D'UNE ETUDE IN VITRO

L'absorption transdermique caractérise le passage d'une molécule à travers la peau, on peut séparer l'absorption en deux phases :

- La pénétration, qui correspond à l'entrée des molécules dans une première couche, la couche cornée par exemple.
- La perméation, qui est définie comme la pénétration des molécules d'une couche vers une autre possédant des fonctions et des structures différentes de la première couche.

Généralement, lors du processus d'un développement thérapeutique, une première évaluation, préclinique, fait appel à des expérimentations sur l'animal avant l'administration à l'homme. Ces expérimentations permettent de valider le mécanisme

d'action, de modéliser l'absorption et l'élimination et d'estimer la toxicité du médicament.

Nous avons adopté la même démarche lors de la conception de notre système. Une première expérimentation *in vitro* sur peau animal est réalisée. Son avantage majeur est la possibilité de contrôler tous les paramètres affectant la perméation à savoir le courant, la concentration, le pH, la température, la formulation etc., elle permet ainsi d'établir différents profils de perméation suivant les différents paramètres établis.

Une fois cette première phase validée, une expérimentation *in vivo* sur animal est à envisager avant les premiers essais sur l'homme d'un dispositif intelligent complet.

3. LES PARAMETRES INFLUENÇANT LE TRANSPORT IONOPHORETIQUE DES MOLECULES

Il existe une multitude de facteurs complexes affectant le transport iontophorétique. Pour mieux comprendre ce mécanisme et obtenir des résultats fiables et reproductibles, la maîtrise des facteurs électrochimiques et biologiques impliqués dans le processus est primordiale. Parmi ces facteurs, on trouve la densité et le profil du courant appliqué, la concentration, le pH de la solution et les propriétés de la molécule à étudier (masse molaire, pKa...).

3.1. La densité du courant

En se référant à la loi de Faraday présentée dans le chapitre I, le flux ionophorétique dépend linéairement de l'intensité du courant I. Cette loi est une forme simplifiée du modèle basé sur les équations de Nernst-Planck (Équation 23), que nous détaillons dans le chapitre suivant.

$$J = \frac{It_i}{FZ_i}$$

ÉQUATION 8: LOI DE FARADAY

A partir de cette équation, on déduit que le courant est un paramètre clé qui agit directement sur le flux de transfert. Une force externe « gradient de potentiel électrique » se rajoute donc à la diffusion passive « gradient de concentration », cela engendre une accélération des molécules à travers la membrane biologique en relation avec le courant appliqué. Généralement, un profil de diffusion unique est établi suivant les propriétés de chaque molécule. Une corrélation linéaire a été démontrée pour plusieurs molécules entre le flux, l'intensité du courant appliqué et la durée de son application [102],[103]. Cependant, la linéarité n'est pas systématique, plusieurs études ont démontré une faible corrélation pour certaines molécules [104], d'où la

nécessité d'une expérimentation spécifique et adaptée pour chaque molécule. Si la corrélation est prouvée, l'élaboration d'une loi de commande est envisageable pour un contrôle strict du flux de diffusion et une programmation au préalable selon le besoin de l'utilisateur.

3.2. Profil du courant

Dans la plupart des dispositifs ionophorétiques, la stimulation électrique est assurée par une source de courant continu (DC). L'efficacité de ce dernier a été démontrée par rapport à un courant alternatif (AC) dans plusieurs études [105],[106]. Cependant, le courant alternatif présente un avantage majeur, il permet de minimiser tout risque de brûlures et d'érythèmes en raison du fait que chaque électrode alterne entre anode et cathode [107]. En effet, l'application d'un courant continu pourrait engendrer des brûlures de légères à modérées sauf dans le cas d'utilisation de surfactants ou d'autres solutions pour protéger la peau [108]. De plus, la peau a tendance à se polariser ce qui réduit l'efficacité de l'ionophorèse.

Par ailleurs, l'utilisation d'un courant continu pulsé présente un bon compromis entre l'efficacité du courant DC, la sécurité du courant AC et la non polarisation de la peau. Il est rapporté que l'utilisation d'un courant DC pendant une courte durée (environ 10-15 minutes) associée au bon matériau des électrodes ainsi que leur bon design préviendrait de toutes brûlures ou sensations de douleur [109],[107]. Ces paramètres doivent être pris en considération lors de la conception du patch transdermique.

3.3. La concentration du principe actif

La concentration du principe actif est un paramètre expérimental important à prendre en compte. Augmenter la concentration d'une solution n'améliorera pas forcément le flux de la diffusion. La corrélation n'est pas toujours linéaire ceci étant dû essentiellement à l'interaction entre les molécules et la membrane biologique qui est plus complexe. Dans la plupart des cas, le profil flux-concentration atteint une valeur limite, par conséquent, l'augmentation de la concentration n'aura pas ou très peu d'effet sur la diffusion. De plus, la concentration peut avoir un impact sur le flux convectif [110] selon l'équation :

$$\overrightarrow{J}_{EO} = \overrightarrow{V}_w \overrightarrow{C}_D$$

ÉQUATION 9: FLUX ELECTROOSMOTIQUE

Avec V_w la vitesse du solvant et C_D la concentration du principe actif.

Vu la polarité négative de la peau, cela influence le transport des molécules neutres et celles chargées positivement. Néanmoins, comme mentionné auparavant, le flux convectif est un phénomène peu influençant dans le transport transdermique.

3.4. Le pH

Le pH de la solution agit sur la stabilité chimique du principe actif, il joue un rôle important dans l'ionisation des molécules. On peut obtenir une forme cationique ou anionique d'une molécule neutre en variant son pH. Par conséquent, le pH optimal est celui qui permet une forme ionisée majoritaire dans une solution. Cependant, pour éviter les irritations et les brûlures, le pH doit être faiblement acide voire neutre avec des valeurs comprises entre 5 et 7,4. Dans le cas de la lidocaïne, plus le pH est élevé plus l'ionisation baisse, on obtient une ionisation de 100 % à un pH de 5,5, 66% à un pH de 7,4 et 50 % à un pH de 7,7 [111].

3.5. Le choix de la molécule étudiée

Une large gamme de molécules avec des caractéristiques adéquates peut diffuser à travers la peau, comme la Scopolamine (303g/mol) utilisée contre le vomissement, la Rotigotine (315g/mol) pour le traitement des jambes sans repos et la Rivastigmine (250g/mol) prescrite pour les patients qui souffrent de démences dues à la maladie d'Alzheimer.

Nous avons choisi pour notre étude la molécule lidocaïne, qui est un anesthésique local de type amide et un agent anti-arythmique classe Ib. Elle est largement utilisée pour des anesthésies locales, des douleurs musculaires et articulaires modérées [112].

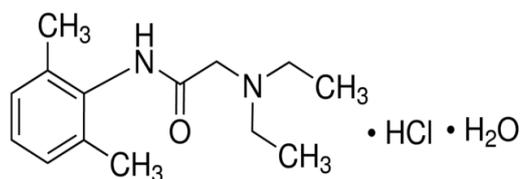


FIGURE 20 : LA MOLECULE DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE

Le chlorhydrate de lidocaïne ou lidocaïne HCl est la forme ionisée de la molécule (Figure 20) ; une poudre cristalline blanche, très soluble dans l'eau, avec un point de fusion d'environ 75 °C. La Lidocaïne HCl est un acide faible avec une valeur de pKa de 7,9 à 25 °C [113]. Le degré d'ionisation de la molécule dépend du pH de la solution. La lidocaïne HCl est positivement chargée à pH <7,9 ; favorable pour une diffusion ionophorétique anodale.

L'effet anesthésique est établi en modifiant la conduction du signal dans les neurones bloquant ainsi la propagation des signaux de douleur à destination du cerveau. Cette

molécule est considérée comme étant de petite taille (288 g/mol) par rapport à l'insuline (5823 g/mol), ou des protéines qui sont dans la plupart des cas entre 50 et 100 kg/mol. Outre ses caractéristiques physico-chimiques favorables, son poids moléculaire fait d'elle une candidate idéale pour l'ionophorèse car elle est assez grande pour une diffusion passive efficace et suffisamment petite pour constater l'impact de l'ionophorèse sur son mouvement.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1. Electrodes Ag/AgCl

La Figure 21 illustre un système ionophorétique avec des électrodes de référence Argent/chlorure d'argent, les électrodes les plus utilisées dans les systèmes ionophorétiques. Lorsqu'un courant électrique est appliqué, au niveau de l'anode, le principe actif ionisé (noté D⁺) est transporté du réservoir vers la peau au moment où un ion Cl⁻ (ion endogène) remonte vers l'électrode Ag pour former du AgCl. Au niveau de l'anode, une molécule Cl⁻ est libérée puis remplacée par un ion Na⁺ pour garantir l'électro-neutralité.

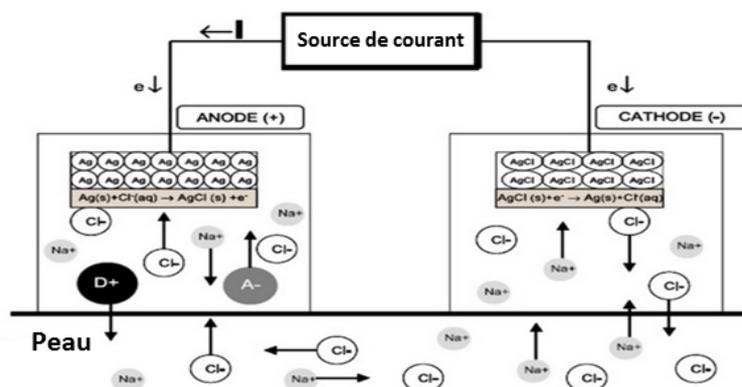


FIGURE 21 : SYSTEME IONOPHORETIQUE UTILISANT DES ELECTRODES AG/AGCL [114]

Les électrodes en Ag/AgCl sont les plus utilisées dans le domaine biologique essentiellement pour leurs capacités à résister aux changements de pH, ce qui, dans le cas contraire, pourrait altérer l'ionisation des molécules [98]. Ces électrodes sont réutilisables et assurent une fluctuation minimale des niveaux de tensions ou de courants.

4.2. Cellule de Franz

La cellule de Franz, Figure 22, est un dispositif d'expérimentation *in vitro* couramment utilisée pour l'étude du passage de principes actifs à travers une membrane biologique. Elle se compose de deux compartiments séparés par une membrane qui peut être

artificielle ou constituée de peau humaine ou animale. Le compartiment supérieur reçoit le principe actif qui passe à travers la membrane vers le compartiment inférieur. Ce dernier contient une solution tampon, qui hydrate et maintient l'intégrité physiologique de la peau.

L'électrode positive qui assure la stimulation électrique est déposée sur la membrane biologique. L'électrode négative qui est connectée à la masse du générateur, est immergée dans le compartiment récepteur par la même ouverture du prélèvement des échantillons.

Lors de l'application du courant, un champ électrique se crée entre les deux électrodes entraînant ainsi le principe actif du compartiment supérieur vers le compartiment inférieur passant par la membrane biologique. Le prélèvement des échantillons à intervalles réguliers permet de remonter à la quantité exacte de principe actif qui traverse la peau à tout instant.

Il est à noter que la cellule de Franz est thermostatée à 37 °C et dispose d'un système d'agitation magnétique pour assurer l'homogénéité de la solution.

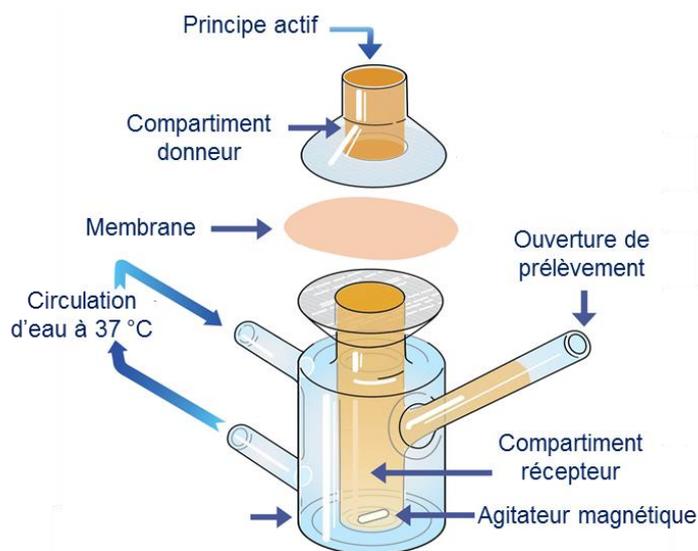


FIGURE 22 : LA CELLULE DE FRANZ, FIGURE MODIFIEE A PARTIR DE [115]

La lidocaïne a été obtenue auprès de **Sigma-Aldrich** (St. Quentin Fallavier, France). Les électrodes Ag/AgCl (E203, E205) ont été obtenues chez **Harvard Apparatus** (les Ulis, France). L'eau déionisée (résistivité > 18 MΩ / cm) a été utilisée pour préparer toutes les solutions. Le PBS (Phosphate Buffered saline) est composé de 137,9 mM de chlorure de sodium, 8 mM de phosphate de sodium dibasique, 2,6 mM de chlorure de potassium et 1,5 mM de phosphate de potassium monobasique.

4.3. Membrane biologique et sa préparation

Plusieurs travaux ont été menés pour étudier la corrélation entre le passage transdermique des molécules à travers une peau humaine et animale. La plupart de ces études conclut que la peau porcine peut substituer la peau humaine pour des études *in vitro*, elles présentent des similitudes de structure, partagent pratiquement la même densité folliculaire et la même perméabilité [116],[117],[118]. En plus de la fiabilité du modèle, la peau animale est couramment utilisée pour sa facilité d'obtention et son faible coût. Un grand nombre de répétitions est nécessaire avant de valider les résultats d'une expérimentation *in vitro* d'un point de vue statistique.

La peau de porc est aujourd'hui le modèle de référence pour l'étude du passage transdermique des molécules. L'oreille de porc est considérée comme la plus proche de la peau humaine selon des études comparatives sur des peaux prélevées à différents endroits (épaule, dos, oreilles) (Tableau 9).

Espèce	Peau entière (mm)	Epiderme (μm)	Couche cornée (μm)
Homme	3,0	70	16,8
Porc	3,4	66-72	21-26
Rat	0,9-2,8	30,4-61,1	13,7-34,7
Souris	0,7	29	9
Souris Hairless	0,7	28,6	8,9

TABLEAU 9: EPAISSEUR DE LA PEAU, DE L'EPIDERME ET DE LA COUCHE CORNEE EN FONCTION DE L'ESPECE CONSIDEREE [119],[116],[120]

Pour notre expérimentation, des oreilles de porc fraîches ont été obtenues auprès d'un abattoir local et ont été nettoyées sous l'eau froide. La peau entière a été retirée soigneusement de la région externe de l'oreille et séparée du cartilage avec un scalpel. Enfin, la peau a été lavée, dégraissée, découpée puis conservée au congélateur dans un emballage en aluminium à -80°C . Les échantillons ont été mélangés délibérément pour prendre en compte la différence des peaux et des épaisseurs dans le calcul du transport des molécules.

4.4. Protocoles

L'élaboration du protocole s'est effectuée en se basant en partie sur la littérature et sur l'expérience de collègues biologistes du laboratoire IMRCP de Toulouse. L'expérimentation a été réalisée avec 5 cellules de Franz en parallèle, posées sur une plaque magnétique faisant tourner un barreau aimanté à une vitesse de 30 tr/min. Les 5 cellules doubles parois sont reliées à un système de circulation d'eau à 37°C, ceci permet de garantir la même température pour toutes les cellules et de se rapprocher des conditions réelles (température du corps humain). Le compartiment receveur contient un volume de 12 ml de PBS. La peau de porc se situe entre le compartiment receveur et donneur, ce dernier contient 200 µl de lidocaïne HCl à 2% de concentration (20 mg/ml).

Des échantillons de 0,8 ml sont prélevés toutes les 30 minutes pendant une durée de 3 heures. Ces échantillons sont analysés par la suite pour remonter à la quantité de lidocaïne cumulée au bout des 3 heures au niveau du compartiment receveur et donc à la quantité qui a diffusé à travers la membrane. Ce volume retiré (0,8 ml) est remplacé instantanément par du PBS neuf. Le volume retiré est pris en compte dans le calcul et l'analyse des données.

L'électrode positive de 8 mm de diamètre est déposée sur la peau déjà imbibée de solution, ensuite l'électrode négative est introduite dans le compartiment receveur, en prenant soin de garder à peu près le même emplacement pour les 5 cellules. Ces électrodes sont reliées à une source de courant dont la conception sera présentée dans le Chapitre IV.

Plusieurs scénarios de stimulation électrique ont été mis en place et seront présentés par la suite. Dans un premier temps, nous avons appliqué une densité de courant de 0,5 mA/cm² pendant 30 minutes pour une durée totale d'expérimentation de 3 heures, comme illustré sur la Figure 23. Il est recommandé dans plusieurs études de se limiter à une densité de courant maximum de 0,5 mA/cm² pour éviter toute brûlure ou sensation de gêne. Cependant, une étude sur la tolérance a démontré que l'être humain peut supporter jusqu'à 5,5 mA/cm² pendant 20 minutes [92]. La durée d'application, la surface des électrodes et la densité de courant sont donc des facteurs qui nécessitent une optimisation pour garantir l'efficacité de l'administration et la sécurité de l'utilisateur.

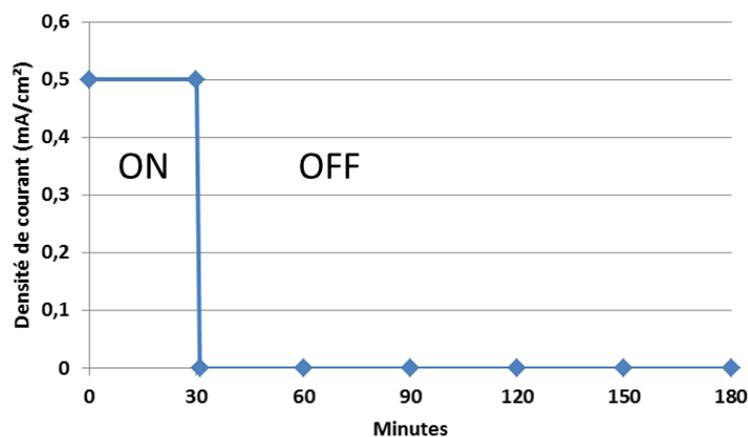


FIGURE 23 : STIMULATION ELECTRIQUE : 0,5 MA/CM² PENDANT 30 MINUTES PUIS 0 MA/CM² PENDANT 150 MINUTES

4.5. Procédure étape par étape :

- 1) Placer les cellules sur la plaque magnétique et déposer le barreau aimanté à l'intérieur de chacune d'elle. Ensuite, relier toutes les cellules au système de circulation d'eau à 37°C.
- 2) Remplir le compartiment receveur de PBS et laisser chauffer (double parois). En même temps, sortir la peau, déjà préparée, du congélateur et laisser une dizaine de minutes à température ambiante.
- 3) Déposer les peaux sur les 5 échantillons et fermer avec le compartiment donneur en fixant la structure à l'aide d'un clapet. A ce stade, une attention particulière doit être portée à la formation de bulles d'air sous la peau, ce vide pourrait bloquer complètement le passage des principes actifs.
- 4) 200 µL de lidocaïne HCl à 2% (4 mg dilué dans de l'eau pure) est déposée dans le compartiment donneur.
- 5) L'électrode positive est déposée sur la peau et celle négative immergée dans le compartiment receveur. La première électrode est reliée à la borne positive de la source de courant et la seconde à la masse.
- 6) Prélever le premier échantillon de 0,8 ml (à t = 0), pour s'assurer que la quantité au départ est bien nulle et que la peau n'est pas endommagée puis remettre, avec une seringue différente pour chaque cellule, le même volume prélevé avec du PBS vierge.
- 7) Prélever un échantillon à 30 minutes dans chaque cellule puis arrêter la stimulation électrique.

8) Refaire les mêmes opérations de prélèvement chaque 30 minutes jusqu'au 7^{ème} échantillon (3 heures). Au total, on obtient 35 échantillons à analyser.

La Figure 24 présente la cellule de Franz utilisée lors de l'expérimentation. A gauche avec l'ionophorèse et à droite en diffusion passive.

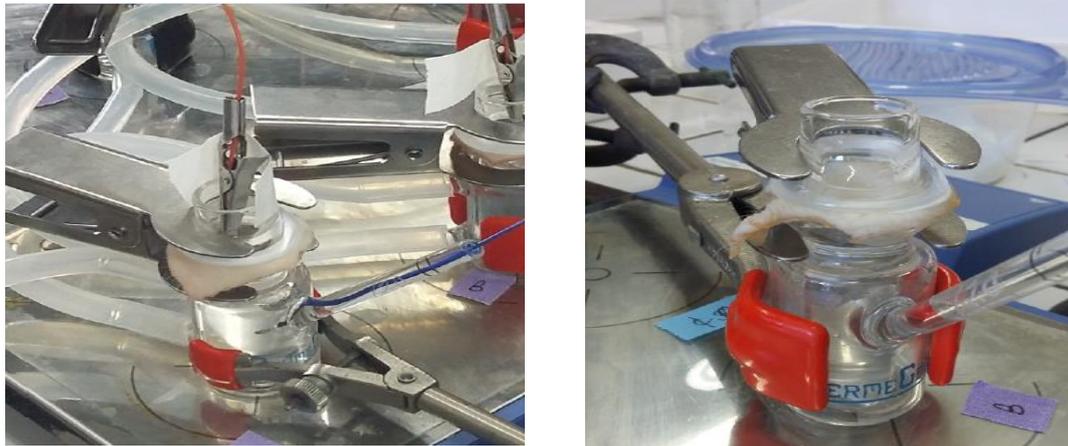


FIGURE 24 : LA CELLULE DE FRANZ UTILISEE LORS L'EXPERIMENTATION : A GAUCHE AVEC STIMULATION ELECTRIQUE, A DROITE : DIFFUSION PASSIVE

4.6. Conditions expérimentales

Dans un premier temps, plusieurs scénarios de stimulation électrique ont été élaborés pour valider et quantifier l'amélioration du transport de molécules apporté par l'ionophorèse. Pour cela, une densité de courant de **0,5 mA/cm²** a été appliquée pendant **30 minutes** puis éteinte pendant le reste du temps (2h30). En parallèle, le même protocole a été adapté pour une diffusion passive, cette fois sans stimulation électrique, utilisé pour comparer les deux transports (actif et passif).

Dans un second temps, nous souhaitons vérifier la relation et la dépendance de la quantité de médicaments délivrée en fonction du courant et de la durée de son application. Pour cela, nous avons appliqué différentes intensités (plus forte et plus faible) de sorte à voir l'effet dans les deux sens. D'autres expérimentations ont alors été mises en place avec des densités de courants de **0,25 mA/cm²** et **0,75 mA/cm²** pendant **30 minutes**.

5. ANALYSE DES RESULTATS

5.1. Spectroscopie de la lidocaïne HCl

Avant d'analyser les échantillons prélevés et calculer la quantité de lidocaïne passée à travers la peau, il a fallu déterminer la longueur d'onde pour laquelle la lidocaïne présente le plus d'absorbance et de s'assurer de la linéarité de cette absorbance selon différentes concentrations. La longueur d'onde de 254 nm est utilisée dans certaines études [121]. Cependant, cette valeur peut varier selon le solvant utilisé. Nous avons donc déterminé la longueur d'onde propre à notre expérimentation.

En utilisant un spectrophotomètre UV, nous obtenons le spectre de la lidocaïne HCl avec du PBS comme solvant sur une gamme de la longueur d'onde entre 200 et 300 nm (Figure 25). Nous avons utilisé 4 concentrations de chlorhydrate de lidocaïne : 50, 150, 300, et 600 $\mu\text{g/ml}$.

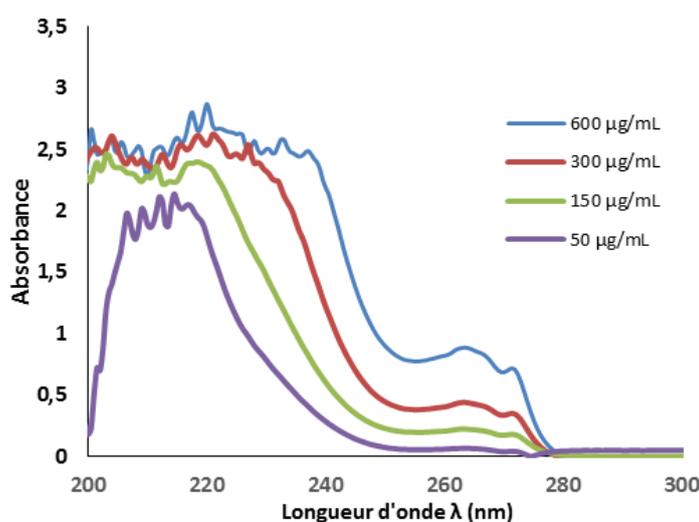


FIGURE 25: SPECTROPHOTOMETRIE DE LA LIDOCAÏNE HCL A DIFFERENTES CONCENTRATIONS

Nous avons choisi la longueur d'onde de 263 nm et vérifié que la linéarité est respectée pour les différentes concentrations. Pour cela nous avons tracé, pour la longueur d'onde 263 nm, l'absorbance en fonction des 4 concentrations et constaté que cette dernière est bien linéaire comme présenté sur la Figure 26. Le coefficient molaire d'extinction, appelé aussi coefficient d'absorption molaire (ϵ) a été calculé selon la loi de Beer-Lambert ; il est de $427,57 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

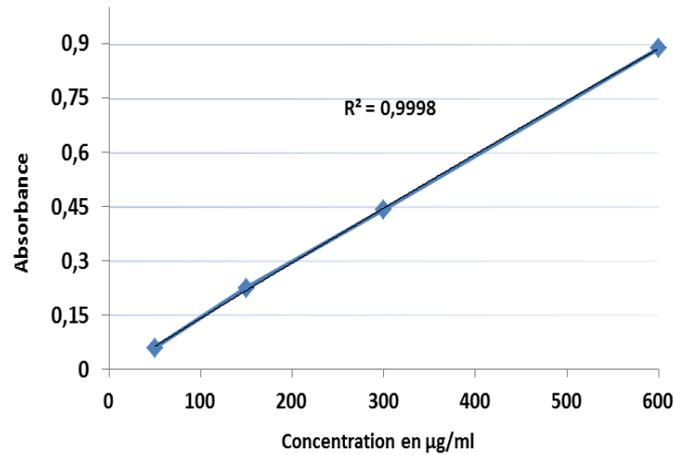


FIGURE 26: LINEARITE DE L'ABSORBANCE EN FONCTION DE DIFFERENTES CONCENTRATIONS A 263 NM DE LONGUEUR D'ONDE

L'analyse des différents échantillons se fait par HPLC « High Performance Liquid Chromatography ». La Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance est une technique de séparation analytique de produits présents dans un mélange. Le principe repose sur le fait que le mélange à traiter est entraîné à haute pression dans une colonne par un mélange que l'on appelle « phase mobile ». Cette phase est souvent composée d'eau et de solvants organiques miscibles (acétonitrile). La phase stationnaire est quant à elle composée de « grains » et constitue l'intérieur de la colonne. Ce sont les différences d'affinités entre le mélange et les différentes phases qui permettent de séparer les constituants pour ensuite pouvoir les quantifier. La Figure 27 présente le schéma de principe d'un chromatographe en phase liquide. Le document [122] fournit des informations détaillées sur chaque partie.

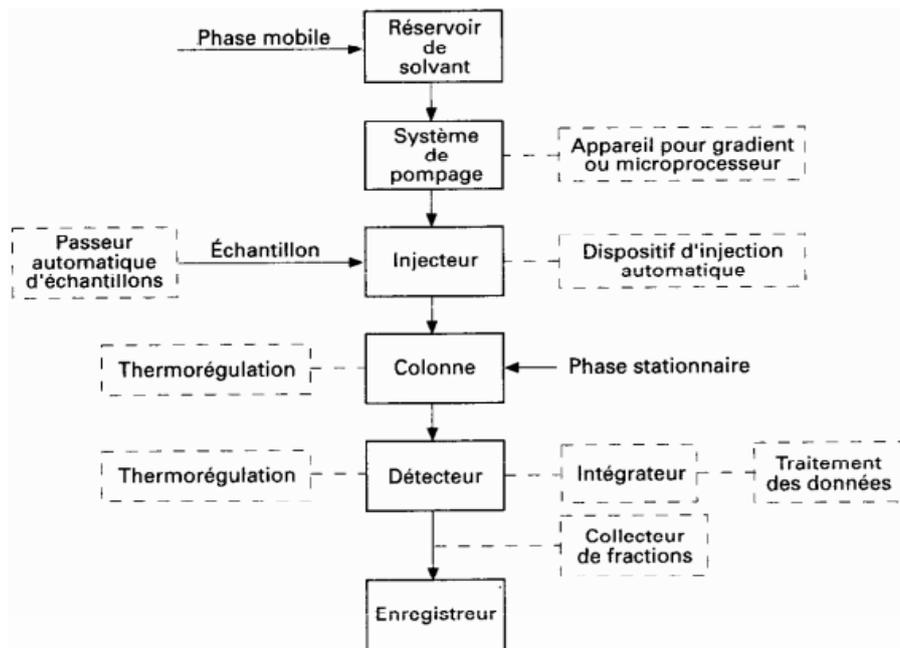


FIGURE 27: SCHEMA DE PRINCIPE D'UN CHROMATOGRAPHE EN PHASE LIQUIDE

Le système HPLC utilisé au sein du laboratoire IMRCP est équipé d'une colonne Phenomenex Kinetex 5u C18 100A (5 μm ; 250x4,6 mm). Nous avons choisi une phase mobile isocratique constituée d'acétonitrile/acide formique 0,1% (20/80) avec un débit de 0,6 mL/min. Le volume d'échantillons injectés est de 50 μL . Le mode d'élution isocratique est le plus simple à mettre en œuvre puisqu'il ne nécessite pas de temps de rééquilibrage de la colonne entre les analyses. La détection des pics se fait par UV à 263 nm comme justifié précédemment. Le temps de rétention est de 6,9 minutes, il s'agit du temps pour lequel les pics correspondant à la molécule de lidocaïne HCl apparaissent, les aires sous ces pics sont calculées et permettent, grâce à une courbe de calibration, de remonter à la quantité exacte de lidocaïne dans les échantillons. Un exemple du système HPLC est présenté sur la Figure 28.



FIGURE 28 : SYSTEME D'ANALYSE HPLC

Nous avons tracé la courbe de calibration ou d'étalonnage relative à la concentration de la lidocaïne dans le PBS (Figure 29). Cela veut dire que chaque aire correspond à une concentration précise qu'il a fallu déterminer. Il est intéressant de rappeler que le PBS est une solution tampon qui permet d'obtenir une solution stable au niveau du pH, il est autour de 7,2.

La courbe de calibration est linéaire ($R^2 > 0.999$) sur une gamme de concentration de 5.10^{-7} à 10^{-3} Moles.

