

Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 77 MAI - JUIN 1998

Rennes - CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

LES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES EN PRATIQUE

Apparus sur le marché français en 1985, date de commercialisation du NITRIDERM®, les dispositifs transdermiques s'appliquent à peu de molécules. Seuls la **trinitrine**, l'**estradiol**, la **nicotine**, le **fentanyl** et l'association **lidocaïne/prilocaine** bénéficient à ce jour de cette forme galénique [Tableau 1].

A l'exception de l'EMLAPATCH®, pour lequel une action locale est recherchée, le principe général de l'utilisation des dispositifs transdermiques est d'obtenir une action systémique prolongée et contrôlée à partir d'une application cutanée.

Tableau 1 : Caractéristiques des patchs disponibles en France.

DCI	NOM COMMERCIAL	DOSAGES	SURFACE (cm ²)	TENEUR EN PRINCIPE ACTIF (mg)	TEMPS DE POSE (h)	TYPE DE SYSTEME	INDICATIONS
trinitrine	NITRIDERM TTS®	5-10-15 mg/24h	10-20-(15 + 15)	25-50-75	16	réservoir	traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine
	CORDIPATCH®	5-10 mg/24h	16-32	16-32	16	matriciel	
	DIAFUSOR®	5-10-15 mg/24h	10- 20-30	40-80-120	16	matriciel	
	DISCOTRINE®	5-10-15 mg/24h	6,7-13,3-20	18-36-54	16	matriciel	
	TRINIPATCH®	5-10 mg /24h	7- 14	22,4-44,8	16	matriciel	
17-β estradiol	ESTRADERM TTS®	25-50*-100* µg/24h	5-10-20	2-4-8	72-96	réservoir	correction des carences estrogéniques
	MENOREST®	37,5-50-75-100 µg/24h	11-14,5-22-29	3,3-4,3-6,6-8,6	72-96	matriciel	
	OESCLIM®	25-50-100 µg/24h	11-22-44	5-10-20	72-96	matriciel	
	SYSTEM®	50 µg/24h	16	3,2	72-96	matriciel	
	DERMESTRIL®	25-50-100 µg/24h	9-18-36	2-4- 8	72-96	matriciel	
* prévention de la perte osseuse post-ménopausique							
nicotine	NICOTINELL®	7-14-21 mg/24h	10-20-30	17,5- 35-52,5	24	matriciel	sevrage tabagique
	NICORETTE®	5- 10-15 mg/16h	10-20-30	8,3-16,6-24,9	16	matriciel	
	NICOPATCH®	7-14-21 mg/24h	10-20-30	17,5-35-52,5	24	matriciel	
fentanyl	DUROGESIC®	25-50-75-100 µg/h	10-20-30-40	2,5-5- 7,5-10	72	réservoir	douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques

Autres molécules utilisant cette forme galénique à l'étranger ...

clonidine, diphenidramine, flurbiprofène, indométhacine, testostérone, scopolamine (patch commercialisé en France jusqu'en février 1996 sous le nom de SCOPODERM® - syst. Réservoir, réintroduction envisagée pour fin 1998).

La fonction principale de la peau est d'isoler le corps du milieu extérieur. Ce revêtement complexe, constitué d'une zone épidermique non vascularisée et d'une zone dermique très vascularisée, peut cependant être assimilé, d'un point de vue galénique, à une membrane homogène et perméable. Ainsi, le passage transcutané des substances actives obéit aux lois de diffusion passive. La diffusion dépend du gradient de concentration entre la concentration élevée du système transdermique et la faible concentration de la peau. De plus, la diffusion est linéaire et la quantité délivrée est directement proportionnelle à la surface de contact pour un même type de dispositif [1, 2].

L'administration transdermique offre de nombreux avantages ; elle favorise l'observance, évite l'effet de premier passage hépatique, limite les variations liées à la voie orale (interférence de l'alimentation, inactivation gastro-intestinale...) et permet l'obtention de taux plasmatiques constants [1, 3]. Cependant, toutes les molécules ne peuvent utiliser cette voie. Le principe actif doit être efficace à faible dose, hydrosoluble avec un bon coefficient de partage huile/eau, avoir un poids moléculaire inférieur à 1000 daltons et être peu irritant. Les molécules ayant des demi-vies d'élimination courtes avec un faible métabolisme cutané sont les plus adaptées [4].

