# 16<sup>ème</sup> journée de pharmacovigilance



18 octobre 2018

Dr BENNIS Youssef – MCU-PH Dr BATTEUX Benjamin – AHU



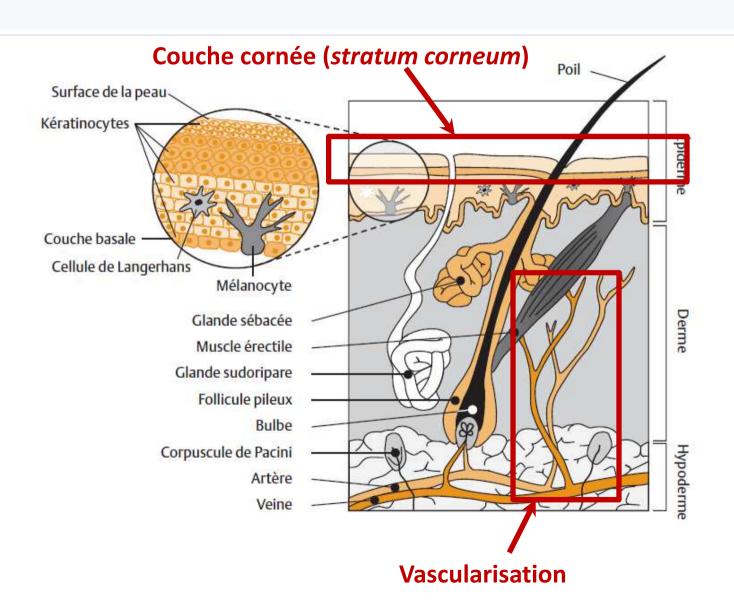
# Variabilité du passage transcutané des médicaments

## Barrière Cutanée

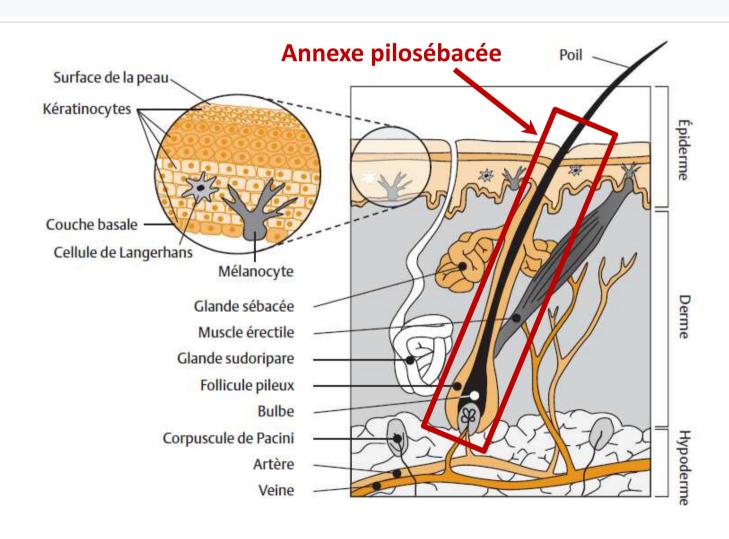
- Revêtement cutané = barrière qui protège l'organisme contre:
  - La perte en eau (aide au maintien de l'hydratation)
  - Les agressions externes physiques (stress mécanique, changements de température, rayons UV)
  - Les agressions chimiques (toxiques, allergènes...)
  - Les agents infectieux

Mais l'imperméabilité n'est pas totale!