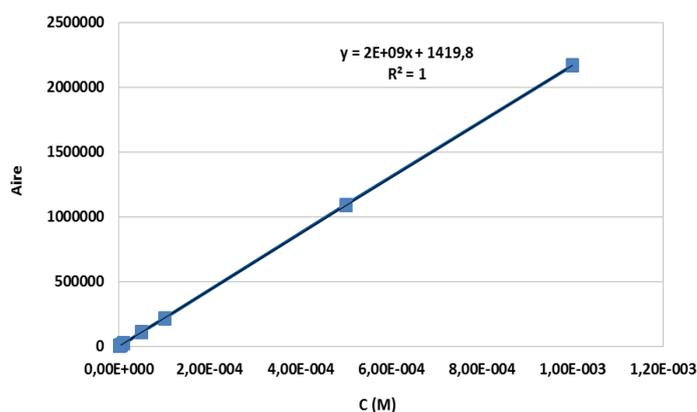


FIGURE 29: COURBE D'ETALONNAGE DE LA LIDOCAÏNE

Le passage en échelle logarithmique facilite le calcul pour la suite. De la Figure 30, on obtient l'équation $Y = 0,9792X + 9.26$ d'où la concentration du principe actif [PA]

$$X = 10^{\frac{\text{Log(aire)}-b}{a}}$$

ÉQUATION 10: PASSAGE DE L'ECHELLE LINEAIRE A LA LOGARITHMIQUE

a étant la pente et b l'ordonnée à l'origine.

La concentration X étant en Mol, on multiplie par (288,8x1000) pour obtenir une concentration en g/ml.

Concentration molaire x masse molaire x1000 = 1Mol/L x 288,8 g/Mol x1000 = g/ml

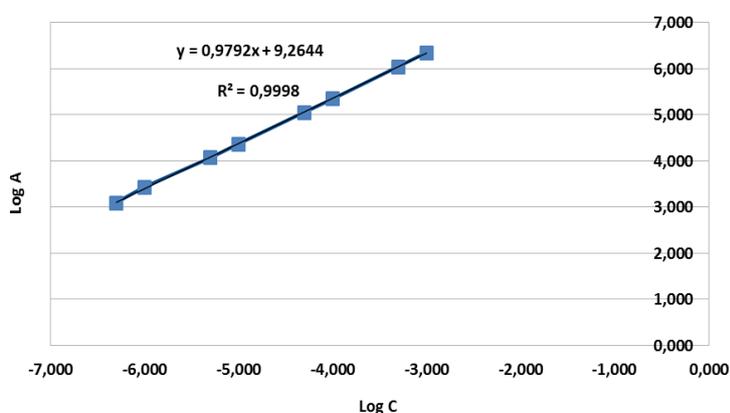


FIGURE 30: COURBE D'ETALONNAGE EN ECHELLE LOGARITHMIQUE

5.2. Analyse des données

Après l'analyse des différents échantillons par HPLC et l'extraction de la quantité en gramme par mol dans chaque échantillon, la quantité cumulée est calculée en prenant en compte tous les échantillons, le volume de compartiment receveur, sans oublier la concentration des échantillons de 0,8 ml prélevée à chaque fois. La quantité cumulée s'écrit comme suit :

$$Q_i = [P_A]_i \cdot 12ml + V_p \cdot \sum_0^{i-1} [P_A]$$

ÉQUATION 11: QUANTITE CUMULEE DU PRINCIPE ACTIF

Avec $[P_A]_i$ la concentration du n^{ième} prélèvement, 12 ml le volume du compartiment receveur et V_p le volume de l'échantillon prélevé (0,8 ml).

La quantité cumulée totale de lidocaïne qui a traversé la membrane par unité de surface de peau ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) est calculée en additionnant les quantités cumulées ($i = 7$). Le flux de la diffusion est déterminé comme étant ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) :

$$J_{ss} = \frac{\Delta Q_t}{\Delta T.S}$$

ÉQUATION 12: FLUX DE LA DIFFUSION TRANSDERMIQUE

Avec Q_t la quantité totale et T le temps.

Nous avons donc tracé, pour chaque cellule, l'évolution de la quantité cumulée du principe actif et du flux transdermique en fonction du temps. Une étude statistique (Variance à sens unique ANOVA) a été réalisée avec un seuil de signification de 0,05 (risque d'erreur de 5%). Toutes les mesures ont été refaites au moins 5 fois. L'erreur standard est tracée sur tous les graphes.

La validité des données pour chaque cellule et la reproductibilité des résultats ont été discutées. Quelques rares valeurs aberrantes ont été exclues de l'analyse statistique ; nous avons été confrontés à deux scénarios extrêmes :

Le principe actif diffuse dans son intégralité : ce cas s'explique par une peau endommagée lors de la découpe.

Aucune molécule ne passe à travers la membrane : ceci est la conséquence de la création d'une bulle qui empêche le contact entre la peau et la solution du compartiment receveur.

6. RESULTATS ET DISCUSSION

6.1. L'effet de l'ionophorèse sur le transport transdermique

Etant donné que l'anode a une surface de $0,5 \text{ cm}^2$ ($\Pi.R^2 = \Pi.0,4^2$), nous avons appliqué un courant de 0,25 mA pour respecter la densité de courant de $0,5 \text{ mA}/\text{cm}^2$. La quantité de principe actif qui a traversé la peau en fonction du temps est présentée sur la Figure 31. Nous constatons que la diffusion passive croît graduellement jusqu'à atteindre une valeur de $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 3 heures de diffusion. Quant à la diffusion ionophorétique, nous remarquons une pente plus élevée avec une valeur atteignant $199 \pm 14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 3 heures de diffusion. On obtient donc une amélioration significative du transport de la lidocaïne. La quantité totale ayant traversée la peau a pratiquement quadruplé.

On constate un autre phénomène intéressant ; même après avoir arrêté la stimulation électrique (après 30 minutes), la courbe de diffusion active garde une pente élevée pour ce qui est censé être une diffusion passive, ceci pourrait s'expliquer par un effet

d'entraînement ou d'inertie de molécules, qui accélère le mouvement de molécules dans le sens du champ électrique créé (de l'anode vers la cathode).

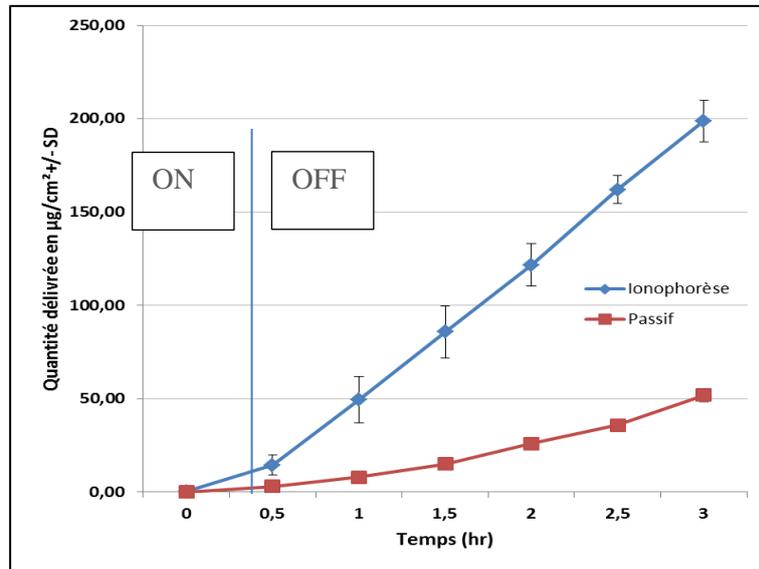


FIGURE 31: QUANTITE DE LIDOCAÏNE DELIVREE EN 3 HEURES, AVEC ET SANS STIMULATION ELECTRIQUE

De cette même courbe, on extrait un paramètre appelé temps de latence, il est estimé en extrapolant la partie linéaire de la quantité délivrée sur l'axe du temps. Il décrit le temps nécessaire pour une molécule pour atteindre des régions subdermiques et commencer son effet thérapeutique. Il est d'environ 20 minutes pour le transport ionophorétique et de 80 minutes pour le transport passif. L'ionophorèse permet donc, en plus de l'amélioration du transport, d'accélérer par 4 le début de l'effet thérapeutique.

Sur la Figure 32, nous avons tracé le flux transdermique en fonction du temps. Comme présenté au-dessus, le flux se calcule comme étant $J_{ss} = \frac{\Delta Q_t}{\Delta T \cdot S}$, il décrit la pente de la diffusion entre deux points en fonction du temps et de la surface de la peau, il représente la manière dont le mouvement des molécules varie au cours du temps.

On peut remarquer que le flux passif est linéaire tout au long de l'expérimentation, ce qui semble cohérent compte tenu que seule la loi de Fick entre en jeu ; tant que la concentration du donneur est supérieure à celle du receveur, le flux est continu selon ce gradient de concentration et du coefficient de diffusion. Alors que pour le flux ionophorétique, on remarque d'autres phénomènes que l'on peut difficilement dissocier avec exactitude. Tout d'abord, la pente croît brusquement dès le début de la stimulation électrique avec un effet d'entraînement évoqué auparavant encore plus visible ; nous atteignons le maximum du flux de 79 µg/cm²/h au bout d'une heure. Puis le flux baisse d'une façon continue pour rejoindre, vraisemblablement, le même flux que la diffusion passive.

Les phénomènes mis en jeu (diffusion passive + électro-transport + électro-osmose) ne sont certes pas dissociables, mais on pourrait estimer qualitativement l'apport de chaque force dans le flux total. En effet, si on retranche la quantité cumulée totale par diffusion passive de la quantité cumulée totale par ionophorèse, on obtient la quantité cumulée par les deux mécanismes qui restent, à savoir l'électro-transport et l'électro-osmose. Sachant que l'électro-osmose est prépondérante lors du transport de molécules de grandes tailles [110], on pourrait, manifestement, affirmer que le mécanisme majeur dans le cadre de cette expérimentation est l'électro-transport ; phénomène dépendant de l'intensité du courant de stimulation du départ.

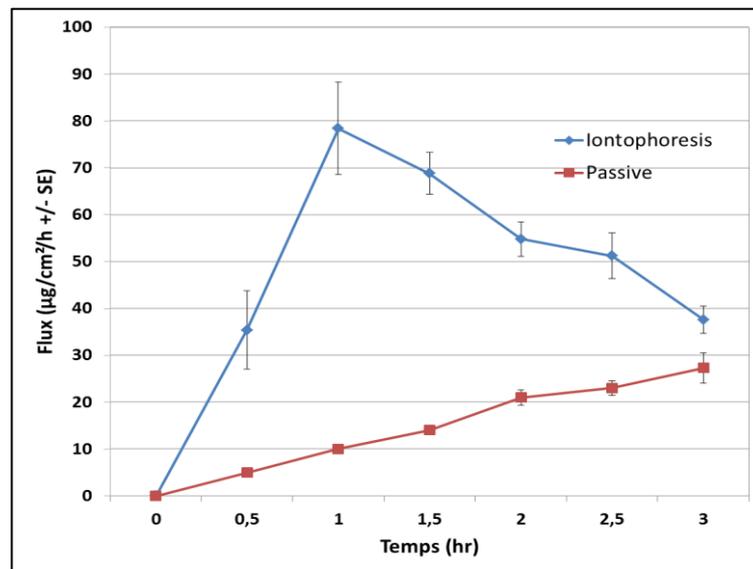


FIGURE 32: FLUX TRANSDERMIQUE DE LA LIDOCAÏNE, AVEC ET SANS STIMULATION ELECTRIQUE

Une autre donnée importante que l'on peut extraire est le facteur d'amélioration EF (Enhancement Factor). Il s'agit du paramètre qui définit l'efficacité de l'ionophorèse en comparant le flux en présence et en absence d'un courant électrique.

$$EF = \frac{J_{\text{ionophorèse}}}{J_{\text{passif}}}$$

ÉQUATION 13 : FACTEUR D'AMELIORATION

La valeur moyenne du flux ionophorétique sur 3 heures est de $55 \pm 6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ et celle du passif est de 15 ± 5 . On obtient donc un EF de 3,66.

Ces résultats sont cohérents par rapport à d'autres travaux sur la lidocaïne avec des conditions différentes (intensité, durée de stimulation, concentration du principe actif ...) [105],[123],[124].

6.2. Influence des différentes valeurs d'intensité

Après avoir validé et quantifié l'apport de l'ionophorèse sur le transport des molécules avec une densité de courant de 0,5 mA/cm², nous avons étudié l'impact de différentes densités de courant afin de vérifier l'éventuelle dépendance qui pourrait exister entre l'intensité du courant et la quantité délivrée. Une telle dépendance a été démontrée pour les molécules de Rotigotine et Rivastigmine qui traitent les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) [125].

Pour cela, nous avons appliqué une densité de courant de 0,25 mA/cm² et de 0,75mA/cm² correspondant respectivement à une intensité de 0,125 mA et 0,375 mA.

La Figure 33 présente la quantité cumulée totale pour les deux intensités de courant, auxquelles nous avons rajouté pour comparaison la courbe pour l'intensité 0,5 mA. Nous obtenons 247 ± 19 , 199 ± 14 et $115 \pm 7,11$ µg/cm² pour respectivement 0,375, 0,25 et 0,125 mA.

On observe une tendance claire qui se dégage : plus le courant de stimulation est élevé, plus la quantité de molécules qui traverse la peau est importante. L'idée d'un contrôle précis de la quantité délivrée, à travers la stimulation électrique entre autres, est discutée par la suite.

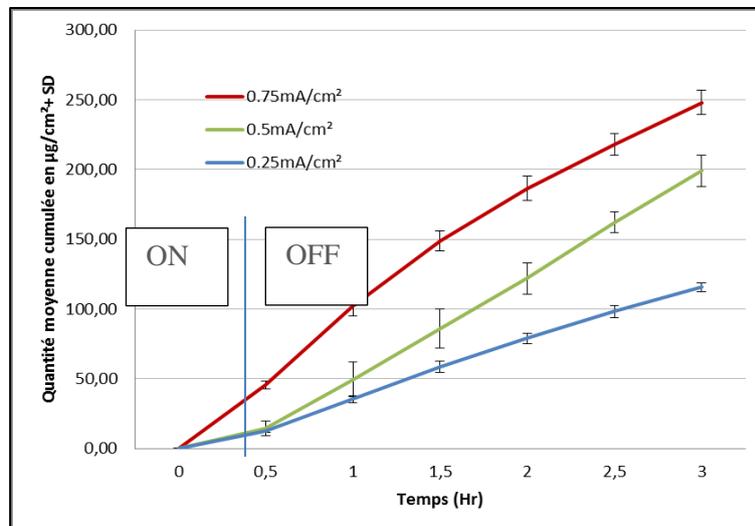


FIGURE 33 : QUANTITE DELIVREE DE LA LIDOCAÏNE POUR DIFFERENTES STIMULATIONS ELECTRIQUES : 0,25, 0,5 ET 0,75 MA/CM²

La Figure 34 présente le flux pour les 3 stimulations. La même tendance est confirmée ; le flux continue d'augmenter même après l'arrêt de la stimulation, puis chute d'une façon graduelle.

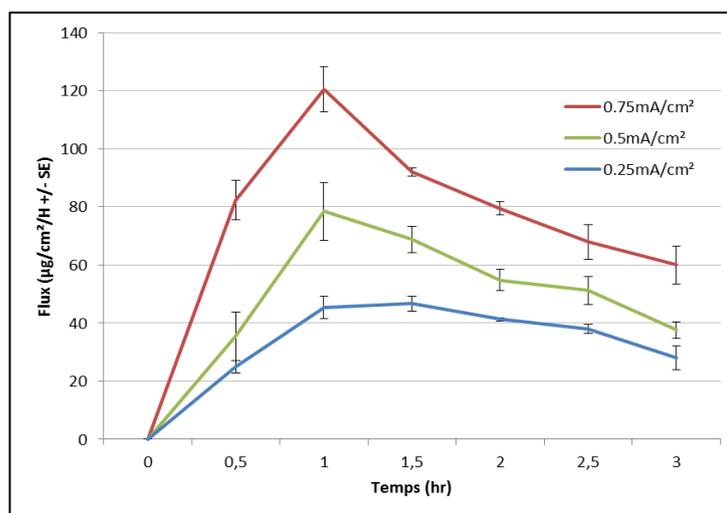


FIGURE 34 : FLUX TRANSDERMIQUE DE LA LIDOCAÏNE POUR DIFFERENTES STIMULATIONS ELECTRIQUES : 0,25, 0,5 ET 0,75MA/CM²

Nous avons décrit la technique de diffusion par ionophorèse dans le chapitre sur l'état de l'art comme étant régie par la loi de Faraday (Équation 6) :

$$J = \frac{I t_i}{F Z_i}$$

A partir de cette équation, nous notons que le flux de diffusion dépend linéairement du courant I. Cela se confirme comme illustré sur la Figure 35, où nous avons tracé la moyenne des trois flux en fonction du temps. La linéarité des flux pour différentes valeurs d'intensité de courant est validée ($R > 0,99$).

Ce résultat est très important, dans la mesure où l'on pourrait extrapoler la valeur du flux pour d'autres valeurs de courant se situant entre 0 et 0,375 mA. Cette linéarité atteindra forcément une valeur limite maximum, mais cela ne nous posera aucun problème vu que l'ionophorèse exige de faibles valeurs de courant pour éviter tout risque de brûlures ou douleurs de la part de l'utilisateur.

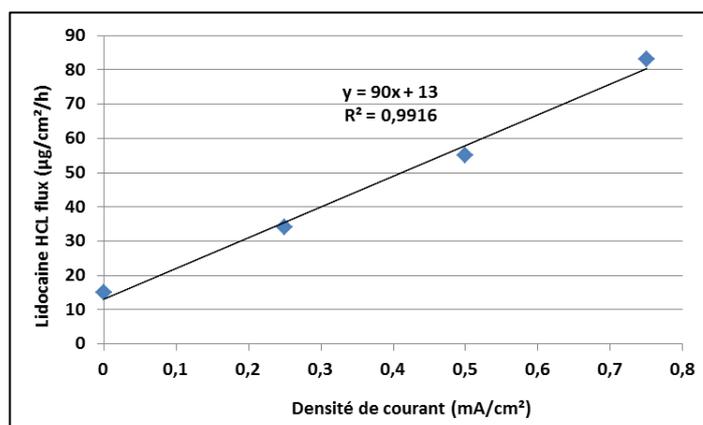


FIGURE 35: FLUX TRANSDERMIQUE DE LA LIDOCAÏNE EN FONCTION DES DIFFERENTES DENSITES DE COURANT

Pour les deux autres profils, 0,125 et 0,375 mA, le facteur d'amélioration vaut respectivement 2,2 et 5,6. Le coefficient de perméabilité P (en cm/h) s'écrit : $P = \frac{J}{C_D}$, J et C_D étant le flux et la concentration du principe actif. Le Tableau 10 résume les paramètres obtenus pour les différents profils.

Densité de courant (mA/cm ²)	Quantité cumulée (µg/cm ²)	Flux (µg/cm ² /h)	P.10 ⁴ (cm/h)	Temps de latence (t _{lag})	EF
Passif	51 ± 3.02	15 ± 5	7,5	1,2	-
0,25	115 ± 7,11	34 ± 4	17	0,5	2,2
0,5	199 ± 14	55 ± 6	27,5	0,3	3,6
0,75	247 ± 19	84 ± 5	42	0,2	5,6

TABLEAU 10 : SYNTHÈSE DES RESULTATS SELON LA STIMULATION ELECTRIQUE APPLIQUEE

7. POSSIBILITE DE CONTROLE VIA DES LOIS DE COMMANDE

A ce stade, nous avons mis en évidence et quantifié l'impact de la diffusion par ionophorèse sur le transport de la lidocaïne à travers une membrane biologique. Nous avons par la suite démontré la relation linéaire qui existe entre l'intensité du courant et la quantité délivrée. Ceci nous conduit à un des objectifs majeurs de ce travail, qui est la possibilité de contrôler précisément le transport des molécules par le choix de l'intensité et de la durée d'application d'un courant électrique. Cela valide la preuve de concept d'un système contrôlable et prédictif de délivrance de la lidocaïne. Néanmoins, il est intéressant de rappeler que cela n'est valable pour une seule molécule et que la même démarche devrait être adoptée pour étudier d'autres principes actifs selon leurs tailles, pH, pKa etc.

Une première loi de commande peut être extraite à partir des différentes expérimentations réalisées. Pour chaque intensité de courant et durée d'application de courant, on obtient un profil de diffusion de la quantité délivrée différent, comme présenté sur la Figure 36. Par exemple, 100 µg peut être délivrée en 1 h avec 0,75 mA/cm² pour un effet rapide, délivrée en 2 h avec 0,5 mA/cm² pour un effet plus lent ou bien en 3 h avec 0,25 mA/cm² lorsqu'une libération prolongée dans le temps est l'effet escompté.

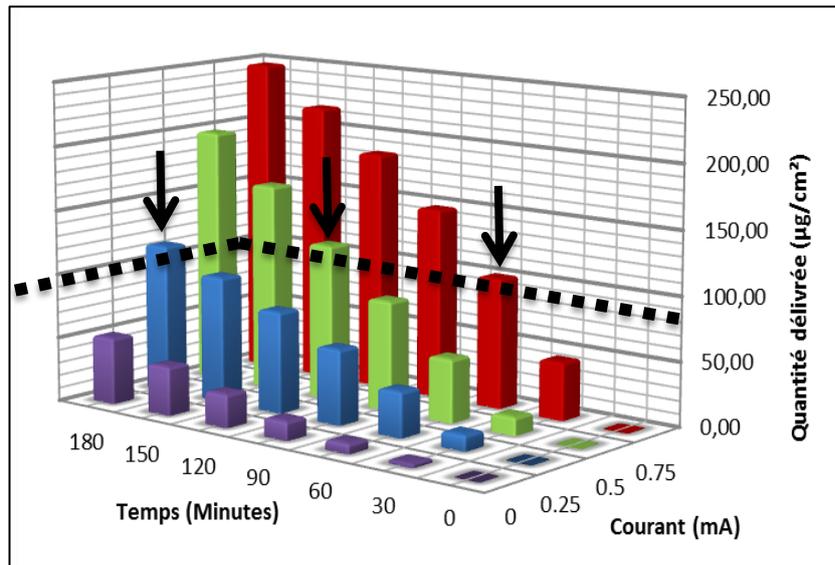


FIGURE 36 : QUANTITE DELIVREE DE LA LIDOCAÏNE EN FONCTION DE LA DENSITE DU COURANT ET DU TEMPS D'APPLICATION

Nous avons élaboré d'autres scénarios de stimulations électriques en variant principalement le rapport cyclique de l'intensité du courant. Ces scénarios vont être abordés dans le chapitre consacré à la modélisation et la simulation numérique avec l'objectif d'optimiser la diffusion transdermique pour un meilleur contrôle de la quantité délivrée et une sécurité maximale pour l'utilisateur.

8. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons présenté l'étude réalisée pour quantifier et contrôler la dose de principe actif délivrée par passage transdermique en se basant sur la technique de diffusion par ionophorèse. Nous avons tout d'abord introduit les facteurs qui influencent l'ionophorèse comme le pH de la solution, les propriétés de la molécule et la densité du courant.

Nous avons par la suite présenté la plateforme de l'expérimentation *in vitro*, les matériels et méthodes utilisés en détaillant le protocole de l'expérimentation. Elles ont été réalisées au laboratoire IMRCP qui dispose d'un savoir-faire dans le domaine biologique notamment dans l'étude de la diffusion des molécules à travers une membrane. La quantification et l'analyse des résultats a été établie par chromatographie en phase liquide en adaptant le procédé à la molécule utilisée.

La première étude consistait à comparer la quantité délivrée avec et sans application d'un courant. Les résultats de cette étude effectuée sur une peau de cochon, qui a été reproduite plus de 5 fois, ont montré une nette augmentation de la quantité délivrée lors

de l'application de la stimulation électrique. De plus, il s'est avéré que l'effet thérapeutique opère 4 fois plus rapidement que pour une diffusion passive classique. Nous confirmons, à ce stade, que la technique par ionophorèse améliore la quantité délivrée en accélérant le mouvement des molécules.

La deuxième étude consistait à vérifier la dépendance entre la quantité délivrée et la stimulation électrique. Pour cela, différentes stimulations électriques ont été appliquées. Le résultat de cette étude montre une quasi-linéarité entre le courant de stimulation et la quantité totale délivrée. Cela nous a permis d'envisager la création de lois de commande sous forme d'abaque, qui permet de déterminer à l'avance, la quantité totale délivrée à partir de l'intensité et de la durée de la stimulation électrique.

Dans le chapitre suivant, nous présentons la modélisation et la simulation de la diffusion ionophorétique de la structure verticale « Cellule de Franz » dont certains paramètres sont extraits de l'expérimentation. Ce modèle nous a permis ensuite d'élaborer un modèle de structure planaire « MEMS-compatible » optimisée en termes de géométrie. Par la suite, nous présentons plusieurs lois de stimulation électrique qui pourront être embarquées dans un système intelligent pour permettre de choisir le profil de stimulation selon l'effet recherché.

CHAPITRE III : MODELISATION ET SIMULATION DU
TRANSPORT IONOPHORETIQUE A TRAVERS UNE
MEMBRANE BIOLOGIQUE

1. INTRODUCTION

Dans la littérature, plusieurs modèles mathématiques traitent de la diffusion ionophorétique, avec plus ou moins de complexité, selon les hypothèses considérées [126]. Ces modèles permettent de prédire le taux de diffusion en fonction du courant appliqué mais également de mieux comprendre les mécanismes ionophorétiques mis en jeu.

Le modèle Nernst-Planck est le plus utilisé dans la littérature, il décrit le mouvement des molécules sous l'effet d'un gradient de concentration, d'un champ électrique et du mouvement du fluide. Plusieurs chercheurs ont implémenté ce modèle dans leurs travaux pour prédire le flux des molécules en régime permanent ou en fonction du temps [127], [128]. Le plus souvent, les études incluent une seule voire deux espèces chimiques dans la modélisation, les résultats qui en découlent ne reflètent donc pas forcément la réalité et doivent être pris avec précaution. Les substances médicamenteuses et surtout la peau humaine contiennent une mixture ionique beaucoup plus complexe.

Une autre hypothèse, qui est souvent admise, est celle de considérer le champ électrique comme uniforme à travers toute l'épaisseur de la peau. Cela simplifie grandement le calcul, mais reste très approximatif vis-à-vis de la structure hétérogène de la peau et des différents coefficients de conductivité de chaque couche.

Pour ces raisons, nous avons décidé de nous affranchir de ces hypothèses, et d'opter pour une approche différente pour aborder ce problème. Le processus classique voudrait que l'on applique un modèle déjà établi sur un cas d'étude précis, avec toutes les hypothèses de simplification qu'il comporte, puis de valider le modèle par des expérimentations. L'approche que nous avons adoptée est différente comme l'illustre le diagramme présenté sur la Figure 37.

Le point de départ est l'application du modèle de transport basé sur les équations de Nernst-Planck modifiées. Après avoir réalisé la géométrie de la cellule de Franz « CF » et attribué les différents matériaux de la structure, nous nous sommes basés, dans un premier temps, sur la littérature pour déterminer divers paramètres, notamment ceux liés à la conductivité, la diffusion et l'épaisseur des différentes couches de la peau. Une fois le modèle construit en se basant sur ces paramètres, nous avons comparé les résultats de la simulation avec les résultats de l'expérimentation *in vitro* (structure verticale). Ensuite, nous avons affiné certains paramètres, décrits par la suite, afin de coller au mieux à l'expérimentation. Une fois ce modèle validé, nous avons transposé ce modèle sur une nouvelle géométrie, à savoir un patch plat (structure horizontale) puis validé les simulations. Une dernière étape consiste à optimiser la diffusion via les facteurs de formes des électrodes et des profils de stimulation électrique.

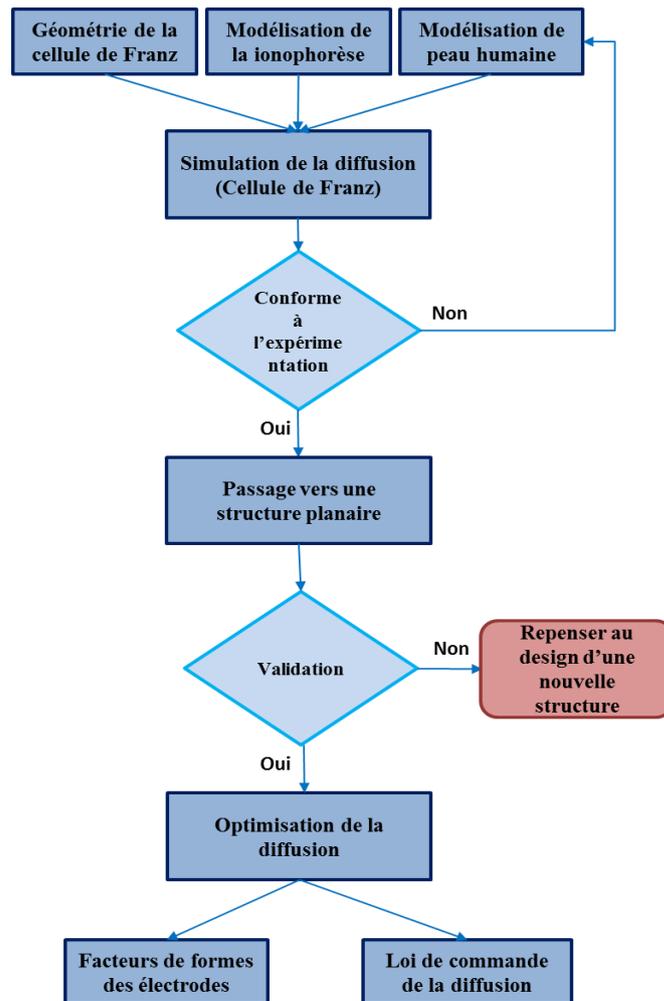


FIGURE 37 : DIAGRAMME DE L'APPROCHE DE LA MODELISATION ET DE LA SIMULATION D'UNE STRUCTURE VERTICALE ET LE PASSAGE VERS UNE STRUCTURE PLANAIRE

2 MODELISATION ET VALIDATION D'UNE STRUCTURE VERTICALE

2.1 Simulation avec la méthode des éléments finis

Nous avons réalisé des simulations à l'aide du logiciel COMSOL Multiphysics version 5.3 [129] qui permet de modéliser et de simuler plusieurs phénomènes physiques en 3D (électrostatique, électromagnétique, fluide...). Il permet de coupler les phénomènes associés, avec une résolution par la méthode des éléments finis.

COMSOL offre une flexibilité et une interface intuitive pour l'utilisateur, le processus à suivre pour une simulation est présenté sur la Figure 38. Il consiste en 6 étapes, que l'on retrouve pratiquement dans tout logiciel de modélisation numérique et qui sont abordées brièvement dans la suite du chapitre. La première étape consiste à définir la géométrie de la structure, puis choisir les matériaux correspondant à chaque partie de la géométrie,

ensuite déterminer la loi et les paramètres physiques qui modélisent au mieux les phénomènes physiques. La définition des conditions aux limites et initiales est une étape cruciale pour définir le domaine de validité du modèle. Par la suite, on retrouve l'étape du maillage puis la résolution des équations et finalement le post-traitement des résultats.