LE PATCH : NOTIONS GALÉNIQUES

Il est possible de dissocier deux types de dispositifs transdermiques, les systèmes réservoirs et les systèmes matriciels multi ou monocouches [Schéma 1]. Les deux systèmes ont en commun une feuille protectrice externe imperméable à l'eau et aux composants du système, et sur la face interne un film protecteur amovible ôté lors de l'utilisation.

Dans le système réservoir, le principe actif se trouve sous la forme d'une suspension emprisonnée entre l'enveloppe externe et une membrane, située à la face interne du patch, assurant la libération contrôlée du principe actif. Notons ici que c'est bien la notion de membrane régulatrice qui caractérise les systèmes réservoirs et non l'aspect liquide du principe actif, même si c'est le cas de l'ensemble des spécialités disponibles à ce jour sur le marché français. A ce titre, rappelons l'existence jusqu'en 1996 du SCOPODERM[®] qui bénéficiait de cette forme galénique mais dont la suspension de principe actif, obtenue par enduction/évaporation, possédait un aspect figé [5]. Ces systèmes réservoirs adhèrent à la peau par l'intermédiaire d'un adhésif recouvrant la membrane interne en contact avec la peau. Au cours du stockage, une partie du principe actif migre dans l'adhésif assurant ainsi une dose d'attaque ce qui réduit le temps de latence dû à la membrane.

Dans le système matriciel, la matrice contenant le principe actif assure le contrôle de la libération de ce dernier. D'un point de vue théorique, les systèmes monocouches offrent une libération moins constante que les systèmes multi-couches ou bien encore réservoirs [5]. La matrice de ces systèmes peut être obtenue par différents procédés de fabrication : enduction/évaporation, polymérisation, fusion/gélification. L'incorporation de promoteurs d'adsorption dans la fabrication de dispositifs récents permet des rendements de diffusion plus importants proportionnellement à leur surface. On notera qu'il n'existe donc pas de membrane de diffusion entre la peau et le principe actif. L'adhésion du patch est assurée soit par la matrice elle-même lorsqu'elle est douée de propriétés adhésives soit, à l'instar du système réservoir, par l'intermédiaire d'une couche adhésive.

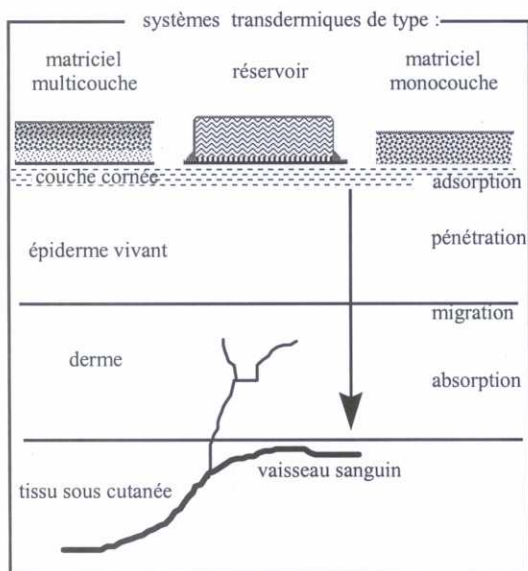


Schéma 1

Mécanismes d'action des patches.

LE PATCH EN PRATIQUE

Notion de posologie

La définition même de la posologie prend ici toute sa valeur : les systèmes transdermiques délivrent une dose par unité de temps. On peut comparer la mise à disposition du principe actif à un mode de perfusion où le retrait du patch signifie l'arrêt d'administration du principe actif. Le libellé de certaines spécialités prête parfois à confusion. Ainsi, un patch de NITRIDERM[®] 10 mg/24 h, délivre environ 0,4 mg de principe actif par heure. Une fenêtre thérapeutique de 8 heures devant être respectée, l'administration d'un patch par jour correspond donc à l'administration d'environ 6,4 mg de trinitrine [6]. A ce titre, la dénomination commerciale du fentanyl «DUROGESIC[®] x µg/heure» reflète davantage la caractéristique galénique des systèmes transdermiques [7].

Facteurs modifiant la dose absorbée

Si les caractéristiques galéniques de ces dispositifs offrent la possibilité d'un taux circulant constant, de nombreux facteurs peuvent néanmoins être la source de modifications d'absorption. Ainsi, le DUROGESIC[®] voit l'absorption de fentanyl augmenter de 33 % lorsque la température de la peau atteint 40°C [7], phénomène sans conséquence pour les patches à l'estradiol, mais dont l'exposition au soleil est déconseillée en raison d'un risque de photosensibilisation.