# Barrière Cutanée



# Barrière Cutanée



### 1/ Le poids moléculaire du principe actif

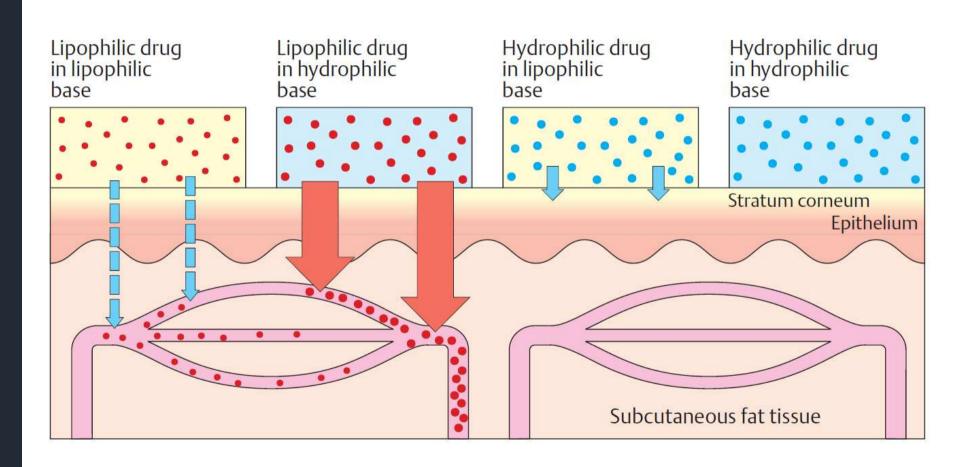
- PM > 500 Da = absorption cutanée réduite voire nulle
  - Ex: Acide fusidique: PM = 517 Da; Tacrolimus: PM = 804 Da; Hydrocortisone: PM = 363 Da

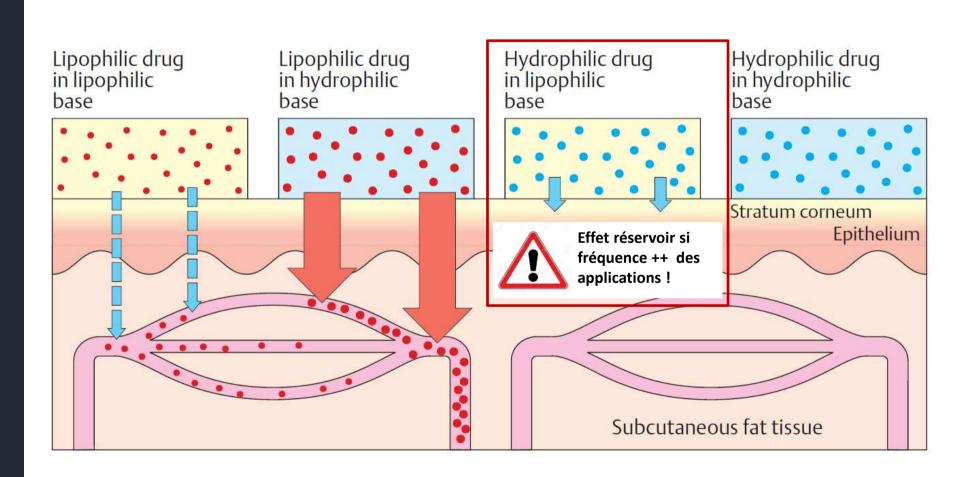
## 2/ Le pKa du principe actif

- Diffusion réduite si ionisé (acide faible dans milieu alcalin et inversement)
  - Ex: Kétoprofen (acide faible): diffusion à pH 7,4 << diffusion à pH 5,6

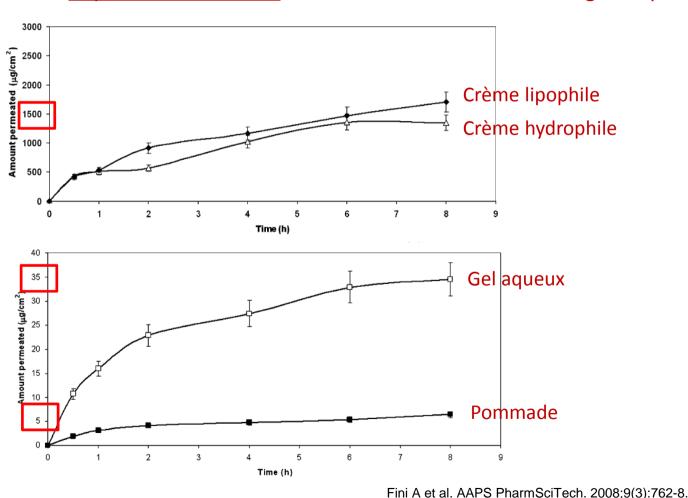
## 3/ Le coefficient de partage du principe actif (K<sub>octanol/eau</sub> = logP)