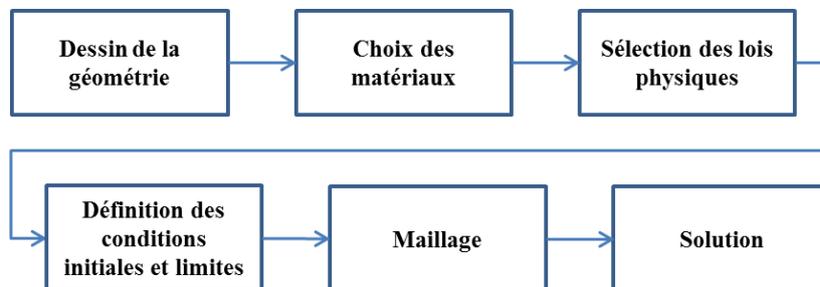


FIGURE 38 : PROCESSUS A SUIVRE LORS D'UNE SIMULATION EN ELEMENTS FINIS

2.2 La géométrie et le choix des matériaux de la structure

- Géométrie

De manière générale, cette étape consiste à définir la géométrie de la structure et les matériaux associés. Nous avons repris le design et la géométrie de la cellule de Franz utilisée durant les expérimentations *in vitro*. La Figure 39 présente une vue 2D simplifiée de la structure avec les différentes dimensions. Une attention particulière a été portée sur la peau humaine en ne la considérant pas comme une partie homogène mais en prenant en compte les différentes couches la constituant pour une modélisation la plus fidèle possible.

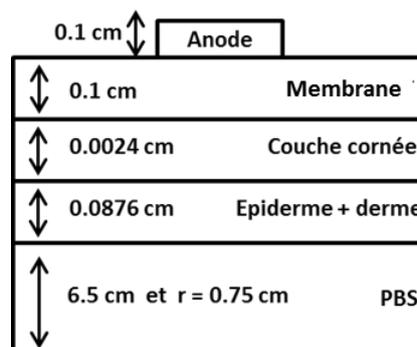


FIGURE 39 : COUPE 2D DE LA STRUCTURE MODELISEE

La géométrie du receveur (PBS) a été calculée de façon à obtenir 12 ml de volume. Sachant que pour un cylindre, le volume s'écrit : $V = r^2 \cdot h \cdot \pi = 0.75^2 * 6.5 * \pi = 11.48 \text{ cm}^3 = 11.48 \text{ ml}$ auquel se rajoute $\approx 0.6 \text{ ml}$ de volume du tube de prélèvement. La concentration du principe actif utilisé expérimentalement est de 2% i.e. 20 mg/ml, sachant que :

$$C = \frac{m}{M.V}$$

C : Concentration en mol/m³
 m : Masse du médicament en g
 M : Masse molaire en g/mol
 V : Volume du réservoir

M = 288 g/mol, m = 6.3 mg et $V = r^2.h.\pi = 1 \text{ cm}^2 \times 0.1 \text{ cm} \times 3.14 = 0.314 \text{ cm}^3$ et donc la concentration du patch en lidocaïne est de $C = 70 \text{ mol/m}^3$.

La Figure 40 présente une vue 3D de la cellule de Franz. Il est important de signaler que la CF utilisée lors de l'expérimentation contient une double paroi pour la circulation de l'eau à 37°C pour le maintien de la température. Une simplification a été faite en supprimant la double paroi pour notre structure de simulation et en considérant une température fixe de l'ensemble à 37°C. La figure à gauche présente la structure finale utilisée pour la simulation, celle de droite est un zoom pour mieux visualiser le réservoir et les couches de la peau. La surface des différentes couches a été réduite intentionnellement sur cette figure pour différencier les couches.

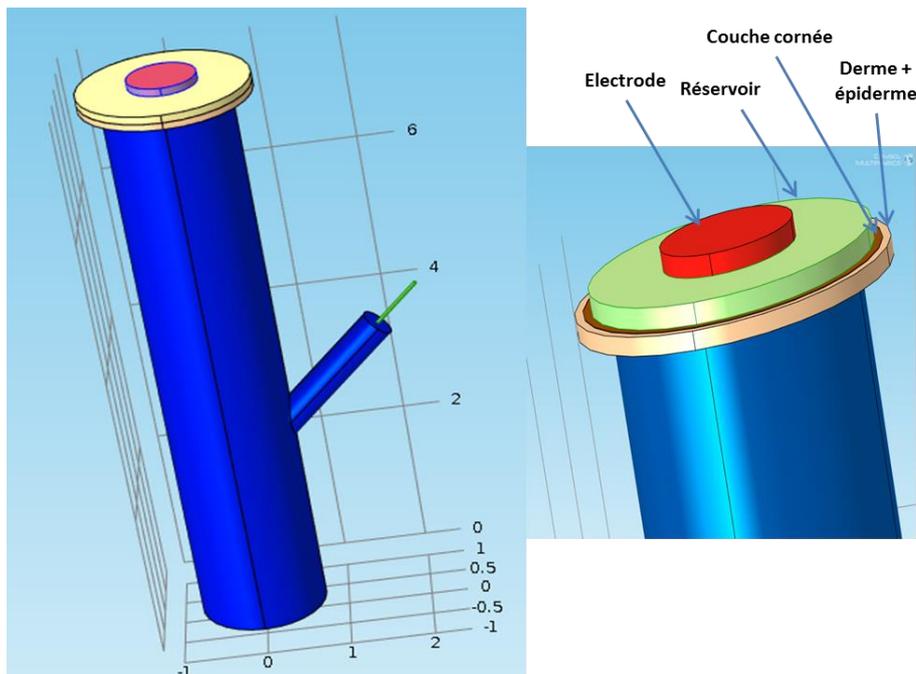


FIGURE 40 : VUE 3D DE LA CELLULE DE FRANZ

- **Matériaux**

COMSOL dispose d'un grand nombre de matériaux avec des propriétés qui sont mis à jour au fil des versions du logiciel. La possibilité est donnée à l'utilisateur d'ajouter de nouveaux matériaux et de changer leurs caractéristiques avant d'affecter un matériau à chaque partie de la structure.

Le réservoir est composé d'un matériau de conductivité électrique de 1,5 S/m et d'un coefficient de diffusion de $7,4 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$. Nous avons attribué un coefficient de diffusion de respectivement $20 \cdot 10^{-14}$ et $1,75 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ à la couche cornée et à l'ensemble {épiderme et derme}. Ce coefficient est déterminant lors d'une étude de diffusion transdermique ou autre. Le coefficient de diffusion D à travers une membrane est calculé expérimentalement à partir de l'épaisseur de la peau, h , et du temps de latence t_{lag} (décrit dans le chapitre précédent) [130] :

$$D = \frac{h^2}{6t_{lag}}$$

ÉQUATION 14: COEFFICIENT DE DIFFUSION

Le coefficient de diffusion dans un liquide se calcule à partir de l'équation de Stokes-Einstein [34]:

$$D = \frac{RT}{6\pi\mu r_s N_a}$$

ÉQUATION 15: STOKES-EINSTEIN

R est la constante des gaz parfaits ($8,31 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$), T est la température absolue ($^\circ\text{K}$), μ la viscosité dynamique en ($\text{Pa}\cdot\text{s}$), N_a est le nombre d'Avogadro et $r_s = 0,657 \times M^{1/3} \times 10^{-10}$ ($M = \text{Masse molaire}$). La masse molaire des molécules agit à ce niveau sur la diffusion des molécules dans notre modèle.

$$D = \frac{(8,31) \cdot (310)}{6 \cdot \pi \cdot (0,5 \cdot 10^{-3}) \cdot (0,657 \cdot 288^{1/3} \cdot 10^{-10}) \cdot (6 \cdot 10^{23})} \approx 1 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 / \text{s}$$

La viscosité choisie est celle du PBS, sa valeur est issue de la littérature [131].

2.3 Méthodes et lois physiques utilisées

- Conditions initiales et limites

Un certain nombre d'hypothèses et de conditions sont posées permettant de simplifier notre modèle tout en s'assurant de la cohérence de ces hypothèses. La Figure 41 présente le modèle simplifié du mouvement de molécules ionisées à travers une membrane sous l'effet d'un champ électrique. On suppose que la concentration du donneur est C_0 et qu'au temps $t = 0$, la concentration est nulle dans la zone « receveur » et dans la membrane. Les frontières de la structure sont considérées imperméables et toutes les substances sont transférées dans le domaine défini de la structure.

$$C(x=0) = 0$$

$$C(x=L) = C_0$$

$$C(t=0) = 0, \quad 0 \leq x < L$$

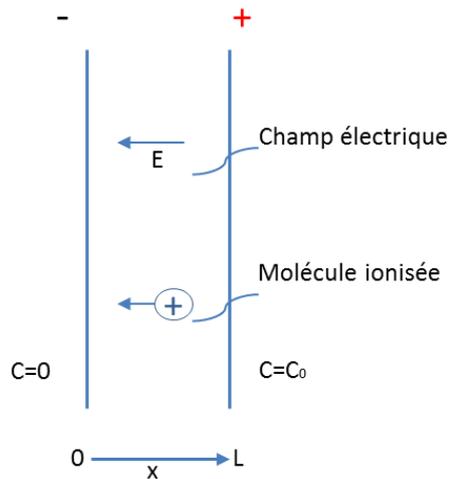


FIGURE 41: MODELE SIMPLIFIE DECRIVANT LA DIFFUSION DE MOLECULES IONISEES SOUS L'EFFET D'UN CHAMP ELECTRIQUE

- Modélisation physique

Comme décrit précédemment, le transport ionophorétique est gouverné par l'intensité, la durée et le profil du courant appliqué. Physiquement, le flux d'une molécule, J , à travers une membrane et en présence d'un champ électrique, dépend du gradient de la concentration et du potentiel. Il s'écrit comme étant la somme de la contribution de trois flux différents, que nous allons définir brièvement.

$$J = J_{passif} + J_{migration} + J_{convection}$$

ÉQUATION 16: LES TROIS MECANISMES GOUVERNANT L'IONOPHORESE

Le premier terme est le flux passif, il est décrit par la première loi de Fick. La diffusion passive à travers une membrane est proportionnelle à un gradient de concentration. Elle s'écrit comme étant :

$$\vec{J}_{passive} = -D_i \vec{\nabla} C_i$$

ÉQUATION 17: 1ERE LOI DE FICK

D et C sont le coefficient de diffusion de l'espèce dans le milieu et C sa concentration.

Le second terme fait référence au phénomène de la migration électrique i.e. le mouvement des ions sous l'effet d'un champ électrique. Pour modéliser ce transport, on s'appuie sur

l'équation de Nernst-Planck, qui est l'extension de la loi de Fick précédemment décrite. Elle rajoute un terme qui est proportionnel au champ électrique :

$$J_{migration} = \frac{DzFCE}{RT}$$

ÉQUATION 18: NERNST-PLANCK

z étant la charge de l'ion, F est la constante de Faraday (96500 C/mol), R est la constante des gaz parfaits (8,31 J/ (mol K)), T est la température absolue (K) et E est le champ électrique.

La mobilité électrique est liée au coefficient de diffusion par la relation de Nernst-Einstein [132] :

$$\mu_i = \frac{Z_i F D_i}{RT}$$

ÉQUATION 19: NERNST-EINSTEIN

Par conséquent, le terme $\frac{Z_i F}{RT}$ sert de constante de proportionnalité entre la mobilité électrique et le coefficient de diffusion, on remarque que la température et la charge de la molécule sont des paramètres importants à prendre en compte dans la simulation.

Nous obtenons alors *in fine* l'équation de Nernst-Planck dans un champ électrique :

$$\vec{J} = \frac{D_i z F C_i E}{RT} - D_i \vec{\nabla} C_i$$

ÉQUATION 20: NERNST-PLANCK DANS UN CHAMP ELECTRIQUE

Le troisième terme fait référence au flux convectif, i.e. électroosmose, qui se produit lorsqu'une molécule chargée entraîne le déplacement du solvant. Les ions Na^+ par exemple, lors d'un transport ionophorétique, peuvent déplacer des molécules d'eau dans leurs directions de mouvement. Malgré le fait que la contribution de ce flux est considérée comme négligeable devant les deux précédents, nous avons décidé, dans un premier temps, de le prendre en compte dans une première simulation et de voir son impact sur le transport total des molécules, avant de l'inclure définitivement, ou pas, dans la suite des simulations.

Le flux convectif s'écrit de la façon suivante :

$$J_{convection} = Cu$$

ÉQUATION 21: FLUX CONVectif

Avec u la vitesse du flux convectif et C la concentration.

La somme des trois flux nous donne l'équation de Nernst-Planck modifiée suivante :

$$\vec{J} = \frac{D_i z F C_i E}{RT} - D_i \vec{\nabla} C_i + C_i \vec{u}$$

ÉQUATION 22: NERNST-PLANCK MODIFIEE

Pour finir, nous appliquons la loi de conservation de la masse pour obtenir l'équation finale qui nous permettra de commencer l'étude [133] :

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\text{div} \cdot \vec{J} = -\frac{D_i z F \text{div}(C_i E)}{RT} + D_i \Delta C_i - \vec{\nabla}(C_i \vec{u})$$

ÉQUATION 23: L'EQUATION FINALE POUR LA RESOLUTION DU TRANSPORT IONOPHORETIQUE

2.4 Maillage de la structure

Il s'agit de l'avant dernière étape, avant la résolution des équations. Le maillage, ou la discrétisation, permet de découper la structure en plusieurs petits triangles (éléments finis). L'équation aux dérivées partielles est résolue aux nœuds du maillage, la solution est donc calculée à partir des points du maillage (résolution discrète) puis ce résultat est interpolé pour déterminer tous les points du domaine. Plus le maillage est fin, plus le degré de liberté est grand et par conséquent plus la solution est fiable, au détriment du temps de calcul. Un compromis doit donc être trouvé, notamment pour la tolérance relative de calcul qui est un paramètre de convergence de la solution.

La Figure 42 présente le maillage de la structure entière, celle de gauche illustre la densité du maillage nécessaire au niveau de la couche cornée au vu de sa faible épaisseur.

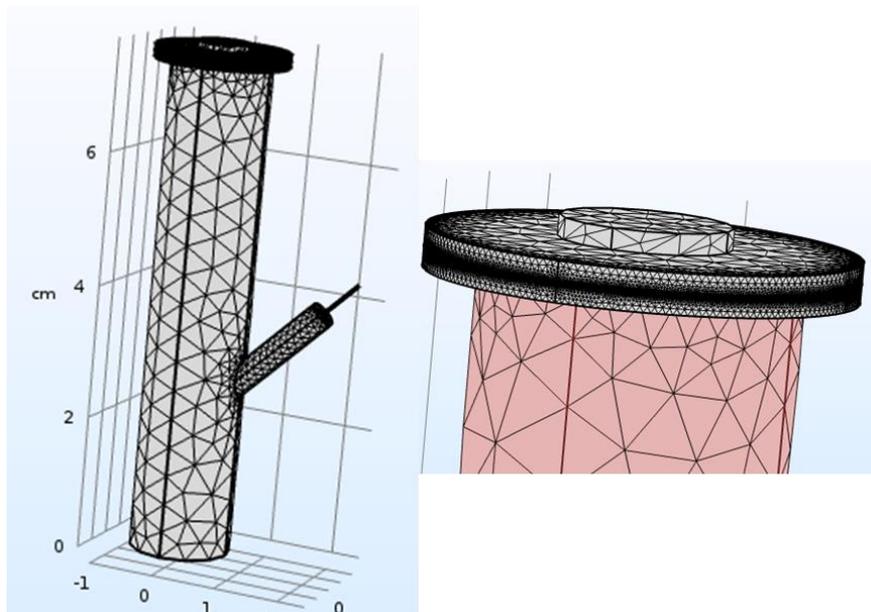


FIGURE 42: MAILLAGE DE LA CELLULE DE FRANZ

3 SIMULATIONS ET INTERPRETATIONS

3.1 Simulation de la diffusion dans la cellule de Franz

TRANSPORT PASSIF

La première étape a été de simuler la diffusion passive dans la cellule de Franz sur une durée de 3 heures. Le module utilisé sur COMSOL qui permet de résoudre les équations présentées précédemment est « transport d'espèces diluées ». Les résultats de la simulation (▲) comparés aux valeurs expérimentales (●) ont été relativement proches (Figure 43). Un travail d'affinement sur certains paramètres a été réalisé afin de faire correspondre davantage les deux courbes. Pour cela, nous avons agi sur le coefficient de diffusion de l'épiderme et de la couche cornée tout en étant au voisinage des valeurs déjà calculées expérimentalement et de celles de la littérature. La Figure 43 montre la courbe finale de la simulation et celle obtenue expérimentalement. Nous remarquons que les courbes présentent la même pente et que l'écart maximum est d'environ 4%. Nous pouvons donc valider cette simulation pour la diffusion passive. Le coefficient de diffusion, qui est le paramètre clé dans les études de diffusion, est fixé à partir de cette étape et ne sera plus changé par la suite.

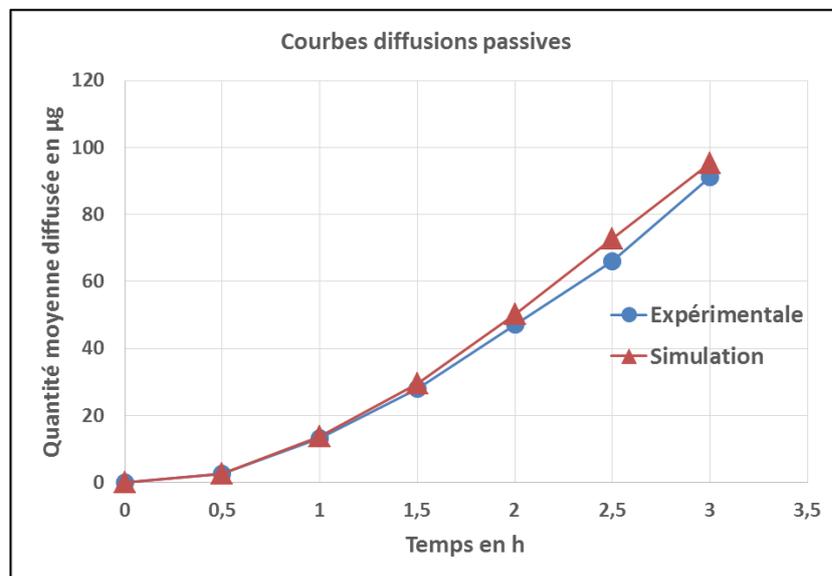


FIGURE 43: DIFFUSION PASSIVE DANS UNE CELLULE DE FRANZ (SIMULATION ET EXPERIMENTATION)

TRANSPORT ACTIF

Une deuxième loi physique permettant de prendre en considération le courant et le champ électrique est intégrée à notre modèle. Le phénomène de migration et convection sous l'effet d'un champ électrique sont donc pris en compte. Il est à noter que lors des

expérimentations en laboratoire, une densité de courant de 0,5 mA/cm² était appliquée sur une surface d'électrode de 0,44 cm² ($r^2 \cdot \pi = 0.375^2 \times 3.14$) et donc un courant de 0,22 mA. La tension relevée au début de l'expérimentation est d'environ 2,6 V, ce qui équivaut à une résistance de peau de 11,8 KOhms. Cette tension sera la référence tout au long de la simulation.

Nous avons donc appliqué cette tension pendant 30 minutes avant de l'arrêter pour laisser place à une diffusion passive pendant 2h30. La Figure 44 présente les résultats de la simulation (▲) et de l'expérimentation (●) du transport actif à travers la cellule de Franz. Nous pouvons remarquer que la pente de la simulation ne suit pas forcément celle de l'expérimentation mais la tendance reste la même. Toutefois, les valeurs de la simulation sont incluses dans la déviation standard calculée. En effet, le facteur biologique, i.e. différentes peaux lors de l'expérimentation, mène à une grande variabilité des résultats, d'où la grande marge de la déviation standard. Un travail d'optimisation a été effectué cette fois-ci sur la valeur de la conductivité électrique pour faire correspondre les deux courbes.

A partir de ces résultats, nous avons validé la modélisation et la simulation de la diffusion dans la cellule de Franz. La prochaine étape est de transposer le même modèle à une structure planaire.

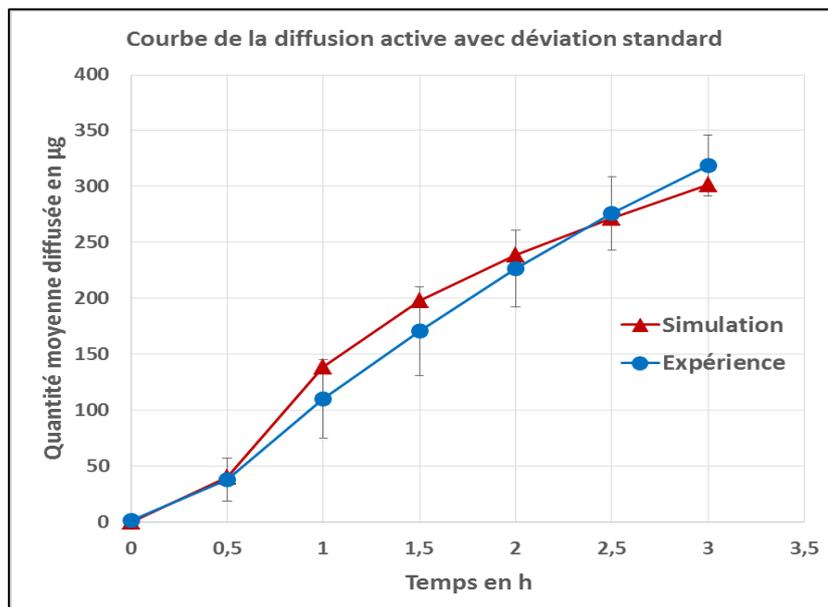


FIGURE 44: DIFFUSION ACTIVE DANS UNE CELLULE DE FRANZ (SIMULATION ET EXPERIMENTATION)

Le Tableau 11 présente les coefficients de diffusion retenus en simulation, comparés à ceux calculés à partir des expérimentations et aux valeurs de la littérature.

Coefficient de diffusion (m ² /s)	Simulation	Expérimentation (Calcul)	Littérature
Couche cornée	2.10 ⁻¹³	2.10 ⁻¹³	1.10 ⁻¹³ [134] 7.10 ⁻¹³ [135]
Derme + épiderme	1,75.10 ⁻¹⁰	1,75.10 ⁻¹⁰	0,1.10 ⁻¹⁰ [134]
Sub-dermique (PBS)	0,78.10 ⁻⁹	1.10 ⁻⁹	10.10 ⁻⁹ [134]

TABLEAU 11 : COMPARAISON DES VALEURS DES COEFFICIENTS DE DIFFUSION (SIMULATION / EXPERIMENTATION / LITTERATURE)

3.2 Impact de la convection sur le transport actif

D'une manière générale, la convection apparait lorsqu'un champ électrique tangentiel se crée, un mouvement de fluide (molécules d'eau) prend effet dans le sens du champ électrique. Ce mouvement est engendré en grande partie par une différence de potentiel électrocinétique (potentiel Zeta) au niveau de l'interface paroi-liquide. Pour plus de détails sur ces interactions, les documents [136] et [131] abordent en profondeur plusieurs aspects de la convection.

Pour mieux quantifier la contribution de la convection dans le transport total, nous avons séparé, au niveau de l'exploitation des résultats de la simulation, l'apport du flux convectif et du flux que nous avons appelé diffusif (passif et électro-migration).

Nous avons intégré le paramètre Zeta dans notre modèle et lancé une nouvelle simulation. Nous avons considéré des valeurs minimum et maximum de ce paramètre en nous basant sur la littérature [131], [137]. L'amplitude de ce potentiel indique la bonne stabilité électrostatique ($\zeta > \pm 60\text{mV}$). Nous avons donc pris $\zeta = -0.1, -0.01$ et -0.001V , puis les mêmes valeurs avec un potentiel positif. La Figure 45 à gauche présente le flux diffusif (▲) et les flux convectifs (●) sur une échelle linéaire.

On remarque que le flux diffusif atteint une valeur maximum à 1800 secondes (30 minutes) lorsque le courant est appliqué, puis baisse après l'arrêt de la stimulation pour laisser place à une diffusion quasiment constante dans le temps. Quant aux différents flux convectifs, tous les graphes sont superposés et de faibles valeurs comparés au flux diffusif. L'échelle logarithmique (figure de droite), montre bien l'écart de deux décades qu'il y a entre les deux flux. Une autre remarque intéressante à relever, est que le flux convectif a baissé au bout de 2200 secondes environ. Il n'y a pas de coupure nette comme pour le flux

diffusif (électro-migration), mais le mouvement de fluide continue quelques minutes avant une disparition complète. Ceci est, a priori, dû à un phénomène d'entraînement des molécules entre elles. Par conséquent, nous avons exclu le phénomène convectif pour la suite de notre étude.

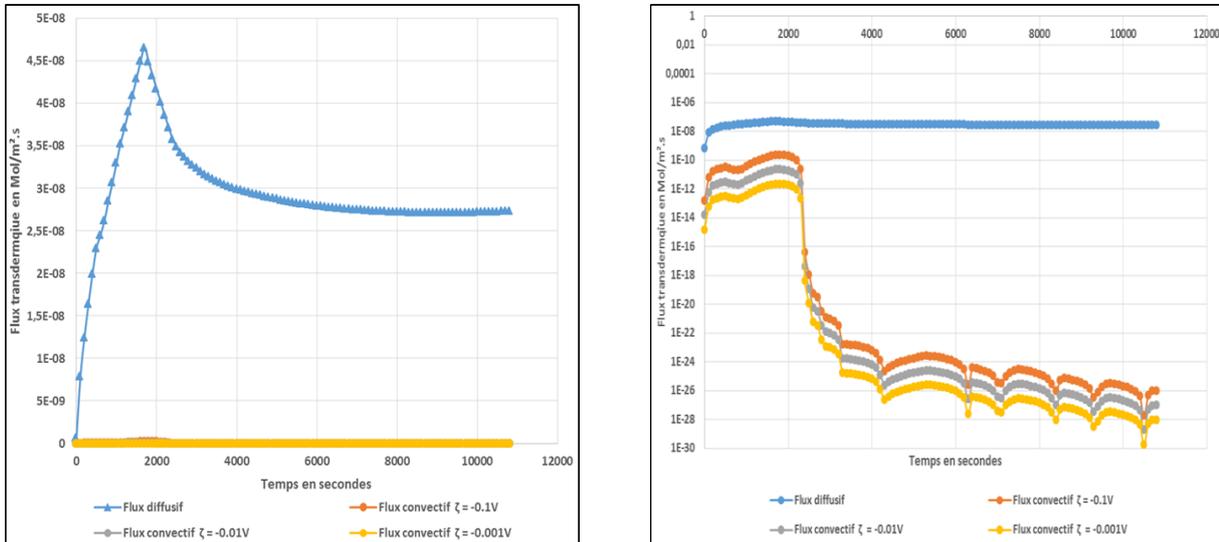
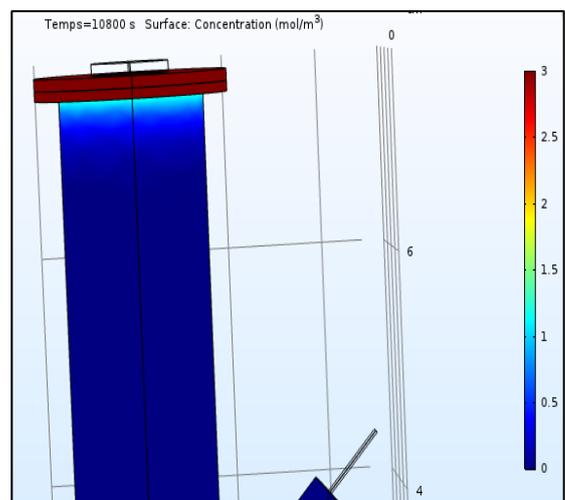
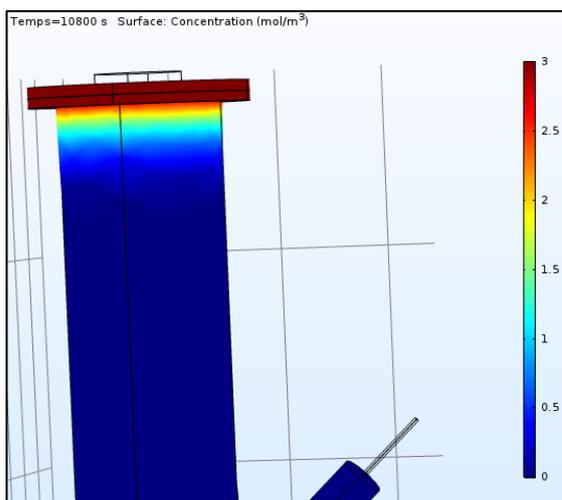
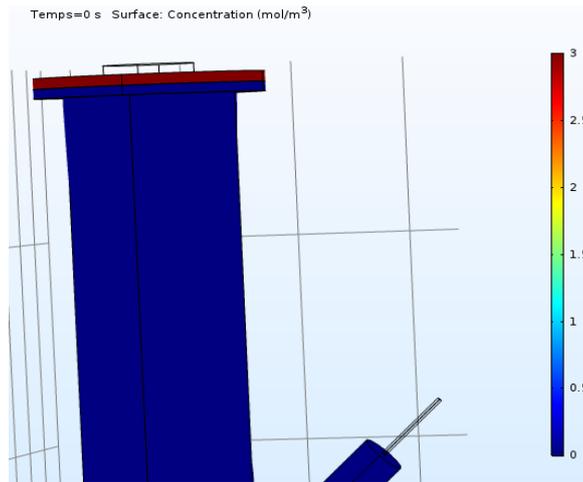


FIGURE 45 : FLUX DIFFUSIF ET CONVECTIF (A GAUCHE : ECHELLE LINEAIRE. A DROITE : ECHELLE LOGARITHMIQUE)

A ce stade, nous avons modélisé la diffusion de molécules à travers une membrane biologique en utilisant la géométrie d'une cellule de Franz. Nous avons adapté la valeur de paramètres importants tels que le coefficient de diffusion et la conductivité électrique afin de faire correspondre la simulation à l'expérimentation. Cependant, il est important de mentionner que les deux courbes de résultats (simulation et expérimentation) avaient la même tendance globale et que le travail d'ajustement de paramètres n'a fait qu'accentuer la correspondance entre les deux courbes.

La Figure 46 présente qualitativement la concentration de molécules dans le compartiment receveur avec et sans application de courant électrique au début et à la fin (0 et 3 heures).



Concentration au bout de 3 heures avec 0,5 mA/cm²

Concentration au bout de 3 heures avec 0 mA/cm²

FIGURE 46 : CONCENTRATION DES MOLECULES AVEC ET SANS STIMULATION ELECTRIQUE DANS LA CELLULE DE FRANZ

3.3 Modélisation et validation d'une structure plane

L'objectif de cette partie est d'appliquer le modèle de la cellule de Franz sur la nouvelle géométrie présentée sur la Figure 47. Nous passons d'une structure verticale vers une structure qui se rapproche du patch final envisagé. La concentration des molécules a été recalculée pour les nouvelles dimensions du compartiment donneur, et la géométrie des électrodes a été adaptée pour la structure. La surface du patch est de 15 x 5 cm, l'épaisseur des couches de la peau n'a pas été modifiée. Nous avons choisi un diamètre de 2 cm pour les deux électrodes et une distance inter-électrode de 9 cm, du centre de l'anode au centre de la cathode.