La qualité de la peau joue un rôle fondamental. L'absorption de principes actifs à partir de systèmes transdermiques augmente considérablement lorsque l'effet barrière de la peau est diminué. Il convient donc d'éviter l'utilisation de ces dispositifs sur une peau lésée, en cas de pathologie dermatologique (eczéma, atopie), de déficits en acides gras essentiels (dénutrition), d'irradiation ultra-violette. De plus, l'absorption diminue avec l'âge [4].

Enfin, il existe des variations de perméabilité cutanée selon le site corporel d'application. L'absorption au niveau rétroauriculaire (SCOPODERM[®]) est supérieure à celle obtenue sur la cuisse ou l'avant bras, elle-même supérieure à celle observée sur le tronc ou le dos ou bien encore l'abdomen [8]. Il est donc souhaitable de respecter le même type de site morphologique tout en changeant de site d'application à chaque pose pour limiter les phénomènes d'irritation. Ainsi, il est conseillé d'appliquer les patches de trinitrine sur la partie latérale du thorax, ceux contenant de la nicotine s'appliquant sur le tronc ou le haut du bras. Quant aux patches à l'estradiol, ils doivent être appliqués sur la partie basse du tronc : région lombaire, fesses, haut des cuisses ou bien l'abdomen, sachant toutefois que ce dernier offre une moins bonne tolérance [3].

Adaptation de posologie

La posologie doit être adaptée en fonction de la symptomatologie clinique. Cependant, il arrive qu'il soit difficile d'obtenir l'efficacité thérapeutique souhaitée. Après avoir éliminé les facteurs de variations préalablement cités, il peut être nécessaire d'utiliser une dose ne correspondant pas à une des formes commercialisées. Dans ce cas, les systèmes matriciels peuvent être découpés. Ainsi, une posologie correspondant à 37,5 µg/24 h d'estradiol pourrait être obtenue en coupant en deux un patch de 75 µg. Ce procédé ne peut en aucun cas être appliqué aux systèmes réservoir dont la découpe

ouvre le réservoir et laisse échapper le principe actif. Une solution consistant à diminuer la surface en contact avec la peau à l'aide d'un pansement placé entre la peau et le système transdermique a été décrite lorsque le principe actif n'est disponible que sous forme de patch réservoir [9]. Cette pratique ne se justifierait que pour les molécules non disponibles sous forme de dispositifs matriciels.

Une augmentation de posologie doit tenir compte des caractéristiques cinétiques des dispositifs transdermiques. Ainsi, le doublement d'une posologie ne consiste pas à appliquer successivement deux patches au cours du nyctémère mais à les appliquer ensemble...

On ne saurait trop insister sur les précautions à prendre lors de la manipulation de ces médicaments. Ainsi, à titre d'exemple, un patch NICOTINELL[®] 21 mg/24h contient 52,5 mg de nicotine [Tableau 1]. Après 24 heures d'utilisation, il reste dans le dispositif environ 31 mg de principe actif qu'il faut rapprocher de la dose toxique pédiatrique de 3 mg [10]. Dans le même esprit, il a été rapporté un cas d'intoxication au fentanyl chez un enfant ayant «capté» accidentellement un patch au contact de sa grand-mère traitée par DUROGESIC[®] [11]. Enfin, des cas d'intoxication volontaires avec ces dispositifs (patch à la nicotine, au fentanyl) appliqués en nombre important et souvent associés à l'ingestion d'autres médicaments, ont été décrits [13, 14].

Effets indésirables

Outre les effets indésirables systémiques ou locaux liés aux principes actifs eux-mêmes, les dispositifs transdermiques peuvent induire des effets secondaires. Ces effets peuvent être de type irritatif (phénomènes d'occlusion, mauvaise utilisation...) ou immuno-allergique [2, 12]. En cas de réactions locales, il convient de vérifier les conditions d'utilisation du patch, de proposer l'emploi d'un autre modèle de patch et, en cas d'échec, de changer le mode d'administration du principe actif [2].

Conclusion

Simple d'utilisation, les dispositifs transdermiques n'en sont pas moins des médicaments pour lesquels il convient de respecter les précautions nécessaires. Étudiés depuis les années 1970, ces formes galéniques pourraient voir leur utilisation s'étendre avec la découverte de principes actifs issus des biotechnologies, molécules très puissantes, bonnes candidates au système transdermique, ou encore avec l'incorporation de radioéléments pour le traitement local des cancers de la peau [15].