- Passage favorisé pour un logP compris entre 1 et 4
  - Ex: Lidocaïne : LogP = 2,84 ; Fentanyl : LogP = 4,05; Hydrocortisone: LogP = 1,61
- Passage conditionné par le <u>partage du principe actif</u> entre le véhicule et la couche cornée (rôle +++ du véhicule)





Ex: Diffusion cutanée de <u>l'hydrocortisone 0,5%</u> selon différentes formulations galéniques



4/ La concentration du principe actif dans le véhicule

#### Exemple: taux de diffusion tanscutanée du <u>piroxicam</u>

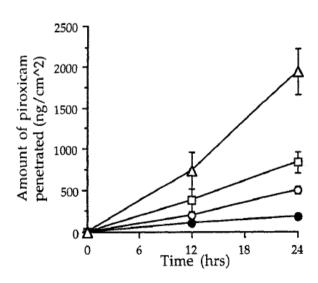


Fig. 2. Cumulative amounts of labelled piroxicam diffused across full-thickness skin from different supersaturated solutions (Mean  $\pm$  S.E., n = 3).

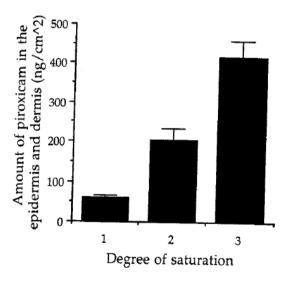
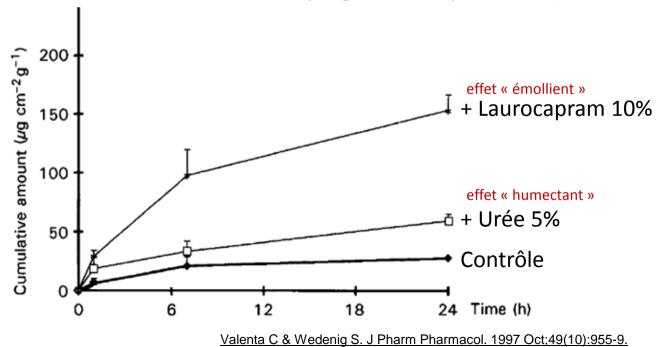


Fig. 4. Amount of piroxicam in the remaining epidermis and dermis (Mean  $\pm$  S.E., n = 3, a value for 4 degrees of saturation was not obtained).

- 5/ Agents « promoteurs »
  - Chimiques: alcools, terpènes, tensioactifs, urée, kératolytiques...
  - Physiques : température, champs électrique, ultrasons...

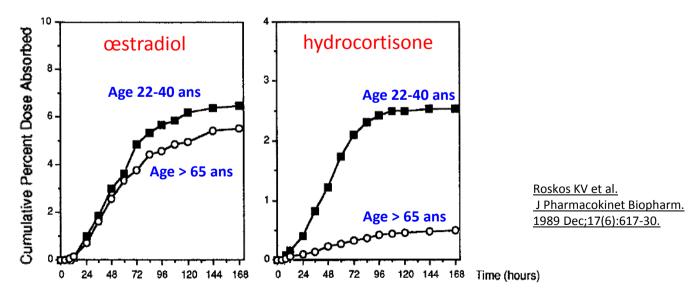
Ex: Diffusion transcutanée de la progestérone (pommade)