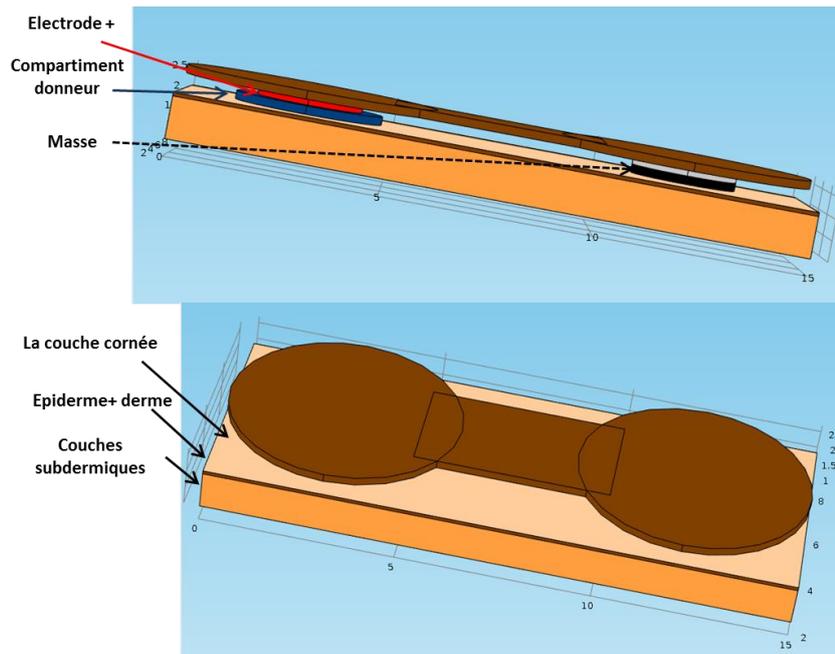


FIGURE 47 : VUE 3D DE LA STRUCTURE PLANAIRE MODELISEE

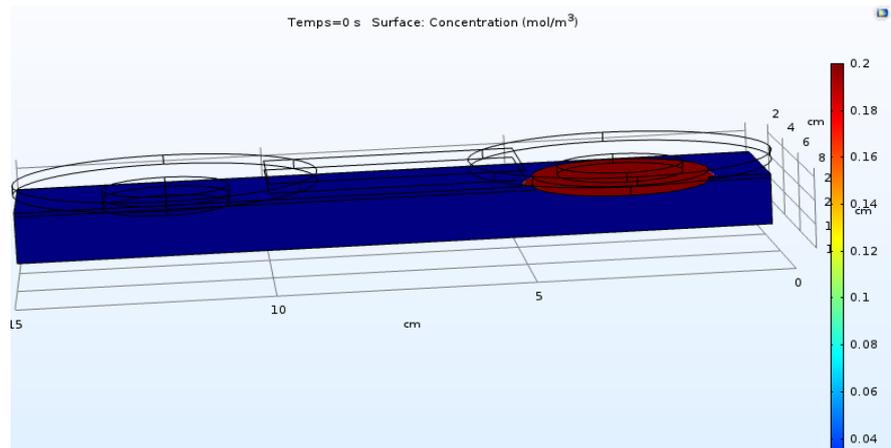
La démarche suivie dans la suite de ce chapitre est la suivante :

- Simuler la nouvelle structure et vérifier la dépendance par rapport à la stimulation électrique ;
- Optimiser la diffusion du patch à travers :
 - La distance inter-électrodes ;
 - La surface de l'électrode positive ;
 - La surface de la masse ;
 - La forme de l'électrode ;
- Proposer des lois de commande de la diffusion.

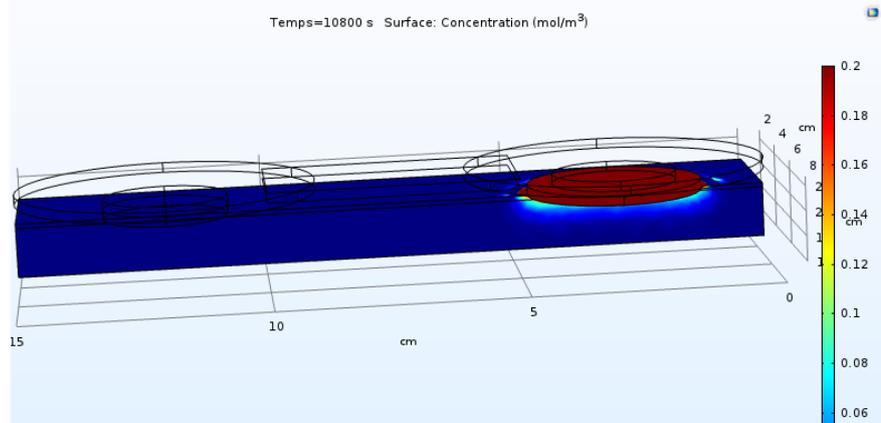
3.4 Simulation de la structure planaire

La première étape est donc de vérifier le bon déroulement de la simulation, en s'assurant du bon maillage et de la convergence de la solution. Ensuite, nous avons lancé la première simulation en appliquant la tension de référence (2,6 V) pendant 30 minutes suivies d'une diffusion passive pendant 2h30, puis une deuxième simulation sans application de courant. La Figure 48 présente les résultats de ces simulations, on y voit qualitativement l'effet du courant sur le transport des molécules.

La concentration au temps $t = 0$ pour les deux simulations



La concentration au temps $t = 3$ heures pour une diffusion passive



La concentration au temps $t = 3$ heures pour une diffusion active

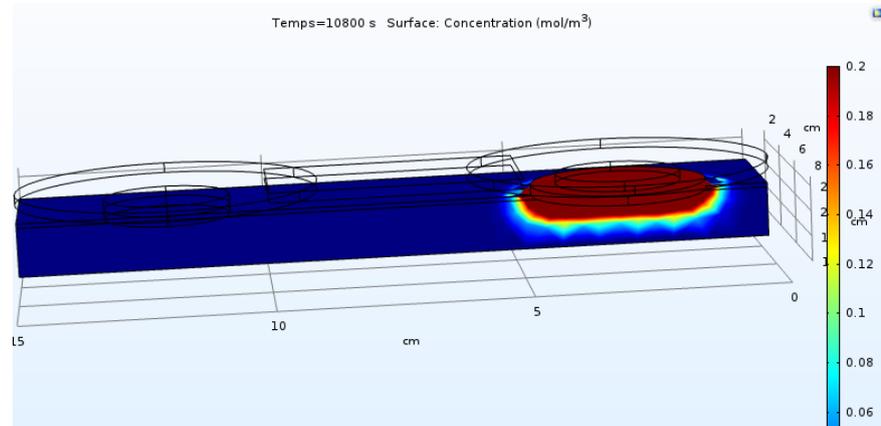


FIGURE 48 : CONCENTRATION DES MOLECULES AVEC ET SANS STIMULATION ELECTRIQUE SUR UNE STRUCTURE PLANAIRE

3.5 La relation entre l'intensité de stimulation et le transport des molécules

Nous avons appliqué 3 stimulations différentes en plus d'une diffusion passive, le même protocole que lors des expérimentations in-vitro. Sur COMSOL, cela passe par la création d'une fonction rampe qui sera l'entrée du modèle puis la détermination de son amplitude et ses bornes. Les résultats de la simulation sont présentés dans la Figure 49. On confirme la tendance observée lors de l'expérimentation ; plus la valeur de la stimulation est grande plus la quantité de molécules qui passe à travers la peau est grande.

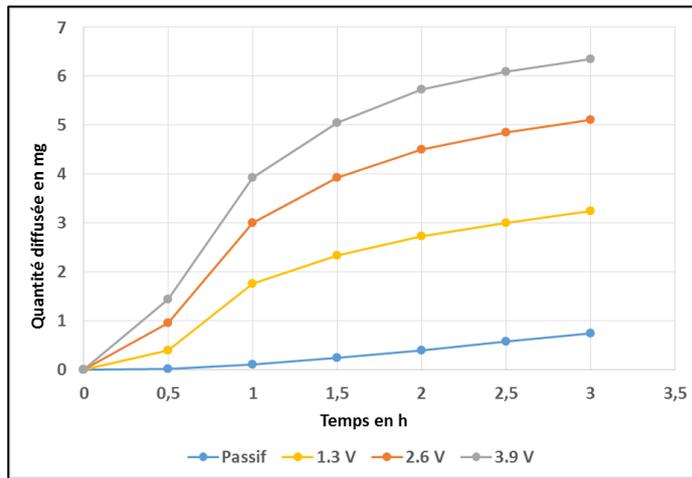


FIGURE 49 : LE TRANSPORT DE MOLECULES EN FONCTION DE DIFFERENTES INTENSITES DE STIMULATION

Nous avons tracé sur la Figure 50 la quantité délivrée totale (au bout de 3 heures) en fonction de différentes valeurs de tension pour vérifier la linéarité de son évolution. Cela confirme l'observation faite lors de l'expérimentation, de la possibilité d'extrapoler à d'autres intensités et de pouvoir contrôler la quantité totale délivrée suivant l'intensité de la stimulation appliquée.

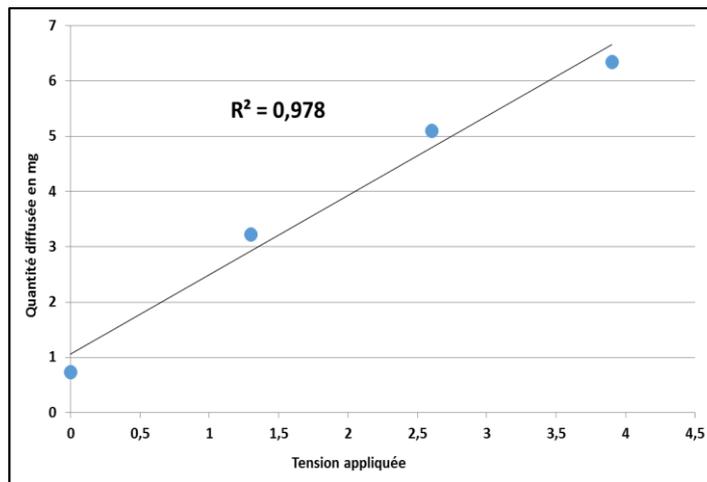


FIGURE 50 : LA QUANTITE DELIVREE TOTALE EN FONCTION DES DIFFERENTES DENSITES DE COURANT

4 OPTIMISATION DE LA STRUCTURE PLANAIRE

4.1 Impact de la surface de la masse

La première étape de l'optimisation des facteurs de forme consiste à trouver la surface optimale pour l'électrode de masse. Nous avons lancé plusieurs simulations, avec des diamètres de masse allant de 1 à 5 cm et en gardant le même diamètre pour l'électrode positive (2cm). La Figure 51 présente les résultats de la simulation ; on remarque tout d'abord que la surface de la masse influence grandement la quantité délivrée, et que plus

la masse est grande plus les molécules diffusent, i.e. que le champ électrique est plus fort. On remarque aussi que pour les petites dimensions l'écart entre deux surfaces successives est plus important, et qu'à partir de 3,5 cm cet écart se resserre.

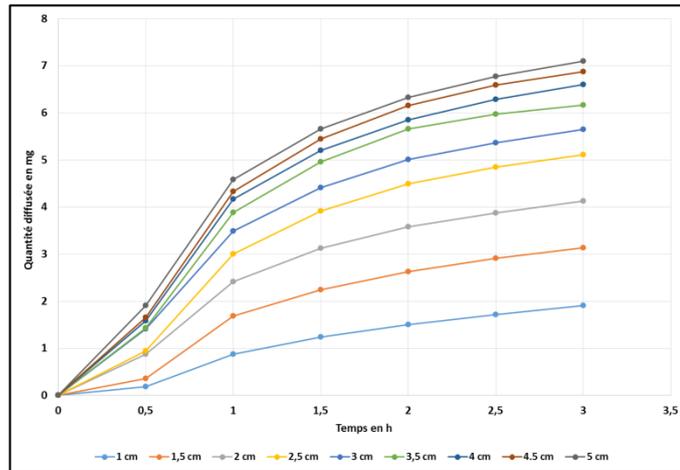


FIGURE 51 : LA QUANTITE DELIVREE EN FONCTION DE DIFFERENTS DIAMETRES DE LA MASSE

Sur la Figure 52, nous avons tracé la quantité totale délivrée en fonction des diamètres de la masse. On remarque l'allure logarithmique de la courbe ce qui signifie qu'on se rapproche d'une valeur limite de diffusion.

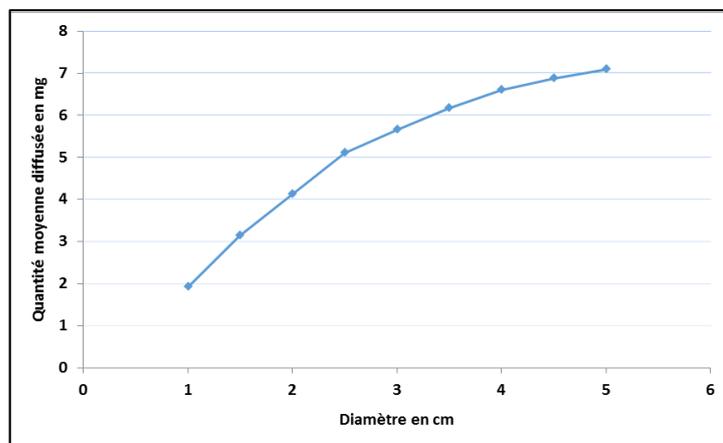


FIGURE 52 : LA QUANTITE TOTALE DELIVREE EN FONCTION DE DIFFERENTS DIAMETRES DE LA MASSE

4.2 Impact de la taille de l'électrode positive

Nous avons lancé une simulation avec différents diamètres de l'anode, de 0,5 à 4 cm, avec un diamètre de l'électrode de masse de 3 cm. Comme le montre la Figure 53, au-dessus de 1 cm de diamètre de l'anode, la quantité diffusée ne varie presque pas. Par conséquent, la surface de l'anode est choisie librement en fonction de la dimension totale souhaitée du patch. Nous avons décidé de retenir un diamètre de 1 cm.

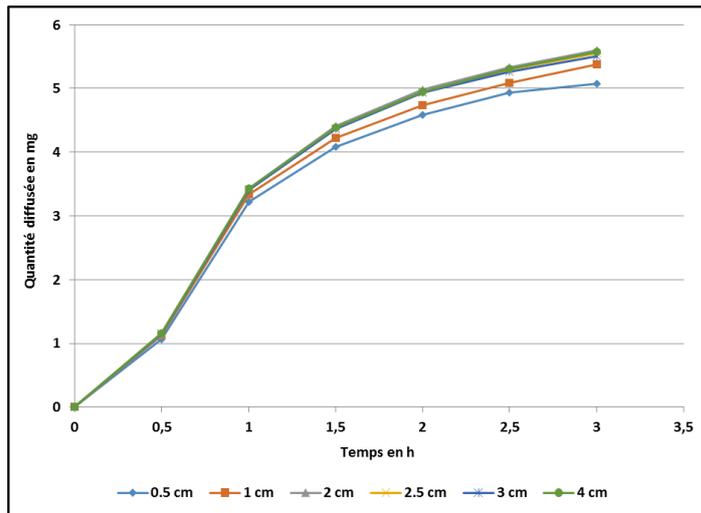


FIGURE 53 : QUANTITE DIFFUSEE EN FONCTION DE DIFFERENTS DIAMETRES DE L'ANODE

4.3 Impact de la distance inter-électrode

L'idée ici est d'investiguer l'impact de la distance entre les deux électrodes sur la quantité de produit délivrée. Nous avons donc choisi 4 distances, 5, 8, 9 et 10 cm entre le centre de chaque électrode. Le résultat est présenté sur la Figure 54. On remarque que les courbes sont quasiment confondues avec un taux de variation inférieur à 2,5 %, la distance inter-électrode n'agit donc pas sur la quantité délivrée. Cela a sûrement un impact sur la répartition des lignes de champs électrique, il est connu que plus les électrodes sont rapprochées plus les lignes de champs électrique sont profondes et donc le principe actif aura tendance à atteindre des couches profondes de la peau. Cependant, on remarque que la quantité totale de principe actif délivrée n'a pas changé selon les différentes distances et cela est dû à la relation linéaire entre le flux transdermique et la quantité de charge appliqué discutée dans le chapitre précédent. On peut conclure, que dans ces conditions, la distance inter-électrode affecte qualitativement et non pas quantitativement la quantité de principe actif délivrée. Nous choisissons alors de garder une distance de 9 cm qui nous semble représenter un bon compromis pour l'intégration des diverses fonctions du patch tout en gardant des dimensions acceptables par l'utilisateur.

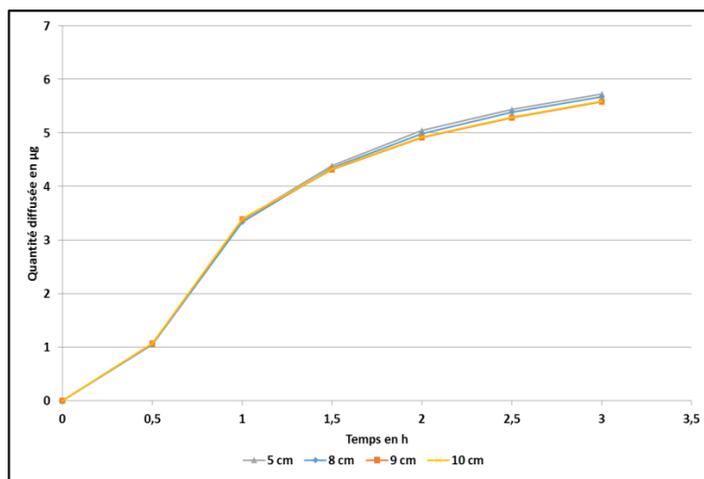


FIGURE 54 : LA QUANTITE DELIVREE EN FONCTION DES DISTANCES ENTRE LES ELECTRODES

4.4 Impact de la forme des électrodes

En gardant le même volume, deux formes d'électrodes, cylindrique et cubique, ont été simulées pour vérifier si les formes avec plus d'angles favorisent ou pas la diffusion. Les résultats sont présentés sur la Figure 55. La différence entre les deux courbes est minime, une différence de 3 à 5 µg par endroit. Par conséquent, le choix est fait de garder une forme cylindrique, la plus utilisée sur le marché.

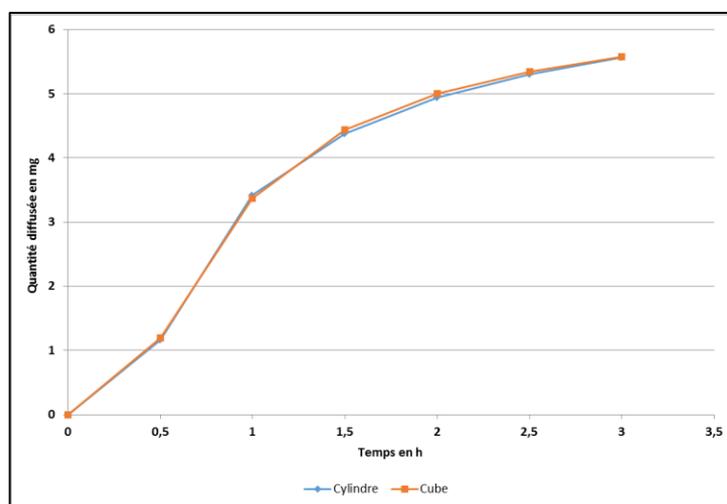


FIGURE 55 : LA QUANTITE DELIVREE EN FONCTION DE LA FORME D'ELECTRODE : CYLINDRIQUE ET CUBIQUE

4.5 L'effet réservoir de la peau

Il est intéressant de préciser que l'extraction des données à partir des simulations, se fait en calculant la concentration moyenne sur un volume que l'on précise. Cette concentration est donnée en mol/m^3 , multipliée par le volume et la masse molaire, on remonte à la masse en μg . Le volume d'extraction que l'on a utilisé est celui des couches les plus profondes pour mieux représenter la quantité qui arrive aux vaisseaux sanguins.

Nous avons voulu estimer la quantité qui reste au niveau de la couche cornée et l'ensemble {épiderme et derme} pour quantifier et mieux comprendre la diffusion résiduelle après l'arrêt de la stimulation. La Figure 56 présente un aperçu de l'interface COMSOL et plus précisément la partie Post-traitement des données de simulation. On calcule la moyenne sur un volume (cadran à gauche), cette fois en prenant en compte les 3 parties : la couche cornée, l'ensemble {épiderme et derme} et la partie subdermique.

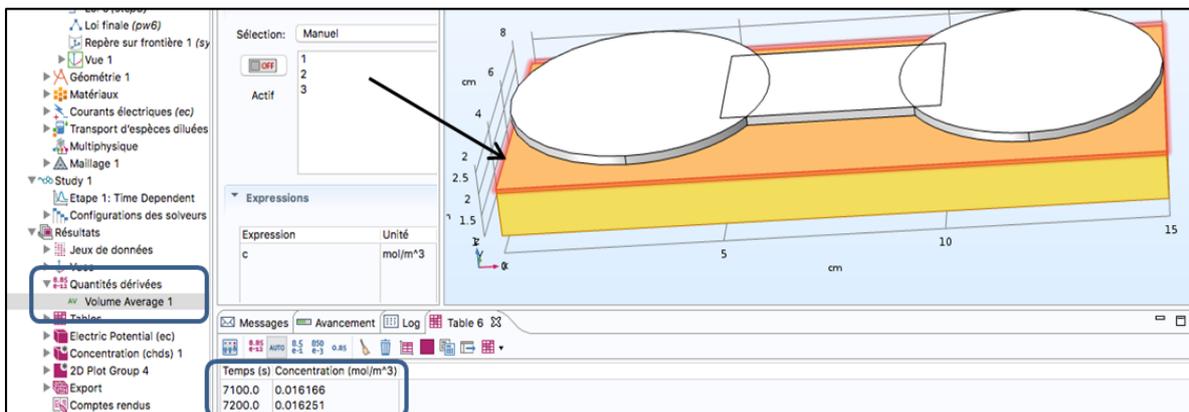


FIGURE 56 : APERÇU DE L'INTERFACE COMSOL LORS DE L'EXTRACTION DES DONNEES

La Figure 57 présente les résultats de la simulation de la quantité délivrée dans les couches subdermiques (▲), la quantité délivrée dans la couche cornée, épiderme et derme (●) et finalement la quantité délivrée en prenant en compte toutes les couches de la peau (■).

On peut remarquer que lors des 30 premières minutes i.e. au moment de la stimulation électrique, une grande quantité des molécules arrive aux deux premières couches (●), et très peu aux couches subdermiques (▲), la courbe (■) présente la quantité délivrée dans les deux et donc la somme des deux quantités. Après les 30 minutes et l'arrêt de la stimulation, les molécules qui sont dans la couche cornée et l'épiderme diffusent vers les couches subdermiques, ce qui fait que la quantité dans la couche cornée baisse et celle des couches subdermiques augmente.

La limite serait que la courbe (▲) s'approche de la quantité totale (■) vu que la concentration de la couche cornée (●) diminue et se rapproche du zéro. La diffusion des molécules du réservoir vers la couche cornée, après arrêt de la stimulation, dépend

essentiellement de la taille des molécules et de leurs coefficients de diffusion. Dans un cas pratique, plus la molécule est petite plus la quantité totale (■) atteindra rapidement une valeur maximum et plus la courbe (▲) se rapprochera rapidement de cette dernière. Sachant que la quantité du principe actif du départ est 19,25 mg, on retrouve un rendement de 36,5%.

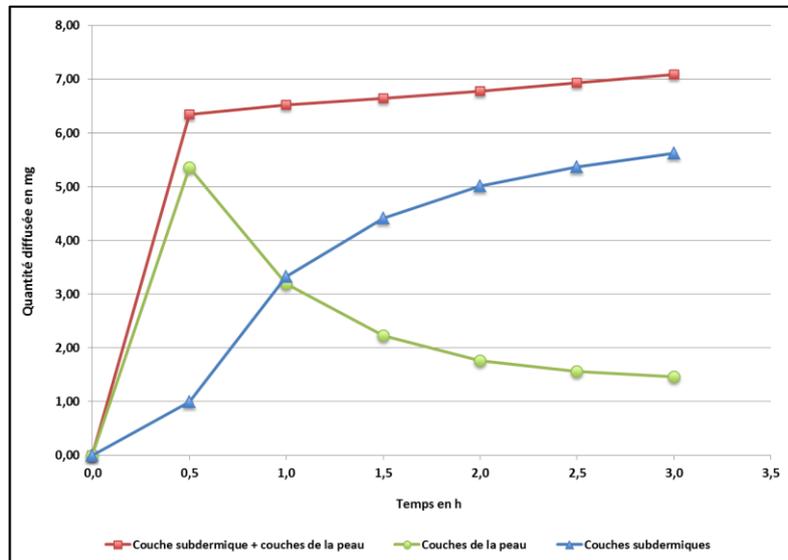


FIGURE 57 : LA QUANTITE DELIVREE AUX COUCHES SUBDERMIQUES, AUX DEUX PREMIERES COUCHES ET A TOUTES LES COUCHES DE LA PEAU

5 LOIS DE COMMANDE

Toujours dans le but d'optimiser la structure planaire, cette fois, ce ne sont pas les facteurs de formes qui sont mis en jeu, mais la stimulation électrique. Cette phase consiste à développer plusieurs scénarios de stimulation tout en gardant la même énergie 2,6 V pendant 30 minutes correspondant à 78 V.min

La Figure 58 présente les différentes lois utilisées (différents rapports cycliques), la loi 1 est celle utilisée depuis le début, il s'agit du témoin. Dans la loi 2, nous appliquons 3 impulsions équivalentes, de faible amplitude et longue durée (0,87 V pendant 30 min). La loi 3 est un autre rapport cyclique 50 % (0,87 V pendant 1h30). Avec la loi 4, nous vérifions l'effet d'impulsions de très courtes durées et de fortes amplitudes, ici 19,5 V pendant 2 minutes.

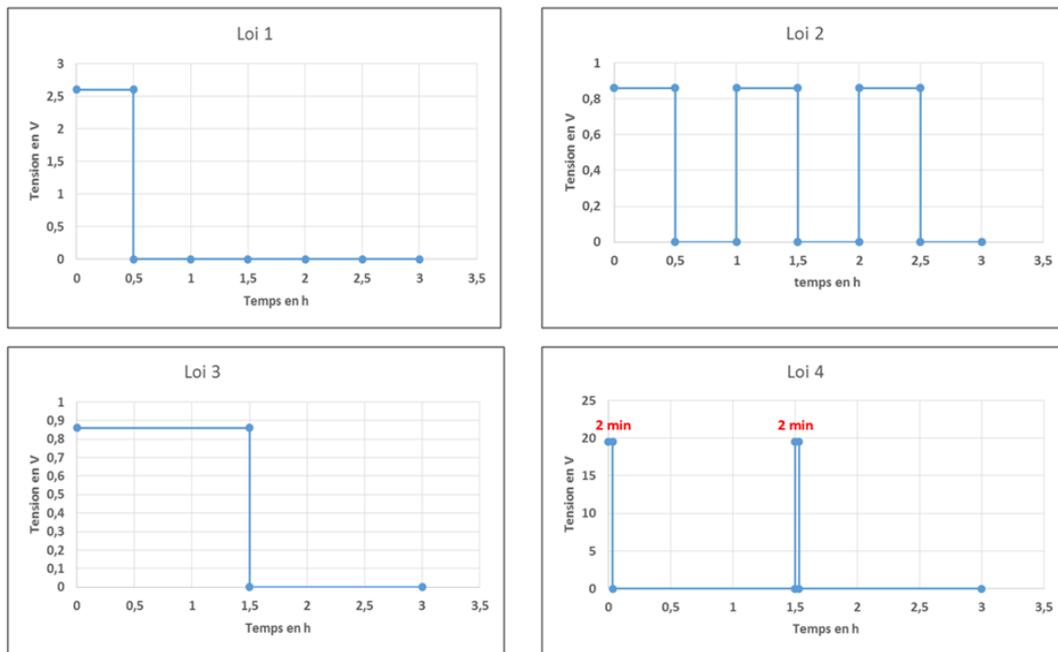


FIGURE 58 : LES DIFFERENTS SCENARIOS DE STIMULATION ENVISAGES

Deux autres scénarios montrés dans la Figure 59 ont suscité notre curiosité, à savoir la loi 5 avec des impulsions négatives et la loi 6 avec une stimulation sur 3 heures (rapport cyclique 100 %).

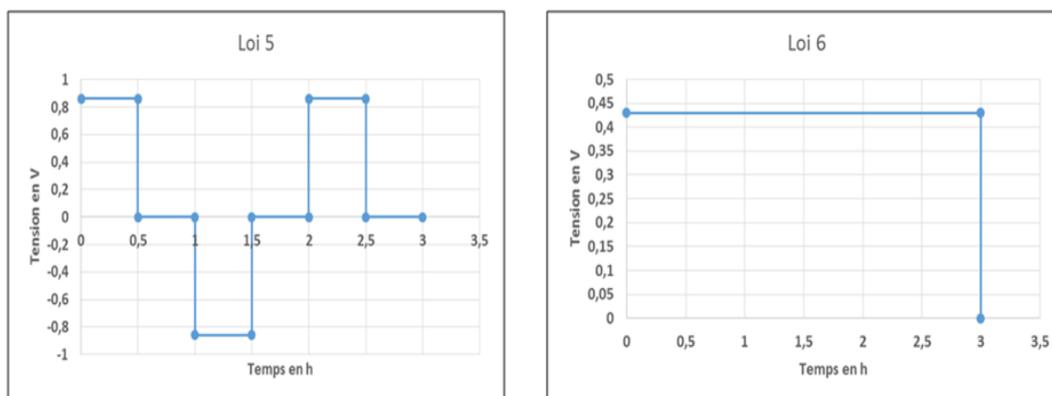


FIGURE 59 : SCENARIOS SUPPLEMENTAIRES DE STIMULATIONS ELECTRIQUES

Les résultats de tous ces scénarios sont présentés sur la Figure 60. Les lois 3 et 6 présentent un profil linéaire de diffusion avec une pente favorable pour la loi 3. La loi 5 résulte en une quantité délivrée très faible. La loi 2 présente un profil intéressant à la fin, mais la pente des 30 premières minutes est très faible. Les lois 1 et 4 proposent à la fois une forte pente au départ et une quantité finale élevée. Cependant, la pente de la loi 4 est d'environ 20% plus élevée que celle de la loi 1, et en même temps la quantité délivrée de la loi 1 est plus élevée d'environ 10 % que celle de la loi 4. Par conséquent, l'idéal est de trouver un compromis entre les deux profils.