Conseils au patient

- Retirer le dispositif transdermique de son étui en déchirant le sachet (l'utilisation de ciseaux risquerait de détériorer le dispositif, à moins qu'il n'y ait des pointillés de découpe).
- Placer le dispositif transdermique sur une peau saine, propre et sèche dans une zone ne présentant pas de plis importants. Éviter les zones de frottements.
- Appliquer le dispositif en pressant une dizaine de secondes avec la paume de la main afin d'assurer une adhésion optimale.
- Possibilité d'inscrire la date ou l'heure de pose sur le patch.
- Laisser le dispositif en place durant toute la durée d'utilisation (de 16 à 96 h suivant le modèle), sans le décoller même durant la toilette.
- Si le patch se décolle, le repositionner sans utiliser un autre adhésif. Si l'adhésion n'est pas parfaite, le retirer. Placer un nouveau patch en respectant le moment de changement initialement prévu.
- Lors du retrait, replier le patch sur lui-même avant de le jeter*.
- Afin d'éviter les phénomènes d'irritation locale, changer d'emplacement à chaque application d'un nouveau dispositif transdermique.

* les patches de DUROGESIC[®] doivent être replacés dans une pochette et remis au pharmacien.

Vincent GICQUEL
Interne en Pharmacie

REFERENCES

1. VASANT V. et al ; J. Clin Pharmacol 1991 ; 31 : 401-18.
2. BERNER B. et al ; Clin Pharmacokinet 1994 ; 26 (2) : 121-34.
3. CARMICHAEL A. ; Drug Safety 1994 ; 10 (2) : 151-9
4. ESTEVE M. ; Cahiers d'Anesthésiologie 1994 ; 42 (2) : 195-217.
5. SEGOT-CHICQ S., S.T.P. Pharma 1987 ; 3 (4) : 319-25
6. Dictionnaire Vidal ; OVP Editions du Vidal : 1998.
7. Guide d'utilisation du DUROGESIC[®] ; LAB JANSSEN-CILAG.
8. AIACHE J.M. ; Conc. Med. 1995 ; 115 (34) : 2948-55.
9. HANNELI A. et al ; Am J Health-Syst Pharm 1997 ; 54 : 1759-60.
10. LA REDACTION ; Rev Prescr 1992 ; 12 (119) : 286-9.
11. WENDY J. ; Drugs 1997 ; 53 (1) : 109-38.
12. KAPILA B. ; BMJ 1998 ; 7125 : 149.
13. WOLF A. et al J Toxicol Clin Toxicol 1996 ; 34 (6) : 691-698.
14. EDINBORO L.E. et al 1997 J Forensic SCI ; 42 (4) : 741-743.
15. LEE J.D. et al J Nucl Med 1997 ; 38 (5) : 697-702.

Le Comité de Rédaction dédie ce numéro 77 à la mémoire de notre collègue et amie Catherine BENETON, décédée à Pâques. En souvenir de sa fidèle collaboration, et en remerciement de ses contributions régulières au Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance (dont la première remonte au N° 7, en décembre 1980).

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

NICORANDIL ET APHTOSE BUCCALE

Le nicorandil (Adancor®, Ikorel®) est un ester de nicotinamide, agent vasodilatateur indiqué dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort chez le coronarien, et commercialisé depuis 1992.

Les premières publications d'aphtoses imputées au nicorandil datent de 1997 (Presse Med 1997 ; 26 : 558 - Eur J Dermatol 1997 ; 7 : 132-133 - Ann Dermatol Venerol 1997 : S 45).

Il s'agit d'aphtose géante, apparaissant quelques mois après l'introduction du nicorandil (souvent 1 à 2 mois, mais parfois jusqu'à 36 mois) ou, dans quelques cas, à la suite d'une augmentation de posologie. Le bilan étiologique est négatif. Ces aphtes évoluent de façon prolongée, sont douloureux, gênant l'alimentation. Ils résistent aux traitements habituels et cicatrisent lentement, en quelques semaines après l'interruption du nicorandil.

Cet effet indésirable est maintenant mentionné dans le RCP des spécialités contenant du nicorandil, reproduit dans les monographies du VIDAL 1998. La survenue d'une aphtose géante rebelle chez un patient traité par nicorandil doit donc faire évoquer une étiologie iatrogène.