# Facteurs de variabilité liés au patient

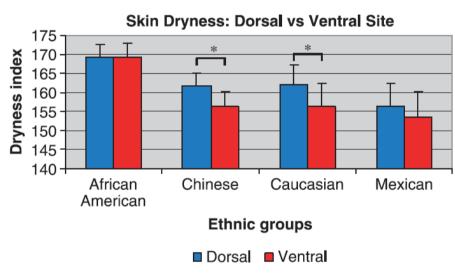
### 1/ L'âge

- Chez le grand prématuré: couche cornée immature > diffusion +++
- Chez le nourrisson et l'enfant: barrière cutanée normale, mais rapport surface/poids x3 par rapport à l'adulte.
- Chez le sujet > 60 ans: sénescence cutanée et diminution de l'hydratation
  diminution de l'absorption des molécules hydrophiles



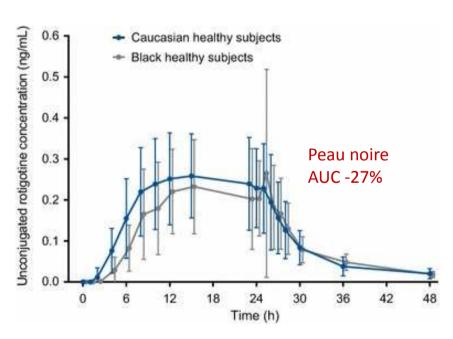
# Facteurs de variabilité liés au patient

### 2/ Les caractéristiques génétiques



**Figure 2** Skin dryness index obtained on the ventral and dorsal sites of the forearm as a function of ethnic group (mean  $\pm$  confidence interval). \*Significant, P < 0.05

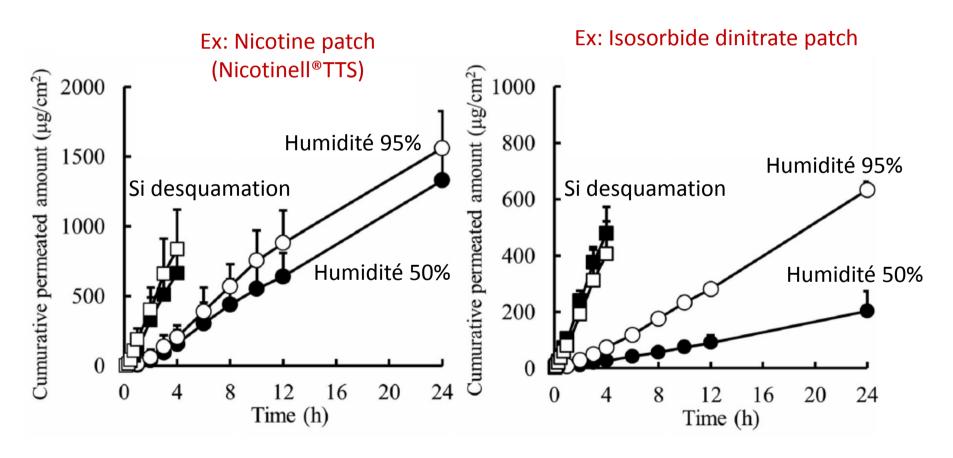
## Ex: diffusion transcutanée de Rotigotine Patch (Neupro®)



Diridollou et al. Int J Dermatol. 2007 Oct;46 Suppl 1:11-4.

Elshoff JP et al. Drugs. 2015; 75(5): 487-501.