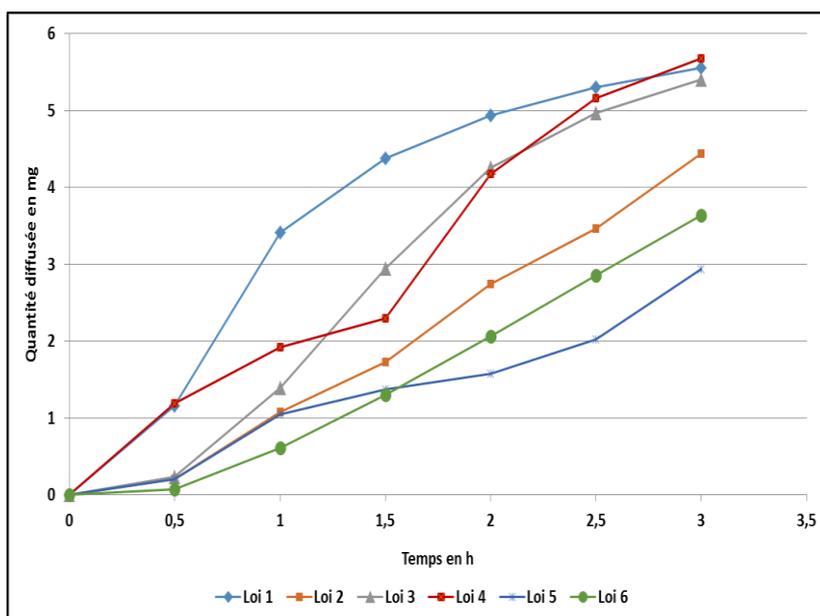


FIGURE 60 : LA QUANTITE DIFFUSEE EN FONCTION DES DIFFERENTES STIMULATIONS ELECTRIQUES

En revanche, le choix que nous avons fait, ne consiste pas à trouver la diffusion maximum possible, mais plutôt une pente forte au départ, pour un effet rapide du produit actif, avec un profil le plus linéaire possible pour un meilleur contrôle et prédiction du produit délivré. La Figure 61 présente cet exemple de profil de diffusion avec sa loi de commande.

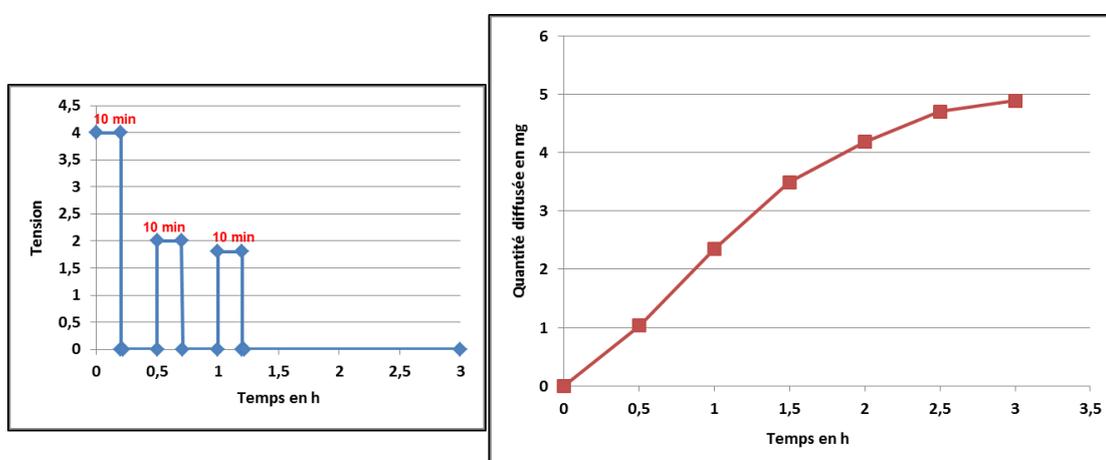


FIGURE 61 : A GAUCHE : LOI DE COMMANDE RETENUE, A DROITE : PROFIL DE DIFFUSION RETENUE

Finalement, les dimensions retenues du patch sont les suivantes :

Distance	Forme	Taille Anode	Taille cathode
9 cm	Cylindrique	3 cm	1 cm

6 DE LA SIMULATION VERS LA CONCEPTION

Les propriétés électriques de la peau sont complexes à définir de par sa nature hétérogène. Plusieurs travaux se sont intéressés à la mise en place d'un circuit électrique équivalent [138][139][132]. En effet, son impédance varie grandement suivant si la peau est hydratée ou non, elle dépend également de l'âge de la personne, de la région dans le corps ou encore de la nature du signal de stimulation et de sa fréquence.

Pour la cellule de Franz, nous avons été capables de mesurer la résistance de la peau avec précision lors des expérimentations. Quant au patch plat, la valeur de la résistance de la peau est difficile à estimer avec exactitude en se basant uniquement sur la simulation, pour cela la tension de référence a été maintenue ; elle permet d'apprécier la variation relative indépendamment de la valeur exacte de la densité. Rappelons que la tension et le courant sont linéairement dépendants selon la loi d'Ohms.

Dans une étude incluant l'ionophorèse de J.L. Cracowski de l'INSERM Grenoble [140], la résistance de la peau a été estimée autour des 20 KOhms. Cependant, d'autres études publient des valeurs de résistance plus élevées, aux alentours des 70 KOhms [141]. Cette variabilité de valeurs entre 20 et 70 KOhms sera prise en considération lors de la conception du premier prototype.

Avant de penser conception et dimensionnement, il est primordial de connaître la quantité de principe actif que l'on voudrait administrer au patient ; la dose thérapeutique de la lidocaïne. On se basera pour cela sur le dispositif commercialisé « Synera » Figure 62, qui permet de délivrer d'une façon passive de la lidocaïne et de la tétracaïne (molécule de la même famille). La quantité de principe actif absorbée à partir de ce dispositif « one shot » est d'environ 3,3 mg à partir de 140 mg, i.e. 2,3% du principe actif qui atteint les couches subdermiques.

**Absorption of Lidocaine and Tetracaine from SYNERA
in Normal Adult Volunteers (n = 12)**

Number of SYNERA Patches	Age Range (yr)	Application Time (min)	Drug Content (mg)	Estimated Amount Absorbed (mg)*	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
1	18-65	30	Lidocaine, 70	1.7	1.7	1.7
			Tetracaine, 70	1.6	<0.9	na

≈ 2.3%

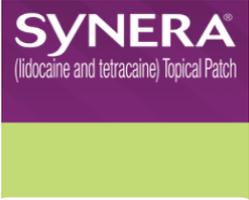
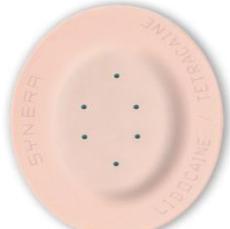



FIGURE 62 : INFORMATIONS SUR LE PATCH SYNERA [154]

Nous avons simulé la diffusion de lidocaïne avec une concentration de 2%, ce qui représente 19,25 mg dans 0,96 mL de solution. La quantité diffusée au bout de 3 heures est de 5 mg, i.e. 26% du principe actif qui atteint les couches subdermiques. Par souci de consommation énergétique et surtout d'éventuelles douleurs liées à l'intensité du courant, nous avons opté pour le même scénario de stimulation avec des valeurs d'intensité plus faibles (45 V.min). Les résultats de la simulation sont présentés dans la Figure 63, une quantité d'environ 3,2 mg du principe actif est délivrée i.e. 17 % de rendement. Avec ces nouvelles valeurs, on atteint la dose thérapeutique en comparant avec Synera (3,3 mg).

$$C = \frac{m}{MV}$$

$$V = \pi r^2 h \quad \left| \begin{array}{l} r = 1.75 \text{ cm} \\ h = 0.1 \text{ cm} \end{array} \right.$$

$$V = 0.96 \text{ cm}^3$$

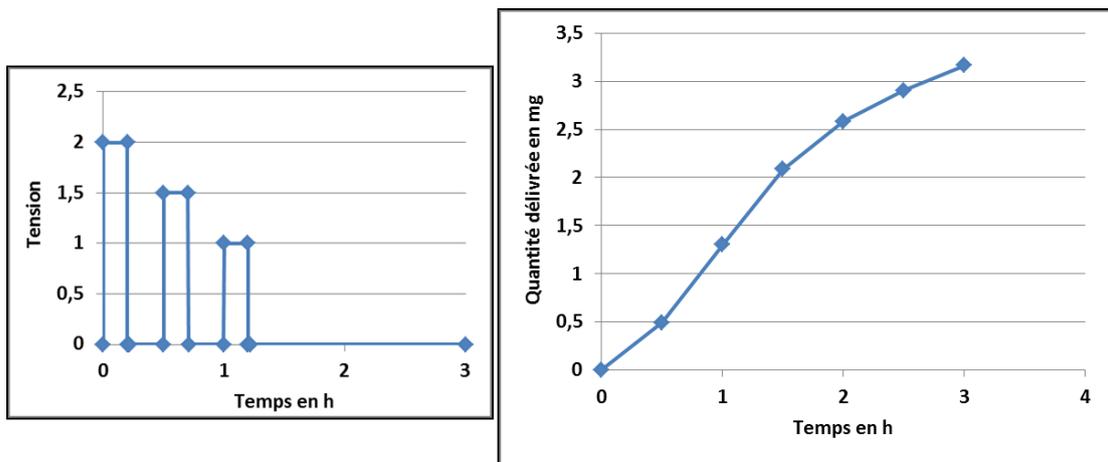


FIGURE 63 : QUANTITE DE PRINCIPE ACTIF DIFFUSEE

Si on se réfère à 17% de principe actif qui traverse la peau, lors de la conception du patch, un volume de 1 mL à concentration de 2% sera transporté du réservoir vers la membrane au contact de la peau ; 17% des 20 mg = 3,4 mg de principe actif va être délivré au patient.

7 CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons proposé une modélisation de la diffusion ionophorétique à travers une membrane biologique, en se basant principalement sur les équations de Nernst-Planck modifiées. La première étape était de définir la géométrie de la structure verticale (Cellule de Franz), modéliser de la façon la plus fidèle possible (structure hétérogène) la peau humaine et finalement coupler les phénomènes électriques avec la diffusion des molécules. Une deuxième étape consistait à affiner les paramètres du modèle en se basant sur les expérimentations réalisées au sein du laboratoire.

La troisième étape était d'appliquer ce modèle sur la structure planaire à savoir un patch transdermique. Plusieurs simulations ont été réalisées pour vérifier la cohérence des résultats, notamment la dépendance linéaire entre le courant appliqué et la quantité de produit délivré.

Ensuite, un travail d'optimisation a été conduit sur les facteurs de formes (distance inter-électrodes, forme et surface des deux électrodes...) et sur les stimulations électriques. Plusieurs scénarios équi-énergétiques ont été proposés pour définir le profil idéal suivant le besoin de l'utilisateur.

Finalement, une loi de commande a été optimisée permettant un profil de diffusion avec une forte diffusion au départ pour un effet thérapeutique accéléré et une diffusion linéaire par la suite. Dans le chapitre suivant, nous présentons la conception électronique du prototype qui permet le contrôle et la commande de l'administration transdermique.

CHAPITRE IV : PROTOTYPAGE ELECTRONIQUE ET
VALIDATION D'UN SYSTEME REUTILISABLE ET
CONTROLABLE

1. INTRODUCTION

Les chapitres précédents ont fait l'objet de l'étude, de la modélisation et de la simulation d'une diffusion contrôlée de lidocaïne à travers la peau. L'objectif étant d'offrir la possibilité d'administrer une dose précise de principe actif suivant les besoins de la personne équipée.

Nous présentons dans ce chapitre la conception du système électronique qui activera automatiquement une dose médicamenteuse. Ce système intègre en plus de la fonction de contrôle décrite précédemment, un actionneur embarqué permettant une réutilisation du patch « multi-shots ». Il intègre également des capteurs capables de collecter des informations sur l'état de santé de la personne, pouvant faire partie d'une architecture plus complexe (Body Lan). Nous proposons un premier prototype qui valide ces différentes fonctions.

2. STRATEGIE DE CONCEPTION

La stratégie de conception mise en œuvre est présentée sur la Figure 64. Nous avons tout d'abord défini les exigences et besoins médicaux du futur "patient", nous avons ensuite proposé une solution technologique qui répond à ce besoin et remplit le cahier des charges. Nous avons effectué le choix des composants suivant des critères de consommation énergétique, de taille et d'obsolescence, et simulé le comportement de certains composants avant la fabrication du premier prototype. Finalement, nous avons établi un test unitaire des différentes fonctions puis validé le système dans sa globalité.

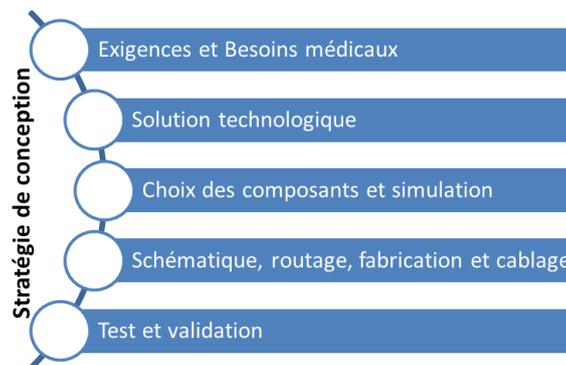


FIGURE 64 : STRATEGIE DE CONCEPTION DU SYSTEME ELECTRONIQUE

3. BESOINS MEDICAUX ET SOLUTION TECHNIQUE

Nous rappelons ici la motivation fondamentale de notre travail de recherche qui est de proposer un système innovant qui répond aux besoins de patients, surtout pour des maladies chroniques, en termes de contrôle de médication, d'acceptabilité et d'efficacité de traitement. Un système

qui répond également aux besoins des professionnels de santé en termes de diagnostic et de suivi.

En s'appuyant sur l'état de l'art présenté dans le chapitre I, nous constatons qu'il existe plusieurs dispositifs de délivrance de médicaments basés sur la technique ionophorèse. De tels dispositifs présentent plusieurs inconvénients :

- Aucune information sur la quantité de principe actif délivré ;
- Aucune notion de contrôle : Une fois activé, le dispositif délivre le principe actif d'une façon continue jusqu'à ce que la pile se vide ;
- Dispositif jetable après une seule utilisation ;
- Aucune possibilité de suivi, archivage ou communication avec l'extérieur.

La solution technologique proposée a été conçue afin d'assurer les fonctions suivantes :

- Fournir une dose médicamenteuse programmable et précise ;
- Assurer une administration fiable à plusieurs reprises « Multi-shots » ;
- Récupérer des données sur le patient via des capteurs intégrés ;
- Communiquer avec l'extérieur pour l'activation, l'archivage et le suivi de l'administration.

4. INTRODUCTION A LA PLATEFORME GÉNÉRIQUE

Pour répondre à ces spécifications techniques, nous avons défini une plateforme générique comportant 6 fonctions principales comme illustrées sur la Figure 65. D'un point technologique, cette vision générique est intéressante car elle permet de s'affranchir de problèmes liés au changement de type d'actionnement, de capteurs embarqués, de communication ou de source d'énergie utilisée.

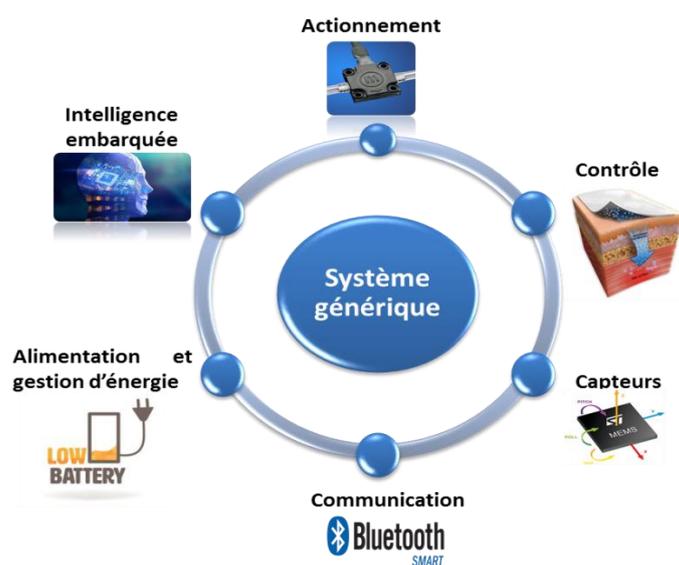


FIGURE 65 : APPROCHE FONCTIONNELLE DU SYSTEME

Chaque fonction peut être décrite comme suit :

- **Contrôle :**

Cette fonction fait référence à la méthode physique ou chimique, qui permet d'améliorer et de contrôler l'administration du médicament, une liste non exhaustive a été présentée au chapitre I. Le choix de la méthode est déterminé par des considérations multiples : énergie, surface, réutilisation, douleurs ...

- **Actionnement :**

Le choix de l'actionneur s'avère être une tâche plus délicate. La plateforme générique prend tout son intérêt avec cette fonction. En effet, l'actionneur peut être sous différentes formes ; une résistante chauffante, un initiateur pyrotechnique, un micromoteur, une micropompe..., une multitude de choix et de possibilités qui s'offre au concepteur.

- **Capteurs :**

Plusieurs capteurs peuvent être intégrés au système suivant le besoin du patient. Il s'agit entre autres d'accéléromètres, gyroscopes, thermomètres, cardiofréquencemètres, pulsomètres, altimètres, GPS, etc. En raison de la quantité limitée d'énergie embarquée, l'intégration des différents capteurs devrait être justifiée et réduite au strict nécessaire.

- **Intelligence embarquée :**

Pour les systèmes HHM (Human Health Monitoring), il s'agit généralement de microcontrôleurs basses consommations, permettant de contrôler, activer et coordonner les différentes fonctions. Un prétraitement de données peut se faire *in situ* avant l'envoi des données à l'utilisateur.

- **Communication :**

Cette fonction assure deux parties principales :

La liaison montante : Les données issues des capteurs, le suivi de l'actionnement ;

La liaison descendante : Le déclenchement de l'actionneur.

La technologie utilisée doit prendre en compte la rapidité de la communication, la fiabilité, la distance maximum d'envoi et l'énergie consommée.

- **Alimentation et gestion d'énergie :**

Les besoins énergétiques sont au cœur du développement de tous les dispositifs électroniques. La conception d'un système autonome s'avère un vrai challenge d'un point de vue énergétique, c'est pour cela qu'une vraie stratégie doit être pensée. Cela passe notamment par une gestion optimale d'alimentation (mise en veille par exemple) et un choix de composants et de technologies non énergivores.

Un premier prototype a été conçu, pour valider la faisabilité technique, et travailler sur les verrous d'une manière progressive. Cette première version vise prioritairement le test et la validation des fonctions de contrôle de l'actionneur, la stimulation électrique pour l'ionophorèse et l'intégration de capteurs.

5. ARCHITECTURE DU SYSTEME PROPOSE

5.1. Choix de l'actionneur

On rappelle que le rôle de l'actionneur dans notre application est de permettre de transporter la dose médicamenteuse du réservoir vers la membrane au contact de la peau. Pour assurer cela, nous avons donc choisi d'intégrer une micropompe. Elle doit garantir deux fonctions principales ; la possibilité d'activation à plusieurs reprises et la délivrance d'un volume avec une grande précision.

Le choix de la technologie d'actionnement dépend essentiellement des critères suivants :

- Débit ;
- Dimensions ;
- Consommation énergétique.

Il existe plusieurs technologies de micropompes, chacune d'elles présente des caractéristiques différentes en termes de débit, de temps de réponse, de consommation énergétique et de tension appliquée en entrée. Plusieurs publications consacrées aux micropompes ont permis de les classer [142] [143]. Le Tableau 12 présente une comparaison de quelques principes d'actionnement.

Principe d'actionnement	Débit	Tension / fréquence	Temps de réponse	Consommation électrique
Electrostatique	Moyen	150V / <10kHz	Court	++
Piézoélectrique	Elevé	100V / <1kHz	Court	++
Electromagnétique	Elevé	3-14 V / <1 kHz	Long	-
Thermo-pneumatique	Très faible	6V / 100 Hz	Moyen	+

TABLEAU 12 : COMPARAISON DES PRINCIPES D'ACTIONNEMENT DES MICROPOMPES

++ : Bon

+ : Moyen

- : Mauvais

Une autre technologie intéressante qui est l'électromouillage sur diélectrique « EWOD » a été envisagée. Son principe de fonctionnement est illustré sur la Figure 66. Le champ électrique créé lors de l'activation d'une électrode fait varier l'angle de contact de la goutte avec la couche hydrophobe. Ce changement d'angle de contact, corrélé à un bon séquençage d'activation d'électrodes, permet de manipuler les microgouttes (déplacement, division ou

union). Bien que cette technologie soit largement focalisée sur le mélange des gouttes dans les structures Lab on Chip, elle reste une solution certes immature mais prometteuse dans le domaine de la délivrance contrôlée de médicaments. L'idée est de fabriquer un conduit contrôlable du réservoir vers la membrane.

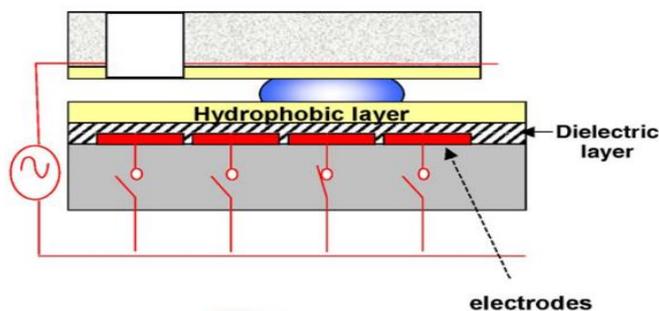


FIGURE 66 : EWOD [144]

Pour notre application, les micropompes électrostatiques et piézoélectriques se démarquent des autres technologies par leurs faibles consommations électriques. Le choix s'est finalement porté sur la technologie piézoélectrique pour sa maturité et sa possibilité de gérer une contre pression plus importante.

Comme évoqué dans le chapitre précédent, on cherche à transporter un volume de 1 mL du réservoir vers la membrane. Or, les micropompes piézoélectriques fabriquées en salle blanche fournissent un débit trop faible (dizaine de μL) pour notre application au vu des dimensions envisagées pour la micropompe dans le système final. Compte tenu de cette limitation, nous avons décidé d'intégrer une micropompe du commerce qui valide tous les critères souhaités : actionnement piézoélectrique, petites dimensions et débit atteignant 1 mL en quelques minutes.

Après une recherche et une comparaison des différents dispositifs commercialisés dédiés aux applications biomédicales (biocompatibles), notre choix s'est orienté vers la micropompe MP5 de chez **Bartels Micropump** (Figure 67). Elle est considérée actuellement comme l'une des plus petites micropompes piézoélectriques du marché avec des dimensions de 1,4 x 1,4 x 0,35 cm et un poids de 0,8 gramme. Son principe de fonctionnement est illustré dans la Figure 68.



FIGURE 67 : POMPE PIEZOELECTRIQUE "BARTELS"

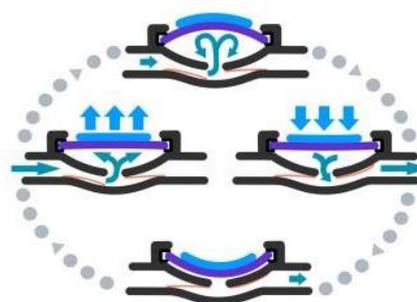


FIGURE 68 : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

Le pilote de la pompe (Figure 69), qui est de dimensions 1 x 2 x 0,6 cm, génère une tension jusqu'à 260 Vpp et une fréquence maximale de 226 Hz à partir d'une tension d'alimentation de

3 à 5 V. La configuration présentée sur la Figure 70 (utilisation de l'horloge interne et amplitude au 5V) permet d'obtenir le signal optimal pour actionner la micropompe, à savoir un signal asymétrique de 260 Vpp et 100 Hz. Cette asymétrie assure au diaphragme piézoélectrique une meilleure amplitude de mouvement. A 5V, le pilote consomme un courant de 30 mA.

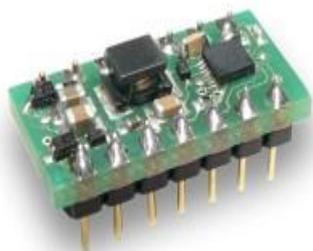


FIGURE 69 : PILOTE LA POMPE PIEZOELECTRIQUE "BARTELS"

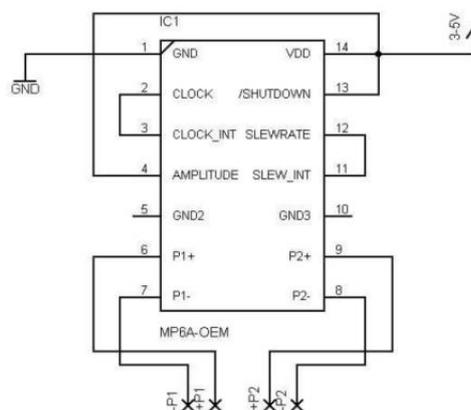


FIGURE 70 : SCHEMATIQUE DU PILOTE

Pour mesurer le débit, nous avons relié la micropompe à un réservoir et à un tube à essai en plastique, nous avons piloté la micropompe avec un signal d'environ 240 Vpp comme présenté sur la Figure 71 (190 V max et -53V min), ensuite nous avons pesé les tubes à essai après 1 minute d'activation pour remonter aux volumes qu'ils contiennent. Nous avons obtenu un débit d'environ 1mL/min comme présenté sur la Figure 72.

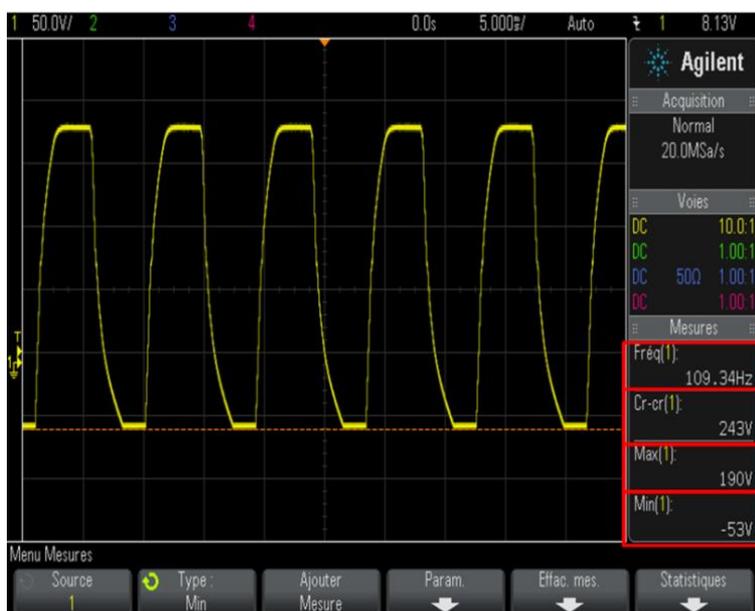


FIGURE 71 : SIGNAL AUX BORNES DE LA MICROPOMPE

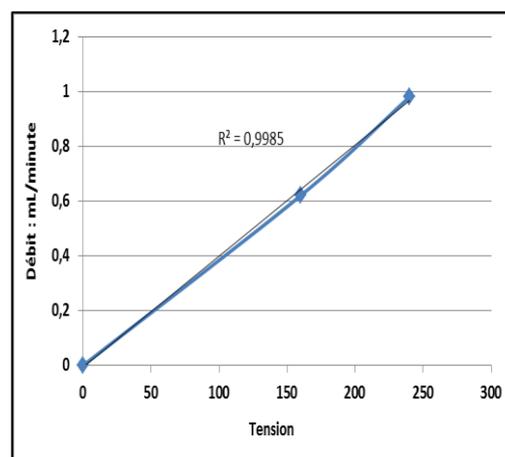


FIGURE 72 : DEBIT DE LA MICROPOMPE EN FONCTION DE LA TENSION D'ALIMENTATION

Il faut donc activer la pompe pendant une minute pour obtenir le volume de 1 mL souhaité dans notre application.

5.2. Contrôle de l'ionophorèse

L'ionophorèse dépend linéairement de l'intensité du courant électrique comme présenté dans le chapitre II. En raison de la baisse de l'impédance de la peau lors d'une stimulation électrique prolongée [141], une commande en courant et non pas en tension est nécessaire pour garder le contrôle sur la diffusion. Avec une surface d'électrode positive de 0,78 cm², nous avons décidé d'appliquer un courant de 0,35 mA, 0,2 mA et 0,1 mA correspondant respectivement à une densité de 0,45, 0,2 et 0,13 mA/cm².

Nous avons utilisé la source de courant ajustable LM334 schématisée à la Figure 73 [145]. La formule pour calculer le courant est la suivante :

$$I_{out} = \frac{67.8mV}{R_{set}}$$

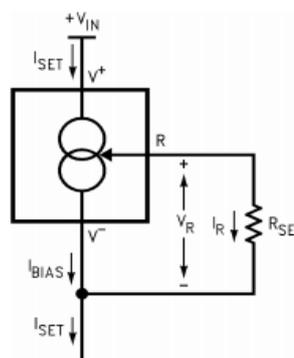


FIGURE 73 : SOURCE DE COURANT LM334

ÉQUATION 24: EQUATION POUR CALCULER LE COURANT

La source de courant a été validée pour plusieurs intensités de courant. Des courants de 0,1, 0,2, 0,25, 0,3 et 0,35 mA ont été mesurés comme présentés sur la Figure 74. Le taux de variation maximal est estimé à 5,7 %, ((25,9-24,5)/24,5)).

Pour un premier prototype, une solution entièrement analogique pour contrôler le courant est adoptée, elle offre l'avantage d'une implémentation simple. Afin de délivrer 3 valeurs d'intensités différentes, nous avons décidé d'utiliser un switch analogique pour différentes valeurs de Rset pour une commande en courant.

Pour cela, le démultiplexeur DG508 1 vers 4 de Vishay a été utilisé [146]. Ce composant TTL compatible présente l'avantage de supporter une tension d'alimentation jusqu'à 44 V.

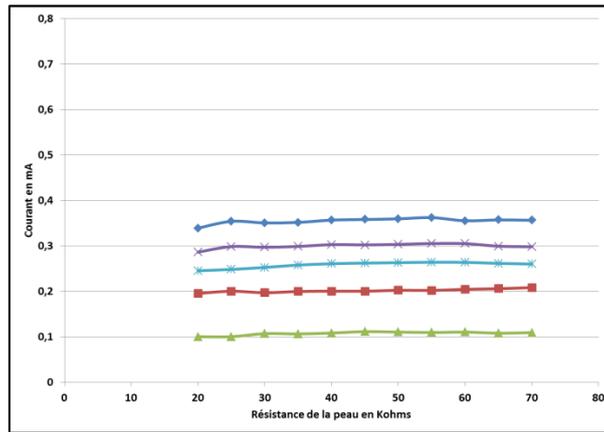


FIGURE 74 : INTENSITE SOURCE DE COURANT

L'intensité du courant étant un paramètre crucial pour contrôler l'ionophorèse, la stabilité de cette grandeur est primordiale. Une caractérisation thermique a été effectuée avec des températures de 10 à 50 °C, nous remarquons que le composant est bien compensé thermiquement (Figure 75). Un zoom sur cette dernière figure permet de déterminer la variation maximale entre 20 et 30 °C à 2,3% (Figure 76).