DERMITE DE CONTACT AU PRO-DAFALGAN CHEZ DES INFIRMIERES

Le propacétamol, prodrogue du paracétamol, est largement utilisé dans les services hospitaliers. Le propacétamol est un complexe de paracétamol et d'un vecteur, la diéthylglycine, et doit être dissous dans un solvant aqueux contenant du citrate de sodium avant d'être administré par voie parentérale.

Des cas d'eczéma des mains et des avant-bras, touchant parfois le visage et le cou sont rapportés depuis 1995 chez des infirmières préparant quotidiennement des injections de Pro-dafalgan®. L'eczéma a un rythme professionnel. Ces infirmières supportent bien le paracétamol par voie orale.

Les épidermotests sont positifs avec le propacétamol et négatifs avec le solvant. Les épidermotests au paracétamol et à la diéthylglycine étaient cependant négatifs. Un article récent rapporte la mise en évidence chez 3 patientes d'un épidermotest positif à la N-N diéthylglycine phényl ester, forme activée de la diéthylglycine.

Il semble que les infirmières se sensibilisent par les projections cutanées de Pro-dafalgan® au moment où elles retirent la seringue, lorsqu'elles viennent de dissoudre le propacétamol avec le solvant. Il est donc important, dans un but préventif, de porter des gants et d'avoir les avant-bras protégés lors de ces dilutions.

L'administration parentérale de Pro-dafalgan® est formellement contre-indiquée chez les infirmières ayant présenté un eczéma de contact au propacétamol.

Bibliographie disponible auprès du Centre de Pharmacovigilance
☎ 02.99.28.43.63

L'ASSOCIATION FUCIDINE-PYOSTACINE AU LONG COURS EST-ELLE RESPONSABLE DE NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ?

8 cas de neuropathie périphérique survenue au cours d'un traitement prolongé par l'association Fucidine® - Pyostacine® ont fait l'objet d'une communication orale par le CRPV de St Etienne aux 19èmes Journées de Pharmacovigilance en mars 1998.

Le tableau s'est manifesté par des paresthésies, des troubles de la sensibilité superficielle et profonde, des troubles de la motricité, une abolition des réflexes ostéo-tendineux. L'électromyogramme retrouvait soit une atteinte axonale, soit une atteinte axonamyélinique et le bilan ne retrouvait pas d'autre étiologie. Ces patients étaient traités depuis 4 à 13 mois (en moyenne 7,75 mois) par Fucidine® à la dose de 1 à 5 g/j et Pyostacine® de 1 à 3 g/j.

Il n'est pas possible actuellement de préciser si ces troubles neurologiques peuvent être liés à l'un ou l'autre des antibiotiques pris de façon prolongée ou si il y aurait une synergie toxique.

Chez un patient qui reçoit de façon prolongée une telle association, il est souhaitable de surveiller la survenue de symptômes évocateurs d'une neuropathie périphérique ; si ces troubles surviennent, il convient d'effectuer un électromyogramme et de modifier le traitement.

SABRIL ET ATTEINTE DU CHAMP VISUEL ?

Le vigabatrin (Sabril®) est indiqué dans le traitement des épilepsies rebelles de l'adulte et de l'enfant et dans le traitement des spasmes infantiles, en particulier liés à une sclérose de Bourneville.

Des cas d'atteinte du champ visuel au cours de traitements par vigabatrin ont été rapportés dans la littérature (BMJ 1997 ; 314 : 180-181 - BMJ 1997 ; 314 : 1693-1695) et à des structures de pharmacovigilance (en particulier en Grande-Bretagne).

Dans les cas décrits, l'atteinte du champ visuel se traduit chez des patients asymptomatiques par un déficit en croissant périphérique en zone nasale et chez des patients symptomatiques par un rétrécissement concentrique du champ visuel. Ces troubles semblent liés à une atteinte rétinienne mais un rapport de cause à effet avec le vigabatrin est difficile à estimer compte-tenu des données actuellement disponibles.

Cet effet indésirable est actuellement mentionné au RCP du Sabril® reproduit dans la monographie du VIDAL 1998.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance préconise une appréciation du champ visuel avant la mise en route du traitement et lors du suivi habituel des patients traités par vigabatrin, en demandant en outre aux patients traités de signaler l'apparition de tout nouveau trouble visuel.

Catherine PENFORNIS

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, A. GRAVOT - Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, C. PENFORNIS - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : Pr Liliane ACAR - Pharmacie Galénique - Faculté Rennes.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M.

C. R. I. M. - C. H. R. HOTEL-DIEU - CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35064 RENNES CEDEX

☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10