## 3/ L'état de la peau

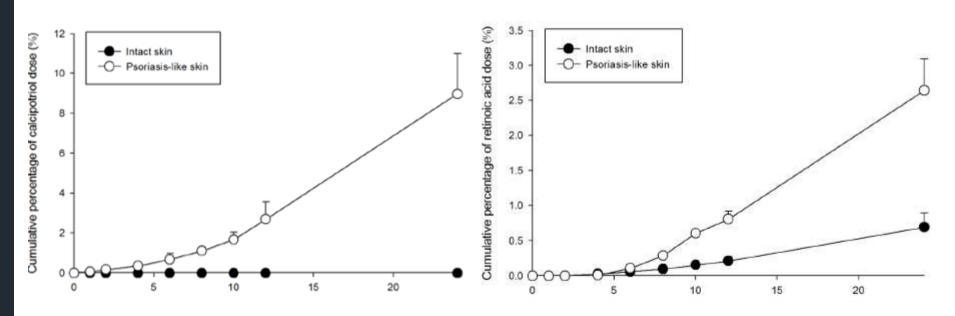


# Facteurs de variabilité liés au patient

► 4/ La pathologie dermatologique

Diffusion transcutanée du calcipotriol

Diffusion transcutanée de <u>l'acide rétinoïque</u>



Lin YK et al. PLoS One. 2015 Sep 10;10(9):e0137890

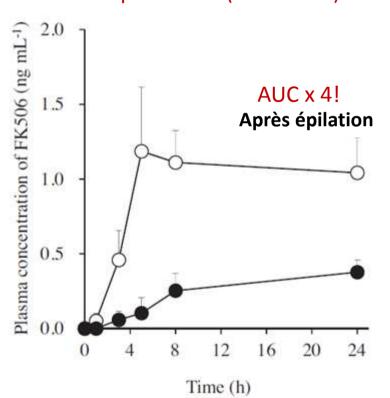
### 1/ Le site d'application

Variation de la composition du stratum corneum (lipides, hydratation) et par la densité des annexes pilo-sébacées.

Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation.

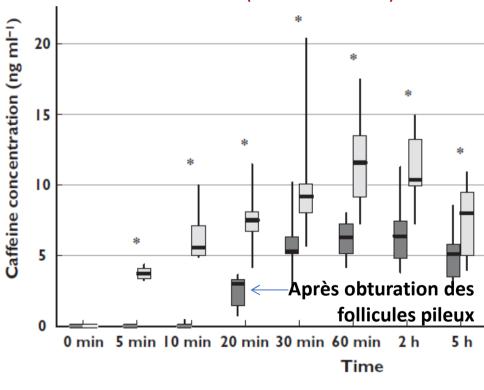
Face antérieure avant-bras	1 = Référence
Plantes	0,14
Paumes	0,83
Dos	1,7
Cuir chevelu	3,5
Aisselles	3,6
Front	6
Joue	13
Scrotum/paupières	42

Ex: diffusion systémique du <u>tacrolimus</u> en pommade (chez le rat)



M. Yamanaka et al. Int J Pharm. 2014 Apr 10;464(1-2):19-26.

Ex: diffusion systémique de la <u>caféine</u> en solution (chez l'homme)



Otberg N et al. Br J Clin Pharmacol. 2008 Apr;65(4):488-92.

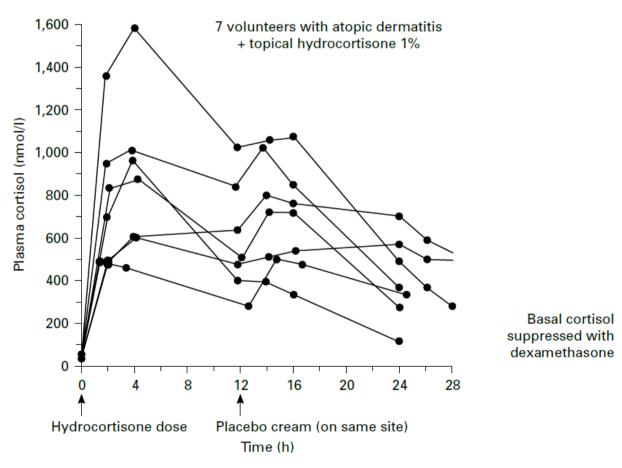
#### 2/ Occlusion:

- ► ↑ hydratation, température du *stratum corneum*, débit sanguin cutané et effet réservoir : plis cutanés, pansements, corps gras...
- Occlusion par les couches au niveau du siège des bébés (attention à l'érythème du nouveau-né -> diffusion systémique +++)

## 3/ Fréquence, durée et surface d'application

- Augmentation du flux percutané
- Saturation dans la couche cornée
- « Effet réservoir » (effets prolongés après arrêt du traitement)

Ex: « Effet réservoir » de <u>l'hydrocortisone 1%</u> en application topique (crème)

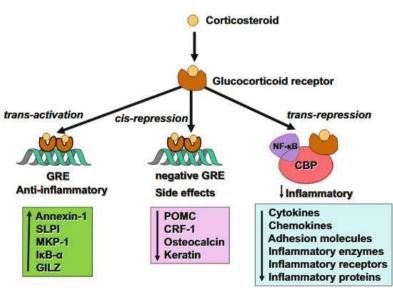


# Effets indésirables locaux et systémiques des dermocorticoïdes

## Mécanisme d'action des corticoïdes

## **Effet glucocorticoïde**

- Activation du récepteur nucléaire aux glucocorticoïdes
- Régulation directe et indirecte (via NFkB et AP-1) de la transcription de nombreux gènes, en particulier :
  - Prostanoïdes
  - Cytokines de l'immunité cellulaire et humorale
  - Facteurs de croissance
  - Molécules d'adhésion (ICAM-1, ELAM-1...)
  - Molécules de la matrice extracellulaire (collagène...)



## Mécanisme d'action des corticoïdes

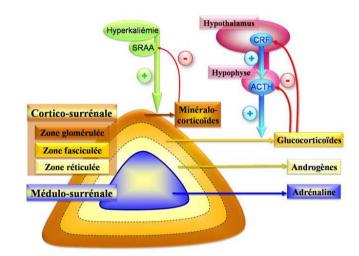
## > Effet minéralocorticoïde

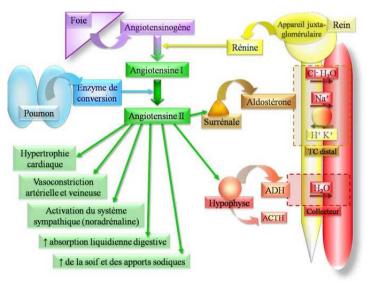
#### Régulation

- La libération de l'aldostérone est régulée principalement par le système rénine-angiotensine et par la kaliémie
- L'aldostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de rénine

#### **Rôles**

- L'aldostérone intervient essentiellement par l'intermédiaire du Système Rénine Angiotensine
- Elle intervient dans l'homéostasie hydro-électrolytique par activation de l'antiport Na+/K+H+ ATPase au niveau du tube contourné distal. La réabsorption de sodium s'accompagne d'une réabsorption d'eau qui provoque une augmentation de la volémie (et donc de la pression artérielle)





### Altération cutanée

#### • Atrophie cutanée

- 90% des cas
- Augmentation de la transparence cutanée et amincissement de l'épiderme
- Inhibition de la synthèse de collagène et diminution de la croissance des fibroblastes
- Phénomène réversible

#### <u>Télangiectasies</u>

- Stimulation des cellules endothéliales
- → dilatation anormale des capillaires

#### Vergetures

- Inflammation et œdème du derme puis dépôt de collagène
- Correspond à un tissu cicatriciel
- Phénomène permanent







Ponec M, Arch Dermatol Res, 1979 Hettmannsperger U, Arch Dermatol Res, 1993 Nigam PK, Int J Dermatol, 1989

## Altération cutanée

- Purpura
- <u>Ecchymoses spontanées</u>
- <u>Ulcérations</u>
- Retard de cicatrisation



- l'atrophie cutanée
- l'atteinte de la paroi vasculaire
- l'inhibition de la croissance des fibroblastes et du collagène