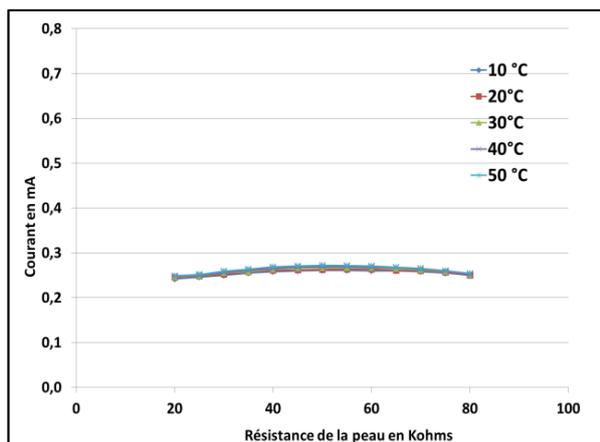


FIGURE 75 : INTENSITE DU COURANT EN FONCTION DE DIFFERENTES TEMPERATURES

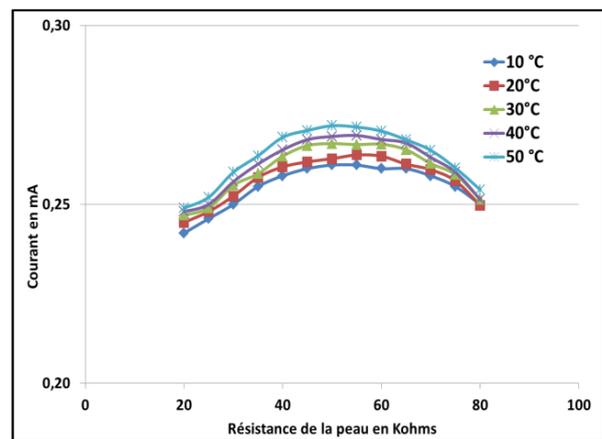


FIGURE 76 : ZOOM DE LA FIGURE 75

La résistance de la peau étant prise sur une large gamme, entre 20 et 70 KOHms, la tension maximale nécessaire pour délivrer 0,35 mA est de 24,5 Volts. Une adaptation de l'alimentation s'impose et sera donc abordée par la suite.

5.3. Intégration des capteurs

Le système peut comporter une architecture complexe formant un réseau à l'échelle du corps humain ou « Body-LAN ». Il peut être composé par exemple d'une semelle intelligente [147] ou d'un système de géolocalisation [148] : deux dispositifs conçus et validés au niveau du laboratoire, mais également des capteurs de température du corps, des capteurs physiologiques

ou encore des capteurs de mouvement. A titre de démonstration, nous avons décidé d'intégrer un accéléromètre, qui dans un premier scénario, fonctionnera après une activation manuelle de l'administration et remontera les données sur la position et le comportement du patient pendant toute la durée du traitement. Dans un second temps, il déclenchera l'administration d'une dose médicamenteuse lors d'un évènement inhabituel, le cas d'une chute par exemple.

Suite à une comparaison des principaux accéléromètres, le choix s'est finalement porté sur l'ADXL345 [149] qui possède des caractéristiques intéressantes pour un système portatif tel que son faible encombrement (3x5x1 mm), faible consommation énergétique (de 23 $\mu\text{A}@0,1$ Hz à 140 $\mu\text{A}@3200$ Hz), une plage de détection élevée ($\pm 16\text{g}$) pour une résolution élevée (3,9 mg/LSB). Il possède également des fonctions appropriées pour le développement d'algorithmes de détection de chute et de suivi d'activité.

5.4. Architecture matérielle intégrée

Généralement, le choix des circuits électroniques d'un système embarqué doit satisfaire un compromis entre la consommation qui doit être la plus faible possible et les performances qui doivent répondre au cahier des charges. Dans notre application, la puissance de calcul d'un microcontrôleur est largement suffisante pour contrôler la micropompe et l'ionophorèse et pour traiter les données issues du capteur.

Le système est donc construit autour du Nrf51822, un SoC (System on Chip) proposant une possibilité de transmission sans fil dans la bande 2,4 Ghz, ayant une consommation ultra faible, fabriqué par **Nordic semiconductor**. Il intègre un émetteur/récepteur, un processeur ARM cortex-M0 MCU 32 bits et divers périphériques dans le même circuit intégré. Plus important, il intègre une pile « Bluetooth Low Energy » ou BLE qui est une technologie plus rapide et moins énergivore que le Bluetooth classique.

Nous avons utilisé la carte de développement Nrf51 et l'outil de développement Keil uVision5 pour programmer et debugger le premier prototype. Le protocole de communication utilisé pour l'accéléromètre est I²C « **Inter- Integrated Circuit** » développé par Phillips. Ce bus de données, certes moins rapide, offre l'avantage d'utiliser moins de branchement comparé au bus SPI. Il est généralement préféré pour un système évolutif contenant plusieurs composants.

L'architecture fonctionnelle de la carte est présentée sur la Figure 77.

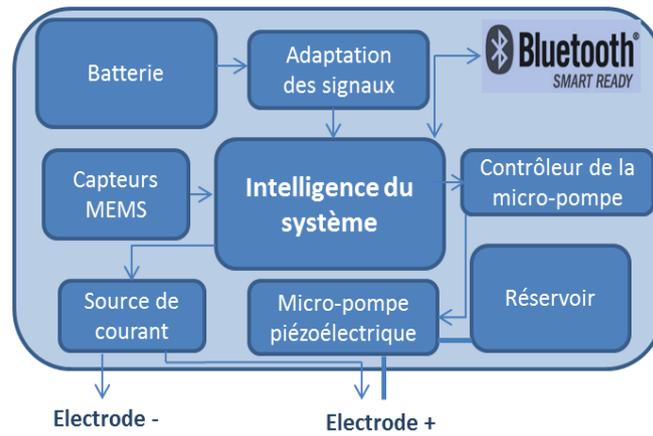


FIGURE 77 : SCHEMA FONCTIONNEL DU SYSTEME

Après réalisation, le premier prototype obtenu est présenté sur la Figure 78 où l'on peut identifier 4 parties : l'adaptation des signaux, l'accéléromètre, le pilote de la pompe, le circuit de l'ionophorèse. Ce prototype permet de valider les différentes fonctions séparément et offre surtout la possibilité de configurer différentes valeurs d'intensité de stimulation avant une version intégrée.

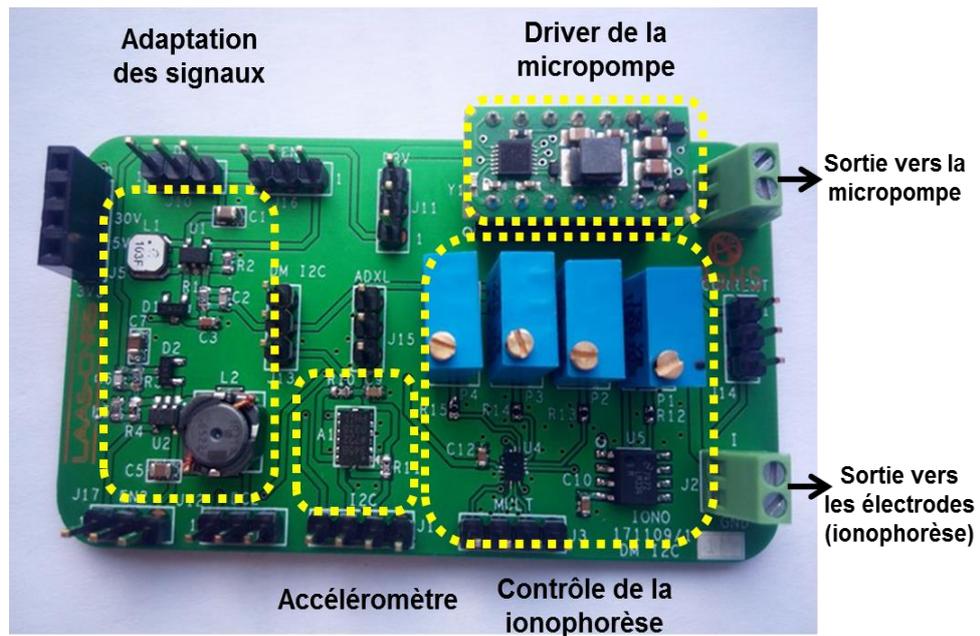


FIGURE 78 : CARTE ELECTRONIQUE REALISEE (PROTOTYPE)

6. SCENARIO TYPE DE FONCTIONNEMENT

Nous présentons sur la Figure 79 un scénario type d'administration.

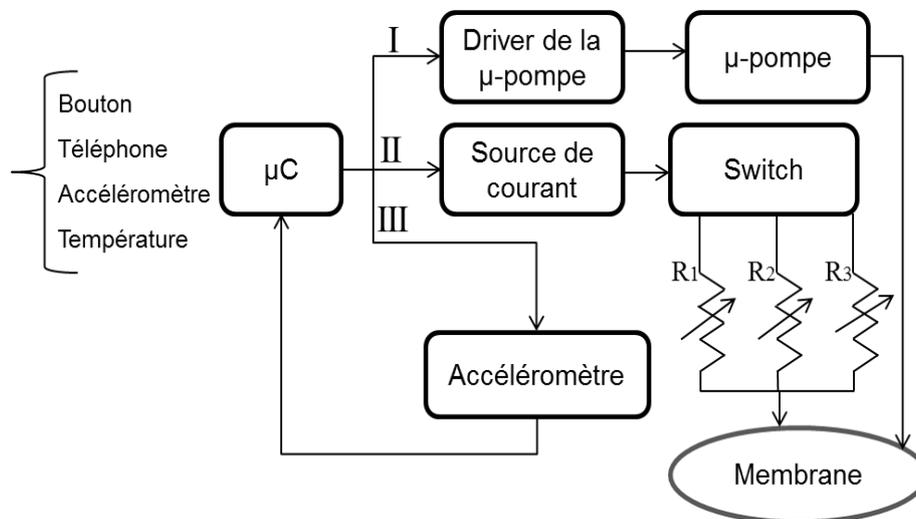


FIGURE 79 : SCENARIO DE TYPE DE FONCTIONNEMENT

- T₀** : Déclenchement du système soit directement en appuyant sur un bouton, soit par le biais d'un téléphone ou tablette ou bien un capteur intégré accéléromètre ou capteur de température ;
- T₁** : Phase I : Activation de la micropompe à travers le pilote pendant 1 min 30 pour imprégner la membrane de la solution à administrer ;
- T₂** : Phase II : Activation de la source de courant pour lancer l'administration contrôlée par ionophorèse en 3 étapes : 10 minutes avec une intensité I_1 issue de R_1 , suivi de 20 minutes de diffusion passive, ensuite, 10 minutes avec une intensité I_2 issue de R_2 , suivi de 20 minutes de diffusion passive et finalement 10 minutes d'une intensité I_3 issue de R_3 , suivi de 110 minutes de diffusion passive. La sélection de la sortie au niveau du switch se programme auparavant ;
- T₃** : Phase 3 : Capteur de résistivité, température ou accélération ; plusieurs capteurs peuvent être intégrés pour récupérer des données sur l'état physiologique du patient. Ces capteurs peuvent aussi être les déclencheurs de l'administration.

Compte tenu de sa grande variabilité, nous avons fixé la résistance de la peau à une valeur médiane de 50 KOhms. Cependant, pour délivrer un courant de 0,35 mA, 0,2 mA et 0,1 mA, il a fallu fournir une tension de 17,5 V, 10 V et 5 V, respectivement. Pour prévoir plus large, sachant que la valeur maximale de la résistance peut être autour de 70 KOhms, le système doit être capable de fournir jusqu'à 24,5 V. Pour cela, nous avons prévu un élévateur de tension

jusqu'à 28 V. Un deuxième convertisseur step-up 3 à 5 V est également conçu pour un fonctionnement optimal du pilote de la micropompe.

7. ANALYSE DES BESOINS ENERGETIQUES

Nous avons établi un bilan de consommation énergétique suivant le scénario de fonctionnement du système. L'idée est d'estimer l'autonomie du patch en utilisant par exemple une pile CR1616 (3V-60 mAh).

Pour une administration par jour, la pompe est activée pendant 1 minute suivi de l'activation de la source de courant pendant 30 minutes (calcul de la moyenne des courants appliqués). L'accéléromètre fonctionnera tout au long de l'administration (3 heures) et finalement la communication Bluetooth, qui n'est pas implémentée dans ce premier prototype, mais dont la consommation énergétique pendant 2 minutes a été incluse. Le Tableau 13 donne le calcul de la consommation énergétique théorique de chaque élément.

Fonctions	Courant consommé	Durée	Consommation électrique
Ionophorèse	$\approx 0,70 \text{ mA @ } 27 \text{ V}$	30 min	0,35 mAh @ 27V → 3,15 mAh @ 3V
Pilote + Micropompe	$\approx 32 \text{ mA @ } 5 \text{ V}$	1 min	0,53 mAh @ 5V → 0,88 mAh @ 3V
nRF51	ON 50 μA	1 h	→ 0,05 mAh @ 3V
	OFF 5 μA	23 h	→ 0,11 mAh @ 3V
Accéléromètre	Mode mesure 140 μA	3 h	→ 0,42 mAh @ 3V
	Standby 0,1 μA	21 h	→ $\approx 0,002 \text{ mAh @ } 3\text{V}$
Communication Bluetooth	Emission/réception : $\approx 20 \text{ mA}$	2 min	→ 0,66 mAh @ 3V

TABLEAU 13 : CONSOMMATION ELECTRIQUE DE CHAQUE ELEMENT DU CIRCUIT

Ce qui fait un total de 5,27 mAh par administration, en prenant un rendement moyen de 0,8, on retrouve une consommation d'environ 6,6 mAh. Une pile de 60 mAh assurerait le besoin énergétique du dispositif pendant 9 traitements, ce qui est suffisant pour un tel dispositif.

8. VALIDATION ET TEST

Le système complet (Figure 80) a été validé à travers plusieurs tests effectués. En utilisant la carte de développement nRF, le pilote de la pompe a été activé pour transporter 1 mL et le circuit ionophorèse a été programmé pour délivrer séquentiellement différentes valeurs de courant. Un réservoir en polymère d'une capacité de 9 mL a été fabriqué à l'aide d'une imprimante 3D.

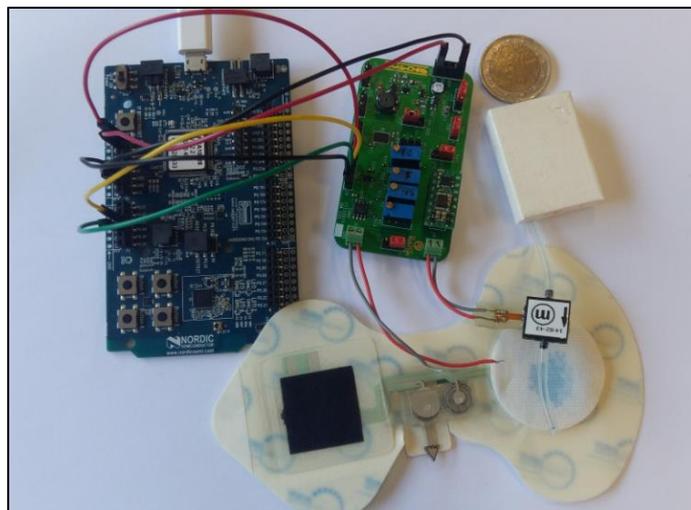


FIGURE 80 : PROTOTYPE DU SYSTEME COMPLET

La Figure 81 présente le signal de commande du pilote et la tension aux bornes de la résistance de sortie (50 KOhms). Nous avons divisé la durée des stimulations par un facteur 200 pour visualiser les signaux. La micropompe est activée en premier (signal bleu) suivi directement d'un courant 0,35 mA correspondant à 17,5 V en activant la sortie 1 du switch pendant 3 secondes. La sortie 2 du switch est activée 6 secondes plus tard pour délivrer 0,2 mA, correspondant à 10 V, pendant 3 secondes et finalement la sortie 3 du switch est activée 6 secondes plus tard pour délivrer 0,1 mA, correspondant à 5 V, pendant 3 secondes.

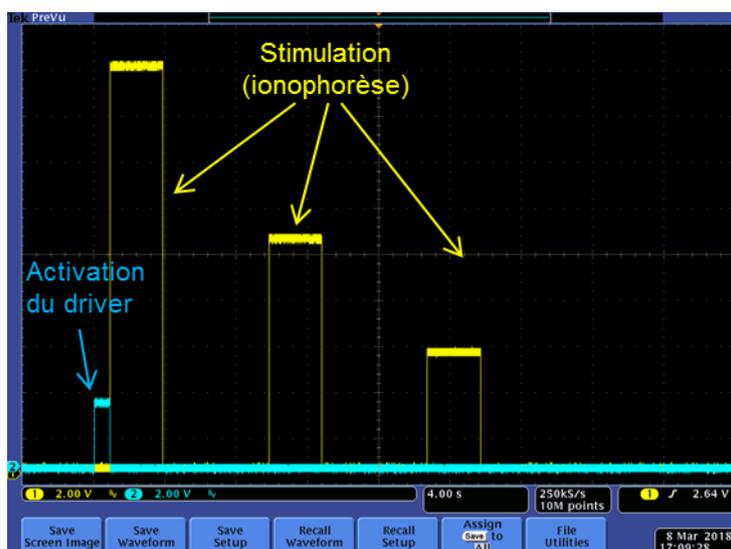


FIGURE 81: COMMANDE DU PILOTE DE LA MICROPOMPE ET SIGNAUX DE STIMULATION POUR L'IONOPHORESE

9. CONCLUSION

Ainsi, au cours de ce dernier chapitre, nous avons présenté l'architecture fonctionnelle du système. Une première version du prototype est réalisée, capable de piloter l'actionneur embarqué et de contrôler la stimulation par ionophorèse. Elle intègre également un accéléromètre pour déclencher la diffusion et/ou récupérer des données actimétriques du patient.

Pour cette première version, nous avons fait le choix d'une architecture simple et paramétrable permettant une validation unitaire des différentes fonctions. A titre d'exemple, le choix du switch analogique pour sélectionner différentes sorties pourrait être remplacé, pour la version intégré du patch, par un potentiomètre numérique pour contrôler le courant délivré.

Ce dispositif peut être contrôlé à distance par un smartphone ou une tablette à travers une communication Bluetooth. Cette technologie n'a pas été intégrée dans le premier prototype mais l'utilisation du microcontrôleur nRF qui intègre intrinsèquement la pile BLE facilite son implémentation ultérieure.

Finalement, une analyse de la consommation énergétique est présentée montrant une autonomie de 9 jours en utilisant une pile de 60 mAh. L'utilisation d'une batterie rechargeable reste une solution envisageable.

La Figure 82 illustre la version finale envisagée du système, qui comprend une version intégrée de la carte électronique présentée dans ce chapitre.

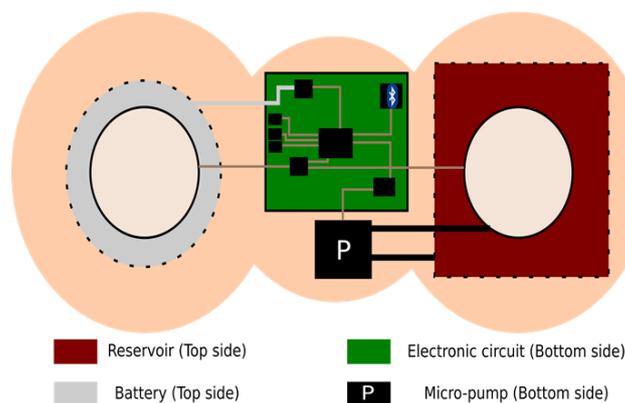


FIGURE 82: VERSION FINALE DU SYSTEME

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans les thématiques de recherche de l'équipe S4M (Smart Sensing and SystemS Monitoring), au LAAS-CNRS, à savoir ici l'instrumentation distribuée basée sur des technologies avancées pour le suivi et l'analyse de la santé de l'Homme. L'équipe a acquis une grande expérience à travers plusieurs projets menés sur la surveillance à domicile ou en institutions, et sur l'équipement de patients âgés avec des capteurs embarqués pour mesurer leur niveau d'activité, leur déplacement ou leur état physiologique.

Notre motivation est de répondre, en proposant un système technologique adapté et autonome, à un besoin grandissant de solutions pour améliorer la prise en charge des personnes âgées fragiles ou en perte d'autonomie par un meilleur suivi de leur état de santé et comportement mais également accroître l'observance. Selon un rapport de l'inspection générale des affaires sociales « IGAS », la non-observance cause 12000 décès en France chaque année et 100 000 hospitalisations avec un coût avoisinant le milliard d'euros. Ces impacts pourraient être largement évités si l'observance était mieux accompagnée [150].

Dans ce contexte, ce travail vise à franchir un pas de plus vers les actionneurs embarqués télécommandés, avec l'idée d'individualiser le suivi par une automatisation contrôlée mais également d'aider à adapter la prescription médicamenteuse. Nous avons fait la proposition d'un système dispensateur de produits actifs, sous forme d'un patch transdermique, capable d'administrer de façon précise et contrôlée une dose médicamenteuse.

Afin de respecter les exigences principales dans le domaine médical notamment en termes de sécurité et fiabilité, et pour se démarquer des dispositifs existants qui sont à usage unique et n'offre aucune possibilité de contrôle, nous avons défini les spécificités suivantes : un système non-invasif, réutilisable, communicant et autonome.

Les travaux présentés ont été structurés en quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons présenté le contexte de l'étude et notre motivation à proposer une solution originale, réaliste et acceptable pour son utilisateur. Nous avons exposé la problématique de la faible diffusion des molécules lors de l'utilisation d'un patch passif, et le besoin d'une technique d'amélioration du transport transdermique pour atteindre les doses thérapeutiques souhaitées, ces doses pouvant varier selon la molécule à administrer. Une étude comparative a permis de mettre en évidence les avantages de la technique ionophorèse en termes de mise en œuvre du procédé et d'efficacité de l'administration, de contrôle et d'acceptabilité pour le patient. L'observance pourrait s'en trouver améliorer.

Cette technique est d'autant plus intéressante que le marché des systèmes transdermiques de délivrance de médicaments connaît une nette augmentation depuis plusieurs années. En 2018, le marché global est estimé à 40 milliards de dollars.

Le deuxième chapitre a été consacré à la caractérisation de la diffusion ionophorétique à travers une membrane biologique. Un banc d'expérimentation a été mis en place pour une

étude *in vitro* du passage de la molécule de lidocaïne à travers une peau de porc. Nous avons quantifié l'impact de l'ionophorèse sur la diffusion de la lidocaïne. Nous observons une diffusion environ 3,5 fois supérieure avec une stimulation électrique de 30 minutes et une densité de courant de 0,5 mA/cm² comparée à une diffusion passive.

Suite à cette première vague d'expérimentation, nous avons par la suite appliqué des densités de courant de 0,25 mA/cm² et 0,75 mA/cm² et obtenu respectivement un facteur d'amélioration de 2,2 et 5,6 par rapport à une diffusion passive. Nous avons ainsi mis en évidence la relation linéaire entre le courant de stimulation électrique et la quantité du principe actif délivrée. La possibilité du contrôle de la dose délivrée a été démontrée ; elle peut se faire via deux paramètres, l'intensité du courant électrique et la durée de son application. A titre d'exemple, l'utilisateur pourra choisir une administration rapide, moyenne ou lente suivant un mode préétabli pour lequel l'intensité du courant sera adaptée pour délivrer la même dose finale.

Il est à noter que cette expérimentation concerne uniquement la molécule de lidocaïne. Cependant, même si les valeurs des résultats peuvent varier, il a été démontré que l'ionophorèse induit les mêmes effets sur d'autres molécules [92][93][125]. En revanche, une caractérisation de chaque molécule est nécessaire si les paramètres d'expérimentation changent (type et durée de stimulation électrique, pH de la solution, concentration...).

Concernant le contrôle de la diffusion, il convient de rappeler que le mécanisme ionophorèse est composé de trois contributions ; le flux de la diffusion passive, le flux de l'électro-osmose et le flux de l'électro-répulsion. Si on ne retient que les deux premiers mécanismes, on peut considérer alors que d'une manière générale toute molécule pouvant diffuser d'une façon passive à travers la peau verrait son transport s'améliorer. Le Tableau 14 présente quelques caractéristiques de molécules susceptibles de diffuser passivement, la molécule doit être soluble, lipophile et surtout avec un poids moléculaire modéré (< 500 Da).

Le flux électroosmotique est moins conséquent que flux de l'électro-répulsion, il est également incontrôlable en plein processus de diffusion. L'électroosmose dépend essentiellement de la concentration de la molécule et de son poids moléculaire, cela pourrait être le cas de toute molécule neutre (non ionisée).

Quelques caractéristiques de candidats potentiels pour une diffusion passive	
Solubilité	> 1mg ml ⁻¹
Lipophilie	10 <K _{o/w} < 1000
Poids moléculaire	<500Da
pH	5-9

TABLEAU 14: QUELQUES CARACTERISTIQUES DE CANDIDATS POTENTIELS POUR UNE DIFFUSION PASSIVE

Lors de l'utilisation d'une molécule ionisée, les trois contributions sont prises en compte et l'électro-répulsion gouverne largement le profil de la diffusion. La complexité de l'ionophorèse réside dans l'interdépendance des mécanismes. Comme présenté dans l'étude [124], où les flux de l'électro-répulsion, de l'électroosmose et de la diffusion passive ont été déterminés séparément, on remarque que le flux passif a beaucoup moins d'influence quand la stimulation est plus élevée (entre 1 et 5%), le flux de l'électro-répulsion est toujours supérieur au flux électroosmotique avec environ 60 à 70 % du flux total.

Le Tableau 15 résume l'effet des principaux paramètres sur la diffusion ionophorétique. Le premier paramètre est le poids moléculaire, il est clair que plus la molécule est grande plus elle aura du mal à traverser la couche cornée. La lipophilie et le pH sont des paramètres qui influent sur le transport des molécules, mais ce sont des paramètres que l'on arrive à ajuster avec des solvants pour être dans des gammes acceptables (Tableau 14). Les paramètres électriques et les facteurs de formes sont très intéressants à investiguer, ils peuvent modifier grandement l'efficacité du transport ionophorétique.

Augmentation des paramètres suivants :	Effet sur le transport ionophorétique
Poids moléculaire	↓
Lipophilie	↓
pH : ionisation	↓↑
Intensité du courant	↑
Durée de la stimulation	↑
Type de la stimulation	↓↑
Facteur de formes des électrodes	↓↑

TABEAU 15: LES PRINCIPAUX PARAMETRES INFLUENÇANT LA DIFFUSION IONOPHORETIQUE

Compte tenu des nombreuses expérimentations menées, des préparations au préalable (peau de porc, principe actif, banc de mesure, circuit de stimulation électrique...) et de l'analyse par HPLC de tous les échantillons (7 minutes par échantillon pour un total supérieur à 300 échantillons), il nous a paru judicieux de mettre en place un modèle physique afin d'investiguer plus en détails, entre autres, plusieurs scénarios de stimulation ionophorétique.

Nous avons donc proposé dans le chapitre 3 une modélisation numérique du transport ionophorétique que nous avons divisé en deux parties :

La première partie concerne la modélisation du transport dans une cellule de Franz. La même géométrie que la cellule utilisée lors de l'expérimentation a été reprise, les différentes couches de la peau ont été intégrées avec une épaisseur de 24 µm pour la couche cornée et 0,87 mm pour les couches épidermes et dermes. Nous avons ensuite modélisé le transport ionophorétique en considérant les trois mécanismes : le flux passif, qui opère lorsqu'il y a un gradient de concentration (1^{ère} loi de Fick), le flux de l'électro-répulsion qui décrit le

phénomène de migration des molécules sous l'effet d'un champ électrique (équations de Nernst-Planck), et finalement le flux de l'électroosmose qui dépend de la vitesse et de la concentration de la molécule. Il est intéressant de signaler que le coefficient de diffusion dépend en partie du poids moléculaire, de la température et la viscosité de la molécule. (Équation 15).

Nous avons démontré que la contribution du flux convectif (électroosmose) était très faible, environ 100 fois inférieure, par rapport aux flux diffusifs (électro-répulsion + flux passif), ce résultat est conforme à ce que nous avons évoqué auparavant. Une recherche bibliographique a permis d'alimenter les données d'entrée du modèle, notamment les épaisseurs des différentes couches de la peau, les coefficients de diffusion, les coefficients de conductivité... Les résultats issus de la simulation ont été comparés à ceux de l'expérimentation *in vitro*, ce qui a permis d'adapter plusieurs paramètres, afin d'affiner et de valider le modèle. Nous avons obtenu un écart maximum de 4% entre les résultats de la simulation et de l'expérimentation, nous avons donc validé le modèle physique.

La deuxième partie consiste à garder ce premier modèle mais venir modifier la géométrie de la structure, en passant de la cellule de Franz (structure verticale) à la conception d'un patch plat. Malgré ce changement de structure, nous avons de nouveau pu observer en simulation la relation linéaire ($R^2=0,97$) entre intensité du courant et la dose délivrée, constatée lors des expérimentations sur les cellules de Franz. Cette confirmation est encourageante pour la suite de nos développements d'un patch plat.

Plus important, un travail d'optimisation sur les facteurs de forme (distance inter-électrodes, forme et surface des deux électrodes...) a été réalisé afin de trouver un compromis entre les dimensions du patch et le profil de la diffusion. Finalement, une fois la structure plane optimale déterminée, plusieurs lois de commandes ont été proposées, pour définir le scénario de stimulations idéales combinant la durée de diffusion et l'intensité du courant fourni.

Sachant que le courant continu offre une efficacité de diffusion alors que le courant alternatif permet une diffusion sans douleurs, nous avons proposé différents scénarios d'impulsions avec différents rapports cycliques. Pour une durée totale de 3 h, nous avons simulé, à énergie égale, 3 impulsions de même amplitude d'une durée de 30 minutes chacune, 1 impulsion d'une durée de 1h30, 2 impulsions de même amplitude d'une durée de 2 minutes et enfin une impulsion d'une durée de 3 heures. L'idée était de quantifier l'effet de l'application d'impulsions de fortes intensités pendant de courtes durées et de faibles intensités pendant des durées plus longues.

Le scénario retenu consiste à appliquer 3 impulsions de 10 minutes séparées de 20 minutes d'intervalle, la première impulsion étant la plus importante en terme d'intensité puisqu'elle permet d'accélérer fortement le mouvement des molécules au départ, les deux autres impulsions ont un rôle de maintien de la vitesse de diffusion pour garantir au mieux un aspect linéaire du profil de diffusion.

Le dernier chapitre propose un prototype du dispositif de délivrance de médicament. Nous avons présenté une approche fonctionnelle du système : des fonctions qui offrent la possibilité de contrôler la dose administrée, de réutiliser le dispositif à travers l'association d'un actionneur embarqué et un réservoir. A titre d'exemple, nous présentons un système qui intègre un accéléromètre pour déclencher la délivrance et/ou récupérer des données actimétriques du patient.

Nous avons présenté et testé un prototype qui valide le contrôle de l'intensité du courant délivré pour le processus de l'ionophorèse. Pour cette fonction, nous avons fait le choix d'une architecture simple et paramétrable en utilisant un switch analogique pour sélectionner différentes valeurs d'intensités. Nous avons validé également la micropompe piézoélectrique MP5 de chez Bartels. Cette micropompe biocompatible est l'une des plus petites du marché actuellement avec des dimensions de 1,4 x 1,4 x 0,35 cm et un poids de 0,8 gramme. Nous avons calculé son débit, qui est d'environ 1mL/min et qui est suffisant pour notre application. Nous avons établi un bilan de consommation énergétique. Pour chaque utilisation, le dispositif consomme théoriquement 6,6 mAh et donc une batterie cr 1616 assurerait le besoin énergétique du dispositif pour 9 traitements i.e. 9 jours (1 administration par jour). Une deuxième version est prévue pour la miniaturisation et l'intégration du système.

En résumé, l'originalité de notre travail porte tout d'abord sur la proposition d'un système réutilisable et contrôlable pour administrer un principe actif. Elle se situe ensuite dans la proposition de lois de commande pour délivrer une dose précise d'un principe actif (la lidocaïne a été retenue dans cette étude) sur des échelles de temps variables. Elle porte enfin sur la modélisation et la simulation du transport ionophorétique à travers une membrane biologique hétérogène.

Afin de situer nos travaux, nous avons souhaité comparer notre système avec un dispositif commercial « Activapatch » (Figure 83), qui assure un transport ionophorétique d'un principe actif à l'aide d'une simple pile comme source d'énergie, mais, contrairement à notre proposition, ne permet pas de contrôler et ni d'adapter le dosage au besoin du patient. Nous l'avons également comparé avec un produit Français à grand succès, URGO (Figure 84), qui certes n'utilise pas l'ionophorèse pour administrer un principe actif, mais qui présente des similitudes au niveau de la possibilité de réutilisation et des symptômes traités. Ce dispositif utilise des stimulations électriques préprogrammées pour apaiser les douleurs musculaires ou articulaires.

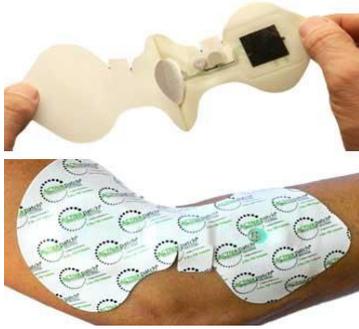


FIGURE 83: ACTIVAPATCH [96]



FIGURE 84: URGO [151]

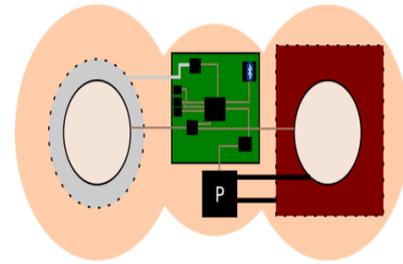


FIGURE 85: VERSION FINALE DU PATCH

Nous détaillons cette comparaison dans le Tableau 16. En terme de dimensions, notre patch (Figure 85) se rapproche plus d'Activapatch, avec des dimensions de 15*5 cm², ces dimensions peuvent légèrement évoluer pour une meilleure adaptation et maintien au niveau du corps. Activapatch et notre système administrent un principe actif alors qu'URGO ne fait que stimuler électriquement les muscles et articulations. Cependant, ce dernier rejoint notre système en termes de possibilité de contrôle de stimulation et de réutilisation.

Activapatch est décliné en 3 versions, Intellidose 2.5 et IontoGo 4 et 12, le chiffre correspondant à la durée en heure de fonctionnement du dispositif. Il délivre un dosage maximum de 80 mA.min ce qui correspond à un courant maximum de 0,53 mA pour IntelliDose et un courant minimum de 0,11 mA pour IontoGo 12. Pour la consommation énergétique d'URGO et de notre système, ils sont plutôt comparables, URGO utilise une pile 2 fois plus grande pour 2 fois plus d'utilisation.

En conclusion, notre système rejoint Activapatch dans la possibilité d'administrer plusieurs molécules, il rejoint URGO dans la possibilité de réutilisation et de contrôle de la stimulation. Cependant, notre système se démarque par la possibilité de contrôler précisément la dose administrée, et par la possibilité d'activation à distance ; soit directement par l'utilisateur via une interface de commande (de type smartphone ou tablette tactile), soit par le déclenchement d'un capteur intégré qui détecte un événement inhabituel potentiellement synonyme de situation plus ou moins critique nécessitant une administration rapide. Cela est notamment possible grâce à l'implémentation du système dans un réseau de capteurs corporels (BodyLAN) communicants.

Fonctionnalités	Activapatch	URGO	Le système proposé
Taille	14*8,8 cm	≈ 10*6 cm	15*5 cm
Administration de principe actif	Oui (plusieurs molécules)	Non	Oui (plusieurs molécules)
Contrôlable	Non 3 versions { Intellidose 2.5 iontoGo 4 iontoGo 12	Oui	Oui
Réutilisable	Non	Oui	Oui
Communiquant	Non	Non	Oui
Pile / durée de vie	2 Piles, capacité NC I max : 0,53 mA 1 seule utilisation	1 pile cr2032 20 utilisations	1 pile cr1616 (3V-60 m.Ah) 9 utilisations
Prix	≈ 60 euros (boîte de 10 patches)	≈ 65 euros	-

TABLEAU 16: COMPARAISON DE DISPOSITIFS: ACTIVAPATCH, URGO ET LE SYSTEME PROPOSE

En perspective de ce travail de thèse, la miniaturisation de l'ensemble est prévue afin de proposer la forme finalisée du patch. Des expérimentations *in vivo* sur l'animal seront également mises en place pour valider d'une part le scénario de stimulation électrique, et d'autre part l'activation à distance du patch et la remontée des données actimétriques de l'animal. Les données des expérimentations *in vivo* permettront d'alimenter et d'améliorer le modèle physique sous COMSOL permettant de mieux investiguer les différents scénarios de stimulation possibles.

Des expérimentations *in vivo* sur l'Homme pourront être alors envisagées, afin de déterminer les effets secondaires, les seuils de douleurs, et l'impact des effets biologiques sur la diffusion, comme l'âge et le sexe de la personne, le stress ou encore la localisation de l'application du patch.

Cependant, pour valider la fonction de réutilisation du patch, nous allons être confrontés à une problématique liée au risque de contamination bactérienne. Nous pouvons imaginer des matériaux adaptés ou bien une amélioration structurelle du dispositif en le séparant en deux parties : Une partie fixe regroupant le circuit électronique, micropompe et réservoir et une deuxième partie à changer après chaque utilisation.

Pour les applications envisagées, la délivrance de l'insuline représente un marché colossal en France estimé à 2 milliards d'euros [152] avec plus de 3,3 millions de diabétiques en France [153]. La délivrance de l'insuline répondrait à un besoin très urgent en matière de traitement personnalisé et adapté. Cependant, il n'existe pas pour le moment une réelle avancée ou amélioration significative de la délivrance de l'insuline en utilisant l'ionophorèse et cela est grandement dû à son poids moléculaire qui est de 5823 Da limitant ainsi la diffusion

transdermique passive. La délivrance de la nicotine (162 Da) sous forme de patch présente un intérêt à la fois économique et de santé publique. Plusieurs plans d'aides au sevrage sont lancés au niveau national car il existe en France 9 millions de fumeurs. Une cigarette représente 1 à 2 mg de nicotine absorbée, ce qui veut dire qu'en cas d'utilisation d'un patch, la dose diffère d'une personne à l'autre suivant sa consommation habituelle. Or, il est connu qu'un sous dosage est fréquent et conduit à une rechute d'où la nécessité d'une individualisation de la dose, et surtout d'une possibilité d'adaptation à tout moment.

Finalement, face au progrès grandissant des nouvelles technologies, notamment les biotechnologies, les nanotechnologies et l'intelligence artificielle, des questions d'ordre éthique, sociologique et psychologique, auxquelles nous ne sommes pas insensibles, doivent être prises en considération. Cette problématique sera traitée et prendra tout son intérêt dans les stades plus évolués de l'étude (*in vivo* et essais cliniques).

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Espérance de vie à la naissance selon le sexe en 2017 [9].....	15
Figure 2 : Maison intelligente, modifiée à partir de [14].....	17
Figure 3 : Exemple d'un système de monitoring classique [23]	19
Figure 4 : Les fonctions principales du système proposé.....	19
Figure 5 : Types de patchs transdermiques	21
Figure 6 : Profil typique de la libération de médicaments pour une administration orale (---) et transdermique (—) [27].....	22
Figure 7 : Structure de la peau humaine [32]	23
Figure 8 : Route de pénétration des molécules à travers la peau, modifié à partir de [33].....	24
Figure 9 : Méthodes physiques et chimiques pour améliorer la diffusion transdermique.....	26
Figure 10 : Changement dans la structure de la bicouche de phospholipide et de la membrane cellulaire avant et après application d'un champs électrique pulsé [41].....	28
Figure 11 : Principe de l'électro-chimiothérapie. Une application adéquate des pulses électriques améliore la perméabilité des cellules cancéreuses (Modifié à partir de [46])	29
Figure 12 : INOVIO, combinaison de l'électroporation et des microaiguilles intramusculaire et intradermique.....	31
Figure 13 : Nombre de Publications sur les microaiguilles transdermiques [63].....	32
Figure 14 : Les différents types de microaiguilles [64].....	33
Figure 15 : Dispositifs basés sur la technologie microaiguilles, (a) Gary Meek de Georgia Tech ; (b) Vaxxas ; (c) Corium international et (d) Zosano pharma [71]	34
Figure 16 : Illustration de la sonophorèse [72].....	34
Figure 17 : La technique ionophorèse	39
Figure 18 : GlucoWatch, dispositif de mesure de la glycémie basé sur l'ionophorèse inverse	41
Figure 19 : Quelques dispositifs basés sur l'ionophorèse	44
Figure 20 : La molécule de chlorhydrate de lidocaïne	52
Figure 21 : Système ionophorétique utilisant des électrodes Ag/AgCl [114]	53
Figure 22 : La cellule de Franz, figure modifiée à partir de [115]	54
Figure 23 : Stimulation électrique : 0,5 mA/cm ² pendant 30 minutes puis 0 mA/cm ² pendant 150 minutes	57
Figure 24 : La cellule de Franz utilisée lors l'expérimentation : A gauche avec stimulation électrique, A droite : diffusion passive	58
Figure 25: Spectrophotométrie de la lidocaïne HCL à différentes concentrations.....	59
Figure 26: Linéarité de l'absorbance en fonction de différentes concentrations à 263 nm de longueur d'onde	60
Figure 27: Schéma de principe d'un Chromatographe en phase liquide.....	60
Figure 28 : Système d'analyse HPLC	61
Figure 29: Courbe d'étalonnage de la lidocaïne	61
Figure 30: Courbe d'étalonnage en échelle logarithmique	62
Figure 31: Quantité de lidocaïne délivrée en 3 heures, avec et sans stimulation électrique.....	64
Figure 32: Flux transdermique de la lidocaïne, avec et sans stimulation électrique	65

Figure 33 : Quantité délivrée de la lidocaïne pour différentes stimulations électriques : 0,25, 0,5 et 0,75 mA/cm ²	66
Figure 34 : Flux transdermique de la lidocaïne pour différentes stimulations électriques : 0,25, 0,5 et 0,75mA/cm ²	67
Figure 35: Flux transdermique de la lidocaïne en fonction des différentes densités de courant	67
Figure 36 : Quantité délivrée de la lidocaïne en fonction de la densité du courant et du temps d'application	69
Figure 37 : Diagramme de l'approche de la modélisation et de la simulation d'une structure verticale et le passage vers une structure planaire	74
Figure 38 : Processus à suivre lors d'une simulation en éléments finis	75
Figure 39 : Coupe 2D de la structure modélisée	75
Figure 40 : Vue 3D de la cellule de Franz.....	76
Figure 41: Modèle simplifié décrivant la diffusion de molécules ionisées sous l'effet d'un champ électrique	78
Figure 42: Maillage de la cellule de Franz	80
Figure 43: Diffusion passive dans une cellule de Franz (Simulation et expérimentation)	81
Figure 44: Diffusion active dans une cellule de Franz (Simulation et expérimentation)	82
Figure 45 : Flux diffusif et convectif (à gauche : Echelle linéaire. A droite : Echelle logarithmique)	84
Figure 46 : Concentration des molécules avec et sans stimulation électrique dans la cellule de Franz	85
Figure 47 : Vue 3D de la structure planaire modélisée	86
Figure 48 : Concentration des molécules avec et sans stimulation électrique sur une structure planaire ...	87
Figure 49 : Le transport de molécules en fonction de différentes intensités de stimulation.....	88
Figure 50 : La quantité délivrée totale en fonction des différentes densités de courant.....	88
Figure 51 : La quantité délivrée en fonction de différents diamètres de la masse.....	89
Figure 52 : La quantité totale délivrée en fonction de différents diamètres de la masse.....	89
Figure 53 : Quantité diffusée en fonction de différents diamètres de l'anode	90
Figure 54 : La quantité délivrée en fonction des distances entre les électrodes	91
Figure 55 : La quantité délivrée en fonction de la forme d'électrode : Cylindrique et cubique	91
Figure 56 : Aperçu de l'interface COMSOL lors de l'extraction des données.....	92
Figure 57 : La quantité délivrée aux couches subdermiques, aux deux premières couches et à toutes les couches de la peau.....	93
Figure 58 : Les différents scénarios de stimulation envisagés	94
Figure 59 : Scénarios supplémentaires de stimulations électriques.....	94
Figure 60 : La quantité diffusée en fonction des différentes stimulations électriques	95
Figure 61 : A gauche : loi de commande retenue, A droite : profil de diffusion retenue	95
Figure 62 : Informations sur le patch Synera [154].....	96
Figure 63 : Quantité de principe actif diffusée	97
Figure 64 : Stratégie de conception du système électronique	101
Figure 65 : Approche fonctionnelle du système	102
Figure 66 : EWOD [144].....	105
Figure 67 : Pompe piézoélectrique "Bartels"	105
Figure 68 : Principe de fonctionnement	105
Figure 69 : Pilote la pompe piézoélectrique "Bartels".....	106

Figure 70 : Schématique du pilote.....	106
Figure 71 : Signal aux bornes de la micropompe	106
Figure 72 : Débit de la micropompe en fonction de la tension d'alimentation	106
Figure 73 : source de courant LM334	107
Figure 74 : Intensité source de courant.....	108
Figure 75 : Intensité du courant en fonction de différentes températures	108
Figure 76 : Zoom de la figure 75.....	108
Figure 77 : Schéma fonctionnel du système.....	110
Figure 78 : Carte électronique réalisée (prototype)	110
Figure 79 : Scénario de type de fonctionnement	111
Figure 80 : Prototype du système complet	113
Figure 81: commande du pilote de la micropompe et signaux de stimulation pour l'ionophorèse.....	113
Figure 82: Version finale du système	114
Figure 83: Activapatch [96].....	122
Figure 84: URGO [151]	122
Figure 85: Version finale du patch	122
Figure 86: Banc d'expérimentation de l'étude in vitro.....	135
Figure 87: Chromatogrammes de la lidocaïne obtenus après une analyse par HPLC,.....	135
Figure 88 : Dimensions cellule de Franz	136
Figure 89 : Dimensions de la structure planaire	136
Figure 90: Aperçu de l'interface COMSOL.....	136

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Liste non exhaustive de molécules acceptées par la FDA [30]	22
Tableau 2: Délivrance de principes actifs par électroporation sur différents modèles de peau.....	30
Tableau 3: Gamme d'amplitudes et de durées d'application selon l'application souhaitée.....	30
Tableau 4: Caractéristiques des différents types de microaiguilles [65]	33
Tableau 5: Application majeures.....	35
Tableau 6: Types d'ultrasons	35
Tableau 7: Etudes de transport de molécules en utilisant la sonophorèse	38
Tableau 8: Avantages et inconvénients des techniques de promotion de diffusion	45
Tableau 9: Epaisseur de la peau, de l'épiderme et de la couche cornée en fonction de l'espèce considérée [119],[116],[120].....	55
Tableau 10 : Synthèse des résultats selon la stimulation électrique appliquée.....	68
Tableau 11 : Comparaison des valeurs des coefficients de diffusion (Simulation / Expérimentation / Littérature).....	83
Tableau 12 : Comparaison des principes d'actionnement des micropompes.....	104
Tableau 13 : Consommation électrique de chaque élément du circuit	112
Tableau 14: Quelques caractéristiques de candidats potentiels pour une diffusion passive.....	118
Tableau 15: Les principaux paramètres influençant la diffusion ionophorétique	119
Tableau 16: Comparaison de dispositifs: Activapatch, URGO et le système proposé.....	123

TABLE DES EQUATIONS

Équation 1: 1ère loi de Fick.....	25
Équation 2: de Stokes-Einstein.....	25
Équation 3 : intensité ultrasonore	35
Équation 4 : La densité d'énergie totale délivrée.....	36
Équation 5 : Flux total	40
Équation 6 : Flux transdermique selon la loi de Faraday	40
Équation 7: le nombre de transport	41
Équation 8: Loi de Faraday	50
Équation 9: Flux électroosmotique.....	51
Équation 10: Passage de l'échelle linéaire à la logarithmique	62
Équation 11: Quantité cumulée du principe actif	62
Équation 12: Flux de la diffusion transdermique	63
Équation 13 : Facteur d'amélioration.....	65
Équation 14: Coefficient de diffusion	77
Équation 15: Stokes-Einstein	77
Équation 16: Les trois mécanismes gouvernant l'ionophorèse.....	78
Équation 17: 1ère loi de Fick.....	78
Équation 18: Nernst-Planck.....	79
Équation 19: Nernst-Einstein	79
Équation 20: Nernst-Planck dans un champ électrique	79
Équation 21: flux convectif	79
Équation 22: Nernst-Planck modifiée	80
Équation 23: L'équation finale pour la résolution du transport ionophorétique	80
Équation 24: Equation pour calculer le courant	107

GLOSSAIRE

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag/AgCl: Argent/ chlorure d'argent

BLE: Bluetooth Low Energy

EF: Enhancement Factor ou facteur d'amélioration

FDA: Food and Drug Administration

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HHM: Human Health Monitoring

INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques

ONU: Organisation des Nations Unies

PI: point isoélectrique

SOC: System On Chip

S4M: Smart Sensing and SystemS Monitoring

TDDS: Transdermal Drug Delivery System

ANNEXE 1

Banc d'expérimentation

Le banc d'expérimentation pour caractériser la diffusion ionophorétique est présenté sur la Figure 86. Il est composé de cinq cellules de Franz, déposées sur une plaque magnétique et reliées à un système de circulation d'eau à 37°C.

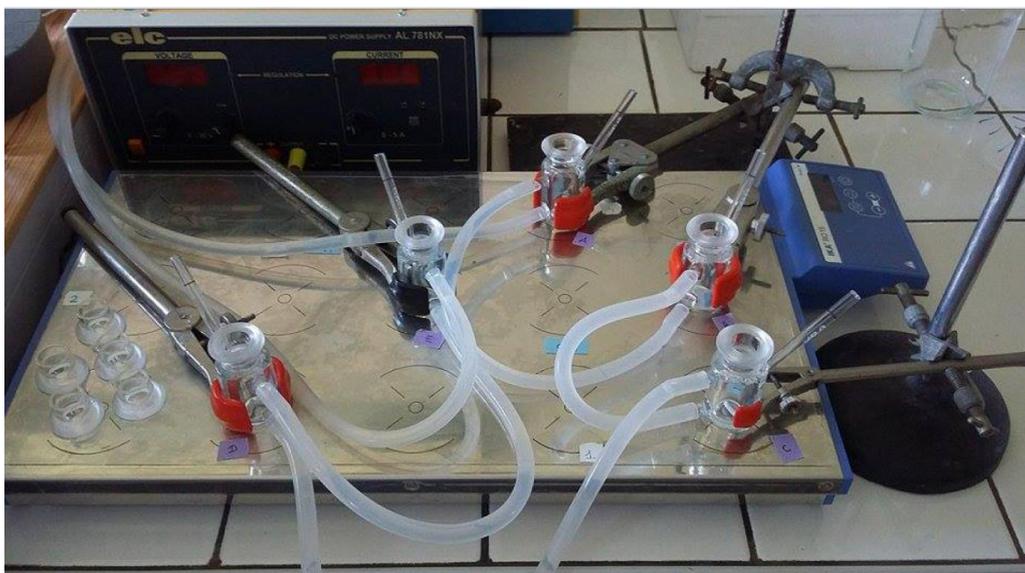


FIGURE 86: BANC D'EXPERIMENTATION DE L'ETUDE IN VITRO

Chromatogrammes

La Figure 87 présente un exemple de chromatogrammes obtenus après une analyse HPLC. Nous avons calculé l'aire sous chaque pic, à environ 7 minutes (temps de rétention), qui est proportionnelle à la concentration en principe actif

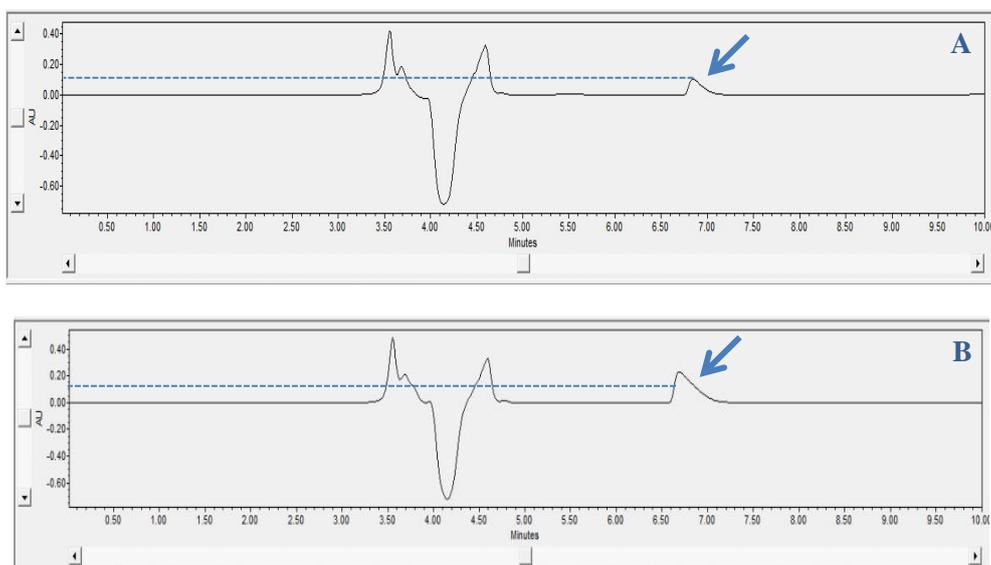


FIGURE 87: CHROMATOGRAMMES DE LA LIDOCAÏNE OBTENUS APRES UNE ANALYSE PAR HPLC,
A : ECHANTILLON APRES 1H D'EXPERIMENTATION, B : APRES 3H D'EXPERIMENTATION

ANNEXE 2

Les dimensions de la cellule de Franz sont présentées sur la Figure 88.

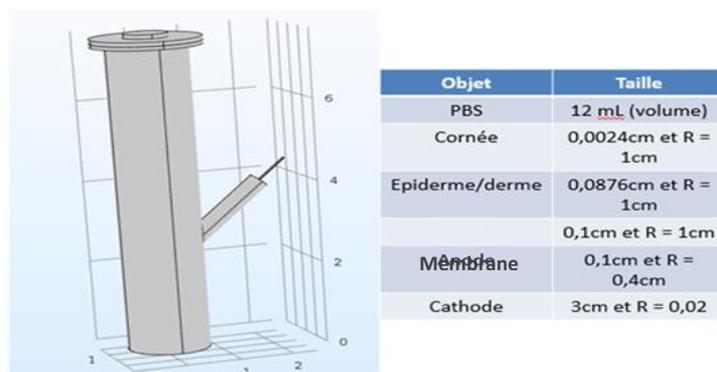


FIGURE 88 : DIMENSIONS CELLULE DE FRANZ

Les dimensions de la structure planaire sont présentées sur la Figure 89.

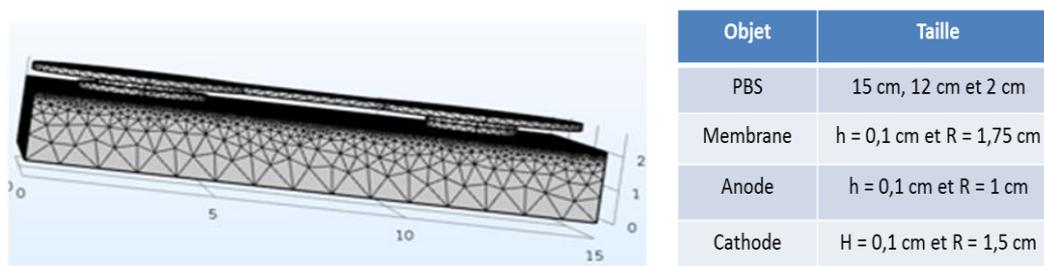


FIGURE 89 : DIMENSIONS DE LA STRUCTURE PLANAIRE

La Figure 90 présente un aperçu de l'environnement COMSOL, notamment des modules utilisés (Courants électriques et Transport des espèces diluées)

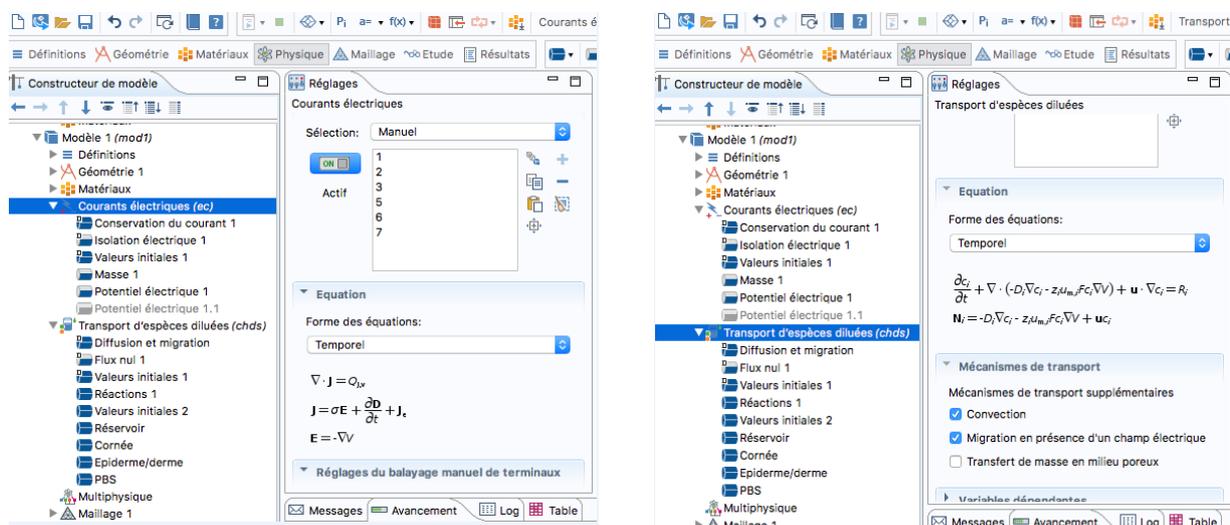


FIGURE 90: APERÇU DE L'INTERFACE COMSOL

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Rossi, D. Estève, and C. Mingués, “Pyrotechnic actuator: a new generation of Si integrated actuator,” *Sensors Actuators, A Phys.*, vol. 74, no. 1, pp. 211–215, 1999.
- [2] S. Bonhomme, “METHODOLOGIE ET OUTILS POUR LA CONCEPTION D’UN HABITAT INTELLIGENT Soutenue,” 2008.
- [3] Y. Charlon, “Conception de dispositifs électroniques portés pour le suivi de l’état de santé des personnes âgées,” Oct. 2014.
- [4] W. Bourennane, “Etude et conception d ’ un système de télésurveillance et de détection de situations critiques ” par suivi actimétrique ” des personnes à risque en milieu Indoor et Walid Bourennane To cite this version : HAL Id : tel-00903767,” 2014.
- [5] A. Piau, “Méthodes d’évaluation multidimensionnelle et de travail collaboratif pour le développement des technologies de prévention de la dépendance des sujets âgés,” 2016.
- [6] C. Rossi, P. Sabatier, and T. Iii, “Carole Rossi La micropyrotechnie sur silicium et l ’ intégration microsystèmes,” 2007.
- [7] “Technologie sans aiguille | Crossject.” [Online]. Available: <https://www.crossject.com/fr/nos-produits/technologie-sans-aiguille>. [Accessed: 13-Mar-2018].
- [8] United Nations, “World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables,” p. 46, 2017.
- [9] “Espérance de vie à divers âges en 2017 | Insee.” [Online]. Available: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631#graphique-Donnes>. [Accessed: 12-Mar-2018].
- [10] “Healthy life years, 2014 (years) YB16-fr.png - Statistics Explained.” [Online]. Available: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Healthy_life_years,_2014_\(years\)_YB16-fr.png](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Healthy_life_years,_2014_(years)_YB16-fr.png). [Accessed: 01-Aug-2017].
- [11] et al Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, L. P. Fried, C. M. Tangen, and J. et al Walston, “Frailty in older adults: evidence for a phenotype.,” *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 56, no. 3, pp. M146–M156, 2001.
- [12] É. Campo, D. Estève, and M. Chan, “Conception d’un habitat adapté pour l’aide à l’autonomie des personnes âgées,” *Les Cah. l’année gérontologique*, vol. 4, no. 4, pp. 356–363, Dec. 2012.
- [13] M. M. Weber and M. Y. Vérolet, “La dépendance des personnes âgées,” 2011.
- [14] “Smart Activity Monitoring Service (SAMS) | M1.” [Online]. Available: <https://www.m1.com.sg/sams#tab2>. [Accessed: 02-Aug-2017].
- [15] M. Chan, D. Estève, J.-Y. Fourniols, C. Escriba, and E. Campo, “Smart wearable systems: current status and future challenges.,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 56, no. 3, pp. 137–56, Nov. 2012.
- [16] “SecuraFone.” [Online]. Available: <http://www.securafone.com/subpages/health.php>. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [17] “Home - VitalConnect.” [Online]. Available: <https://vitalconnect.com/>. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [18] “Why ZIO | iRhythm.” [Online]. Available: <http://irhythmtech.com/patients/why-zio>. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [19] “The Solution | Sensium.” [Online]. Available: <https://www.sensium.co.uk/solution/>. [Accessed: 07-Mar-2018].

- [20] “Health (Withings) - Objets connectés santé pour toute la famille (balance, trackers, thermomètre, caméra...)” [Online]. Available: <https://health.nokia.com/fr/fr/>. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [21] “Montre VIVAGO - Montre d’appel avec alarmes automatiques en Etablissement et pour le Domicile.” [Online]. Available: <http://www.vivago.fr/>. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [22] “Welcome to Watchie® - the world’s most advanced personal locator.” [Online]. Available: <http://www.watchie.com/>. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [23] M. Ghamari, B. Janko, R. S. Sherratt, W. Harwin, R. Piechockic, and C. Soltanpur, “A survey on wireless body area networks for ehealthcare systems in residential environments,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 16, no. 6, pp. 1–33, 2016.
- [24] Dipen Patel; Sunita A. Chaudhary; Bhavesh Parmar; Nikunj Bhura, “Transdermal Drug Delivery System: A Review,” *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol.*, vol. 1, no. 4, pp. 66–75, 2012.
- [25] B. J. Thomas and B. C. Finnin, “The transdermal revolution,” *Drug Discov. Today*, vol. 9, no. 16, pp. 697–703, 2004.
- [26] C. A. Kornick, J. Santiago-Palma, N. Moryl, R. Payne, and E. A. M. T. Obbens, “Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain,” *Drug Saf.*, vol. 26, no. 13, pp. 951–973, 2003.
- [27] C. Pegoraro, S. MacNeil, and G. Battaglia, “Transdermal drug delivery: from micro to nano,” *Nanoscale*, vol. 4, p. 1881, 2012.
- [28] M. R. Prausnitz, S. Mitragotri, and R. Langer, “Current status and future potential of transdermal drug delivery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, no. 2, pp. 115–124, 2004.
- [29] “Transdermal Drug Delivery Market & Clinical Pipeline Insight.” [Online]. Available: <https://www.researchandmarkets.com/reports/2823029/transdermal-drug-delivery-market-and-clinical>. [Accessed: 22-Feb-2018].
- [30] “Transdermal drug delivery: Nature Biotechnology.” [Online]. Available: http://www.nature.com/nbt/journal/v26/n11/fig_tab/nbt.1504_T1.html. [Accessed: 26-Jul-2017].
- [31] K. A. Walters, W. K. A., and R. M. S., *Dermatological and Transdermal Formulations*. 2002.
- [32] “Définition | Peau | Futura Santé.” [Online]. Available: <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/>. [Accessed: 24-Jul-2017].
- [33] A. Herman and A. P. Herman, “Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 67, pp. 473–485, 2015.
- [34] B. Brodin, B. Steffansen, and C. U. Nielsen, “Passive diffusion of drug substances: the concepts of flux and permeability,” *Mol. Biopharm.*, pp. 135–151, 2010.
- [35] A. Z. Alkilani, M. T. C. McCrudden, and R. F. Donnelly, “Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum,” *Pharmaceutics*, vol. 7, no. 4, pp. 438–470, 2015.
- [36] A. Naik, Y. N. Kalia, and R. H. Guy, “Transdermal drug delivery: Overcoming the skin’s barrier function,” *Pharm. Sci. Technol. Today*, vol. 3, no. 9, pp. 318–326, 2000.
- [37] Y. Chen, P. Quan, X. Liu, M. Wang, and L. Fang, “Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery,” *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 9, no. 2, pp. 51–64, 2014.
- [38] E. Neumann, M. Schaefer-Ridder, Y. Wang, and P. H. Hofschneider, “Gene transfer into mouse lyoma cells by electroporation in high electric fields,” *EMBO J.*, vol. 1, no. 7, 1982.
- [39] T. Geng and C. Lu, “Microfluidic Electroporation for Cellular Analysis and Delivery,” *Lab Chip*, vol. 13, no. 19, pp. 3803–3821, Oct. 2013.
- [40] A. Bolhassani, A. Khavari, and Z. Orafa, “Electroporation – Advantages and Drawbacks for

Delivery of Drug , Gene and Vaccine,” 2014.

- [41] A. Tamra, “Spectroscopie diélectrique HyperFréquence des cellules biologiques soumises à l’électroporation,” Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2017.
- [42] R. Vanbever, E. Le Boulengé, and V. Préat, “Transdermal delivery of fentanyl by electroporation I. Influence of electrical factors,” *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 4, pp. 559–565, 1996.
- [43] “<http://www.igeamedical.com/oncology/electrochemotherapy-effective-treatment-cancer>.” .
- [44] M. L. Yarmush, A. Golberg, T. Kotnik, and D. Miklavč, “Electroporation-Based Technologies for Medicine : Principles , Applications , and Challenges,” 2014.
- [45] C. M. Byrne, J. F. Thompson, H. Johnston, P. Hersey, M. J. Quinn, T. M. Hughes, and W. H. Mccarthy, “Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy),” pp. 45–51.
- [46] G. Sersa, D. Miklavcic, M. Cemazar, Z. Rudolf, G. Pucihar, and M. Snoj, “Electrochemotherapy in treatment of tumours,” vol. 34, pp. 232–240, 2008.
- [47] M. R. Prausnitz, E. R. Edelman, J. A. Gimm, R. Langer, and J. C. Weaver, “Transdermal delivery of heparin by skin electroporation,” *Biotechnology. (N. Y.)*, vol. 13, no. 11, p. 1205—1209, 1995.
- [48] Q. Hu, W. Liang, J. Bao, and Q. Ping, “Enhanced transdermal delivery of tetracaine by electroporation,” vol. 202, pp. 121–124, 2000.
- [49] A. Denet, “T ransdermal delivery of timolol by electroporation through human skin,” vol. 88, pp. 253–262, 2003.
- [50] S. M. Sammeta, S. R. K. Vaka, and S. N. Murthy, “Transcutaneous electroporation mediated delivery of doxepin-HPCD complex : A sustained release approach for treatment of postherpetic neuralgia,” *J. Control. Release*, vol. 142, no. 3, pp. 361–367, 2010.
- [51] A. Sharma, M. Kara, F. R. Smith, and T. R. Krishnan, “Transdermal Drug Delivery Using Electroporation. I. Factors Influencing In Vitro Delivery of Terazosin Hydrochloride in Hairless Rats,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 89, no. 4, pp. 528–535, 2000.
- [52] T. Blagus, B. Markelc, M. Cemazar, T. Kosjek, V. Preat, D. Miklavcic, and G. Sersa, “In vivo real-time monitoring system of electroporation mediated control of transdermal and topical drug delivery.,” *J. Control. Release*, vol. 172, no. 3, pp. 862–71, Dec. 2013.
- [53] T. Tamura and T. Sakata, “Application of In Vivo Electroporation to Cancer Gene Therapy,” pp. 59–64, 2003.
- [54] S. Yao, S. Rana, D. Liu, and G. E. Wise, “Electroporation optimization to deliver plasmid DNA into dental follicle cells,” pp. 1488–1496, 2009.
- [55] “Ichor Medical Systems, Inc. - Technology.” [Online]. Available: <http://www.ichorms.com/techoverview.shtml>. [Accessed: 05-Jul-2017].
- [56] “AgilePulse Waveform Electroporation System.” [Online]. Available: <http://www.btxonline.com/agilepulse-waveform-electroporation-system.html>. [Accessed: 05-Jul-2017].
- [57] “Improved Electroporation.” [Online]. Available: <http://www.lonza.com/products-services/bio-research/transfection/nucleofector-technology.aspx>. [Accessed: 05-Jul-2017].
- [58] E. L. Giudice and J. D. Campbell, “Needle-free vaccine delivery,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 58, no. 1, pp. 68–89, 2006.
- [59] Y. Nir, A. Paz, E. Sabo, and I. Potasman, “Fear of injections in young adults: Prevalence and associations,” *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 68, no. 3, pp. 341–344, 2003.
- [60] “LTS Technology - Drug Delivery Systems.” [Online]. Available:

<https://ltslohmann.de/en/technology/lts-technologies/>. [Accessed: 06-Jul-2017].

- [61] “Hollow Needle | 3M United States.” [Online]. Available: http://www.3m.com/3M/en_US/drug-delivery-systems-us/technologies/microneedle/hollow-needle/. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [62] “MicroCor – Corium Inc.” [Online]. Available: <http://www.coriumintl.com/home/technology/microcor/>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [63] Y. C. Kim, J. H. Park, and M. R. Prausnitz, “Microneedles for drug and vaccine delivery,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. 14, pp. 1547–1568, 2012.
- [64] K. Ita, “Transdermal delivery of drugs with microneedles: Strategies and outcomes,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 29, pp. 16–23, 2015.
- [65] Y.-C. Kim, J.-H. Park, and M. R. Prausnitz, “Microneedles for drug and vaccine delivery.,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. 14, pp. 1547–68, Nov. 2012.
- [66] “Dermaroller® Micro-Needling | Collagen Induction Therapy | Find a Dermaroller® clinic in Canada.” [Online]. Available: <https://dermarollerclinics.com/>. [Accessed: 13-Mar-2018].
- [67] “Haute Autorité de Santé - INTANZA.” [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1106814/en/intanza. [Accessed: 07-Mar-2018].
- [68] “Zosano Pharma’s Pipeline | Transdermal Drug Delivery | Migraine.” [Online]. Available: <http://www.zosanopharma.com/technology/pipeline/>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [69] “Vaxxas Nanopatch - Home.” [Online]. Available: <http://www.vaxxas.com/home>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [70] “BioSerentach.” [Online]. Available: <http://www.bioserentach.co.jp/e-news.html>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [71] M. R. Prausnitz, “Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin,” *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, vol. 8, no. 1, p. annurev-chembioeng-060816-101514, 2017.
- [72] “Sonoporation - Focused Ultrasound Foundation.” [Online]. Available: <https://www.fusfoundation.org/mechanisms-of-action/sonoporation>. [Accessed: 17-Jul-2017].
- [73] a. B. Gurney, D. Wascher, R. Schenck, a. Tennison, and B. Jaramillo, “Absorption of Hydrocortisone Acetate in Human Connective Tissue Using Phonophoresis,” *Sport. Heal. A Multidiscip. Approach*, vol. 3, no. 4, pp. 346–351, 2011.
- [74] A. Joshi and J. Raje, “Sonicated transdermal drug transport.,” *J. Control. Release*, vol. 83, pp. 13–22, 2002.
- [75] P. Santoianni, M. Nino, and G. Calabro, “Intradermal drug delivery by low-frequency sonophoresis (25 kHz),” *Dermatol. Online J.*, vol. 10, no. 2, p. 24, 2004.
- [76] N. P. Katz, D. E. Shapiro, T. E. Herrmann, J. Kost, and L. M. Custer, “Rapid Onset of Cutaneous Anesthesia with EMLA Cream After Pretreatment with a New Ultrasound-Emitting Device,” *Anesth. Analg.*, pp. 371–376, 2004.
- [77] D. Levy, J. Kost, Y. Meschulam, R. Langer, Y. Meshulam, R. Langer, and Y. Meschulam, “Effect of Ultrasound on Transdermal Drug Delivery to Rats and Guinea-Pigs,” *J. Clin. Invest.*, vol. 83, no. 6, pp. 2074–2078, 1989.
- [78] Pires-de-Campos, Polacow, Granzotto, Spadari-Bratfisch, Leonardi, and Grassi-Kassisse, “Influence of the Ultrasound in Cutaneous Permeation Of The Caffeine : In Vitro Study,” vol. 486, pp. 477–486, 2007.
- [79] S. Mitragotri, D. Blankschtein, and R. Langer, “Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis,” *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 3. pp. 411–420, 1996.
- [80] G. C. Rosim, C. H. Barbieri, F. M. Lanças, and N. Mazzer, “Diclofenac phonophoresis in human

- volunteers,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 31, no. 3, pp. 337–343, 2005.
- [81] A. Boucaud, L. Machet, B. Arbeille, M. C. Machet, M. Sournac, A. Mavon, F. Patat, and L. Vaillant, “In vitro study of low-frequency ultrasound-enhanced transdermal transport of fentanyl and caffeine across human and hairless rat skin,” *Int. J. Pharm.*, vol. 228, no. 1–2, pp. 69–77, 2001.
- [82] N. B. Smith, S. Lee, E. Maione, R. B. Roy, S. McElligott, and K. K. Shung, “Ultrasound-mediated transdermal transport of insulin in vitro through human skin using novel transducer designs,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 29, no. 2, pp. 311–317, 2003.
- [83] E. J. Park, J. Werner, and N. B. Smith, “Ultrasound mediated transdermal insulin delivery in pigs using a lightweight transducer,” *Pharm. Res.*, vol. 24, no. 7, pp. 1396–1401, 2007.
- [84] S. Mitragotri and J. Kost, “Low-frequency sonophoresis: A noninvasive method of drug delivery and diagnostics,” *Biotechnol. Prog.*, vol. 16, no. 3, pp. 488–492, 2000.
- [85] R. Rao and S. Nanda, “Sonophoresis: recent advancements and future trends,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 61, no. 6, pp. 689–705, 2009.
- [86] H. Kalluri and A. K. Banga, “Transdermal Delivery of Proteins,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 12, no. 1, pp. 431–441, 2011.
- [87] A. K. Banga and Y. W. Chien, “Iontophoretic delivery of drugs: Fundamentals, developments and biomedical applications,” *J. Control. Release*, vol. 7, no. 1, pp. 1–24, 1988.
- [88] B. Mudry, R. H. Guy, and M. B. Delgado-Charro, “Transport numbers in transdermal iontophoresis,” *Biophys. J.*, vol. 90, no. April, pp. 2822–2830, 2006.
- [89] M. B. Delgado-Charro and R. H. Guy, “Effective use of transdermal drug delivery in children,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 73, pp. 63–82, 2014.
- [90] D. Marro, R. H. Guy, and M. Begoa Delgado-Charro, “Characterization of the iontophoretic permselectivity properties of human and pig skin,” *J. Control. Release*, vol. 70, pp. 213–217, 2001.
- [91] K. Kajimoto, M. Yamamoto, M. Watanabe, K. Kigasawa, K. Kanamura, H. Harashima, and K. Kogure, “Noninvasive and persistent transfollicular drug delivery system using a combination of liposomes and iontophoresis,” *Int. J. Pharm.*, vol. 403, no. 1–2, pp. 57–65, 2011.
- [92] T. M. Parkinson, E. Ferguson, S. Febbraro, A. Bakhtyari, M. King, and M. Mundasad, “Tolerance of ocular iontophoresis in healthy volunteers,” *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, no. 2, pp. 145–151, 2003.
- [93] E. Eljarrat-Binstock and A. J. Domb, “Iontophoresis: A non-invasive ocular drug delivery,” *J. Control. Release*, vol. 110, no. 3, pp. 479–489, 2006.
- [94] Y. K. Choi, Y. K. Rho, K. H. Yoo, Y. Y. Lim, K. Li, B. J. Kim, S. J. Seo, M. N. Kim, C. K. Hong, and D. Kim, “Pharmacology and therapeutics Effects of vitamin C vs . multivitamin on melanogenesis : comparative study in vitro and in vivo,” *Int. J. Dermatol.*, vol. 49, pp. 218–226, 2010.
- [95] N. Joshi, J. Lemke, and H. Danesi, “Design and functionality of a smart fentanyl iontophoretic transdermal system for the treatment of moderate-to-severe postoperative pain,” *Pain Manag.*, vol. 6, no. 2, pp. 137–145, Apr. 2016.
- [96] “ActivaPatch® | Technologically advanced, self-contained iontophoretic drug delivery system.” [Online]. Available: <http://activapatch.com/>. [Accessed: 22-Feb-2018].
- [97] J.-Y. Fang, T.-L. Hwang, Y.-B. Huang, and Y.-H. Tsai, “Transdermal iontophoresis of sodium nonivamide acetate,” *Int. J. Pharm.*, vol. 235, no. 1–2, pp. 95–105, Mar. 2002.
- [98] Y. Wang, R. Thakur, Q. Fan, and B. Michniak, “Transdermal iontophoresis: Combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 60, pp. 179–191, 2005.

- [99] S.-L. Chang, G. A. Hofmann, L. Zhang, L. J. Deftos, and A. K. Banga, "The effect of electroporation on iontophoretic transdermal delivery of calcium regulating hormones," *J. Control. Release*, vol. 66, no. 2–3, pp. 127–133, May 2000.
- [100] S. Katikaneni, A. Badkar, S. Nema, and A. K. Banga, "Molecular charge mediated transport of a 13kD protein across microporated skin," *Int. J. Pharm.*, vol. 378, no. 1–2, pp. 93–100, Aug. 2009.
- [101] O. Pillai, V. Nair, and R. Panchagnula, "Transdermal iontophoresis of insulin: IV. Influence of chemical enhancers," *Int. J. Pharm.*, vol. 269, no. 1, pp. 109–120, Jan. 2004.
- [102] Y. B. Schuetz, A. Naik, R. H. Guy, E. Vuaridel, and Y. N. Kalia, "Transdermal iontophoretic delivery of triptorelin in vitro," *J. Pharm. Sci.*, vol. 94, no. 10, pp. 2175–2182, 2005.
- [103] S. R. Patel, H. Zhong, A. Sharma, and Y. N. Kalia, "Controlled non-invasive transdermal iontophoretic delivery of zolmitriptan hydrochloride in vitro and in vivo," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 72, no. 2, pp. 304–309, 2009.
- [104] W. H. M. Craane-van Hinsberg, L. Bax, N. H. M. Flinterman, J. Verhoef, H. E. Junginger, and H. E. Boddé, "Iontophoresis of a Model Peptide Across Human Skin in Vitro: Effects of Iontophoresis Protocol, pH, and Ionic Strength on Peptide Flux and Skin Impedance," *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, vol. 11, no. 9, pp. 1296–1300, 1994.
- [105] G. Bhatia and A. K. Banga, "Effect of modulated alternating and direct current iontophoresis on transdermal delivery of lidocaine hydrochloride," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014.
- [106] S. B. Tiwari and N. Udupa, "Investigation into the potential of iontophoresis facilitated delivery of ketorolac," *Int. J. Pharm.*, vol. 260, no. 1, pp. 93–103, 2003.
- [107] J. P. Howard, T. R. Drake, and D. L. Kellogg, "Effects of alternating current iontophoresis on drug delivery," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 76, no. 5, pp. 463–466, 1995.
- [108] G. L. Li, T. J. Van Steeg, H. Putter, J. Van Der Spek, S. Pavel, M. Danhof, and J. A. Bouwstra, "Cutaneous side-effects of transdermal iontophoresis with and without surfactant pretreatment: A single-blinded, randomized controlled trial," *Br. J. Dermatol.*, vol. 153, no. 2, pp. 404–412, 2005.
- [109] G. Yan, S. K. Li, K. D. Peck, H. Zhu, and W. I. Higuchi, "Quantitative study of electrophoretic and electroosmotic enhancement during alternating current iontophoresis across synthetic membranes," *J. Pharm. Sci.*, vol. 93, no. 12, pp. 2895–2908, 2004.
- [110] M. J. Pikal, "The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 46, pp. 281–305, 2001.
- [111] R. A. Henry, A. Morales, and C. M. Cahill, "Beyond a Simple Anesthetic Effect: Lidocaine in the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/bladder Pain Syndrome," *Urology*, vol. 85, no. 5, pp. 1025–1033, 2015.
- [112] "Lidocaine Patch - FDA prescribing information, side effects and uses." [Online]. Available: <https://www.drugs.com/pro/lidocaine-patch.html>. [Accessed: 09-Nov-2017].
- [113] "Chapter 17: Pharmacology of Lidocaine – Liposuction 101 Liposuction Training." [Online]. Available: <https://liposuction101.com/liposuction-textbook/chapter-17-pharmacology-of-lidocaine/>. [Accessed: 09-Nov-2017].
- [114] I. Power and J. G. McCormack, "Advances in patient-controlled analgesia: The role of fentanyl ITS," *Med. Devices Evid. Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 49–57, 2008.
- [115] "Franz Cells - PermeGear." [Online]. Available: <http://permegear.com/franz-cells/>. [Accessed: 20-Mar-2018].
- [116] B. Godin and E. Touitou, "Transdermal skin delivery: Predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, no. 11, pp. 1152–1161, 2007.

- [117] S. Singh, K. Zhao, and J. Singh, "In vitro permeability and binding of hydrocarbons in pig ear and human abdominal skin," *Drug Chem. Toxicol.*, vol. 25, no. 1, pp. 83–92, 2002.
- [118] U. Jacobi, M. Kaiser, R. Toll, S. Mangelsdorf, H. Audring, N. Otberg, W. Sterry, and J. Lademann, "Porcine ear skin: An in vitro model for human skin," *Ski. Res. Technol.*, vol. 13, no. 1, pp. 19–24, 2007.
- [119] H. I. Maibach and R. C. Wester, "Percutaneous absorption: In vivo methods in humans and animals," *J. Am. Coll. Toxicol.*, vol. 8, no. 5, p. 803–813. (as cited in EC 2004), 1989.
- [120] J. M. Haigh and E. W. Smith, "The selection and use of natural and synthetic membranes for in vitro diffusion experiments," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 2, no. 5–6, pp. 311–330, Dec. 1994.
- [121] S. Liawruangrath, B. Liawruangrath, and P. Pibool, "Simultaneous determination of tolperisone and lidocaine by high performance liquid chromatography," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 26, no. 5–6, pp. 865–872, 2001.
- [122] C. Colas, "Développement de méthodes physico-chimiques pour le contrôle de la médication par l'Harpagophytum et l'Eleutherococcus, principes actifs utilisés en phytothérapie équine," pp. 1–312, 2006.
- [123] A. C. Sintov and R. Brandys-Sitton, "Facilitated skin penetration of lidocaine: Combination of a short-term iontophoresis and microemulsion formulation," *Int. J. Pharm.*, vol. 316, no. 1–2, pp. 58–67, 2006.
- [124] I. Telò, E. Tratta, B. Guasconi, S. Nicoli, S. Pescina, P. Govoni, P. Santi, and C. Padula, "In-vitro characterization of buccal iontophoresis: The case of sumatriptan succinate," *Int. J. Pharm.*, vol. 506, no. 1–2, pp. 420–428, 2016.
- [125] D. Kalaria, "Transdermal iontophoresis for the controlled delivery of therapeutic agents to treat neurodegenerative diseases," 2012.
- [126] S. K. Li, A. H. Ghanem, K. D. Peck, and W. I. Higuchi, "Characterization of the transport pathways induced during low to moderate voltage iontophoresis in human epidermal membrane," *J. Pharm. Sci.*, vol. 87, no. 1, pp. 40–48, 1998.
- [127] G. B. Kasting, "Theoretical models for iontophoretic delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 9, no. 2–3, pp. 177–199, 1992.
- [128] J. C. Keister, A. Laboratories, F. Worth, U. S. A. Tx, T. Procter, G. Company, and M. V. Laboratories, "in the Presence of a Uniform Electric Field," vol. 29, pp. 155–167, 1986.
- [129] "COMSOL Multiphysics® Modeling Software." [Online]. Available: <https://www.comsol.com/>. [Accessed: 19-Mar-2018].
- [130] A. K. Banga, *Electrically assisted transdermal and topical drug delivery*. 1998.
- [131] P. K. Panigrahi, *Transport Phenomena in Microfluidic Systems*. .
- [132] T. Gratieri and Y. N. Kalia, "Mathematical models to describe iontophoretic transport in vitro and in vivo and the effect of current application on the skin barrier," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, no. 2, pp. 315–329, 2013.
- [133] K. Tojo, "Mathematical model of iontophoretic transdermal drug delivery.," *J. Chem. Eng. JAPAN*, vol. 22, no. 5, pp. 512–518, 1989.
- [134] G. Pontrelli, M. Lauricella, J. A. Ferreira, and G. Pena, "Iontophoretic transdermal drug delivery: a multi-layered approach," pp. 1–19, 2016.
- [135] B. Al-Qallaf, D. Mori, L. Olatunji, D. B. Das, and Z. Cui, "Transdermal Drug Delivery by Microneedles: Does Skin Metabolism Matter?," *Int. J. Chem. React. Eng.*, vol. 7, no. November 2014, 2009.

- [136] D. Erickson, “Electroosmotic Flow (DC),” *Encycl. Microfluid. Nanofluidic*, vol. 1, no. Dc, pp. 1–11, 2014.
- [137] B. E. Travis, “Fundamental understanding of electroosmotic flow in a heterogeneous converging-diverging circular microchannel,” 2008.
- [138] J. L. Vargas Luna, M. Krenn, J. A. Cortés Ramírez, and W. Mayr, “Dynamic impedance model of the skin-electrode interface for transcutaneous electrical stimulation,” *PLoS One*, vol. 10, no. 5, pp. 1–15, 2015.
- [139] A. H. Lacknermeier, E. T. McAdams, G. P. Moss, and A. D. Woolfson, “In vivo ac impedance spectroscopy of human skin: Theory and problems in monitoring of passive percutaneous drug delivery,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 873, pp. 197–213, 1999.
- [140] S. Kotzki, M. Roustit, C. Arnaud, D. Godin-Ribuot, and J.-L. Cracowski, “Effect of continuous vs pulsed iontophoresis of treprostinil on skin blood flow,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 72, no. February, pp. 21–26, 2015.
- [141] M. R. Prausnitz, “The effects of electric current applied to skin: A review for transdermal drug delivery,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 18, no. 3, pp. 395–425, 1996.
- [142] M. W. Ashraf, S. Tayyaba, and N. Afzulpurkar, “Micro Electromechanical Systems (MEMS) based microfluidic devices for biomedical applications,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 12, no. 6, pp. 3648–3704, 2011.
- [143] D. J. Laser and J. G. Santiago, “A review of micropumps,” *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 14, no. 6, pp. R35–R64, Jun. 2004.
- [144] J. Berthier, P. Clementz, O. Raccurt, D. Jary, P. Claustre, C. Peponnet, and Y. Fouillet, “Computer aided design of an EWOD microdevice,” *Sensors Actuators, A Phys.*, vol. 127, no. September 2005, pp. 283–294, 2006.
- [145] S. Lm, “LM134 / LM234 / LM334 3-Terminal Adjustable Current Sources,” no. March 2000, 2013.
- [146] V. Siliconix, “Precision 8-Channel / Dual 4-Channel CMOS Analog Multiplexers Vishay Siliconix.”
- [147] Y. Charlon, E. Campo, and D. Brulin, “Design and evaluation of a smart insole: Application for continuous monitoring of frail people at home,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 95, pp. 57–71, 2018.
- [148] B. Hajjine, C. Escriba, S. Charlot, A. Hemeryck, J. Roux, S. F. Zedek, and J.-Y. Fourniols, “Development of a Printed Coil for Wirelessly Charging a Tracking Elderly Patch,” *Wirel. Eng. Technol.*, vol. 7, no. 2, pp. 83–95, 2016.
- [149] Analog Devices, “ADXL345 Datasheet,” *Prod. Specif.*, pp. 1–2, 2009.
- [150] A. Lopez and C. Compagnon, “Pertinence et efficacité des outils de politique publique visant à favoriser l’observance,” p. 161, 2015.
- [151] “URGO patch d’électrothérapie.” [Online]. Available: <http://www.urgo.fr/urgo-patch-d-electrotherapie/>. [Accessed: 29-Mar-2018].
- [152] N. Nordisk, V. L. Sciences, G. L. Sciences, E. Lilly, and B. Ingelheim, “L â€™ innovation de au service l’â€™ observance,” no. 5500, pp. 14–16, 2017.
- [153] “Le diabète dans le monde | Diabete.fr.” [Online]. Available: <https://www.diabete.fr/comprendre/diabete/le-diabete-dans-le-monde>. [Accessed: 31-Mar-2018].
- [154] “Synera | (Lidocaine Tetracaine) Topical Patch: Official Website.” [Online]. Available: <http://www.synera.com/>. [Accessed: 19-Feb-2018].

RESUME

La surveillance personnalisée est une ambition émergente pour les technologies de la santé qui répond aux besoins des patients et des professionnels de santé. L'objectif de ce travail est d'aller jusqu'aux soins, en utilisant un actionneur télécommandé pour mettre en œuvre automatiquement une prescription médicamenteuse. Un système transdermique intelligent est conçu, sous la forme d'un patch, pour administrer de manière contrôlée des médicaments. Une première partie présente nos motivations liées aux problèmes du vieillissement de la population, rappelle les approches menées actuellement pour le monitoring des personnes âgées et décrit le besoin et le manque au niveau des systèmes d'actionnements notamment pour l'aide à la prise de médicaments, A partir de ces besoins, un état de l'art est proposé sur les techniques permettant de contrôler la délivrance de médicaments afin de dégager des spécifications techniques d'un système d'actionnement intelligent. Une deuxième partie est consacrée à l'étude et la caractérisation de la diffusion de la lidocaïne à travers la peau. Des expérimentations sont réalisées pour démontrer l'intérêt des techniques d'aide à la diffusion en termes de contrôle et d'amélioration de la quantité délivrée. Finalement, la notion de contrôle de la dose administrée est corrélée à l'actionneur intégré via une loi de commande. Une troisième partie présente une modélisation et une simulation numérique de la diffusion transdermique en liaison avec les résultats obtenus lors d'expérimentations sur une cellule de Franz, et la transposition du modèle sur une structure planaire. Différents scénarios de stimulations électriques et de facteurs de formes ont été conduits pour obtenir profil d'administration optimal. Finalement, la dernière partie est dédiée à la conception du système qui permet d'adapter la dose administrée selon les besoins du patient. Un prototype est réalisé, intégrant des fonctions d'actionnement, et de récupération de données issues de capteurs intégrés.

ABSTRACT

Personalized monitoring is an emerging ambition for health technologies responding the needs of patients and healthcare professionals. In this regard, the purpose of this work is to propose a e-health care device offering active control and permanent actuating link able to control the amount of drug delivered. A first part presents our motivations related to the problems of the aging of the population, recalls the current approaches for the monitoring of the elderly and describes the need in the systems of actuations in particular for the aid to the taking of drugs. From these needs, a state of the art is proposed on the techniques for controlling the delivery of drugs. A second part is dedicated to the study and characterization of the diffusion of lidocaine through the skin. Experiments are carried out to demonstrate the efficiency of diffusion techniques in terms of control and improvement of the quantity delivered. Finally, the notion of control of the administered dose is correlated to the integrated actuator via a control command. A third part presents a modeling and a numerical simulation of the transdermal diffusion related to the results obtained during experiments on a Franz cell, and the transposition of the model on a planar structure. Different scenarios of electrical stimulations and shape factors have been conducted to obtain optimal administration profile. Finally, the last part is devoted to technological locks and to the design of the intelligent system which adapt the dose administered according to the needs of the patient. A prototype is made, integrating actuation functions, and data recovery from integrated sensors. This chapter discusses the intelligent aspect of the system through the implementation of a suitable program, it ends with an analysis of the energy consumption of the system.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE PERSONNELLE

Revues internationales :

Y. Talbi, D. Brulin, E. Campo, J.Y. Fourniols, « Controllable and re-usable patch for transdermal iontophoresis drug delivery » Electronics letters, mars 2018, DOI: [10.1049/el.2018.0731](https://doi.org/10.1049/el.2018.0731)

Congrès internationaux :

Y. Talbi, D. Brulin, E. Campo, J.Y. Fourniols, B. Martin, M. Blanzat, « Transdermal Drug Delivery System : Active method for enhancing and controlling lidocaine hydrochloride diffusion », Décembre 2016, IECBES, Kuala Lumpur, Malaisie.

Y. Talbi, D. Brulin, E. Campo, J.Y. Fourniols, « Controlled permeation of using a Smart Drug Delivery System », Février 2017, BIOMED Innsbruck Autriche.

Congrès nationaux :

Y. Talbi, D. Brulin, E. Campo, J.Y. Fourniols, M. Blanzat, « Conception d'un patch transdermique pour l'administration de médicaments », Mai 2015, JNRDM Toulouse