## **Dermites du visage**

#### • Rosacée



#### • <u>Acné</u>



Dégradation de l'épithélium folliculaire → extrusion du contenu folliculaire

## • Dermatite péri-orale



Papules et pustules sur un fond érythémateux

## **Infections cutanées**

### • Tinea incognito

- Dermatophytose
- Evolution et l'aspect clinique modifiés par une corticothérapie



## Infections cutanées

#### Aggravation d'une infection

- Herpes Simplex
- Molluscum contagiosum
- Gâle



### • Granuloma gluteale infantum

- Conséquence d'une dermatose du siège du nourrisson traitée par DC fluorés sous occlusion
- Associée à une forte macération
- Nodules inflammatoires localisés sur les zones convexes



## Troubles de la coloration cutanée

- Hypopigmentation
- Hyperpigmentation
- → Interférence des stéroïdes sur la synthèse de la mélanine
   → Phénomène réversible









## Eczéma de contact

- Dermatose chronique
- Eczéma œdémateux ou purpurique, fausse cocarde
- Excipient ou DC eux-mêmes (1% à 5% des malades testés)
- Plus grande prévalence pour les DC non fluorés
  (hydrocortisone, prednisone, prednisolone, méthylprednisolone)
- Classification des DC en 5 groupes en fonction :
  - de leur structure chimique
  - de leur effet immunogène



## Eczéma de contact

		Risque de réactions croisées intergroupes	Marqueurs utilisés pour les tests épicutanés
Groupe A	Hydrocortisone	Groupe D2	Pivalate de tixocortol
Groupe B	Amcinonide		Budésonide
	Désonide		
	Fluocinolone acétonide		
Groupe C	Diflucortolone valérate		Sensibilisation rare
	Alclométasone		
	Fluocortolone		
Groupe D1	Clobétasol propionate		Sensibilisation rare
25	Bétaméthasone dipropionate		
	Bétaméthasone valérate		
	Fluticasone		
Groupe D2	Hydrocortisone acéponate	Groupe A	17-butyrate d'hydrocortisone
88	Hydrocortisone butyrate		Budésonide
	Difluprednate		

- → Groupes A, B et D2 : les plus fréquemment impliqués
- → Réactions croisées possibles : groupe A et groupe D2

## **Effets pharmacologiques**

## Effet rebond

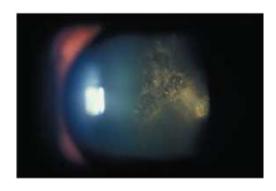
Ré-apparition de la dermatose à l'arrêt de la corticothérapie

## • Tachyphylaxie

- Phénomène de tolérance
- Résistance de la dermatose après applications prolongés et ininterrompues de DC
- Plus fréquents avec les DC puissants

## **Effets ophtalmologiques**

- Glaucome
- Cataracte sous capsulaire postérieure

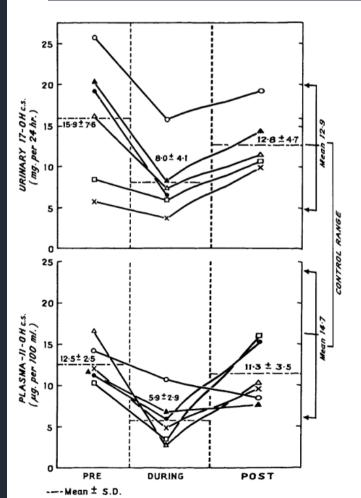


- → Effets indésirables « locaux » en cas d'application de DC sur les paupières
- → Mais appartiennent également aux effets systémiques

- En théorie, les mêmes que la corticothérapie générale par passage systémique
- En réalité, certains effets sont mieux décrits :
  - Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
    - Syndrome de Cushing
    - Insuffisance surrénale
    - Retards de croissance chez l'enfant
  - Diabète de type II
  - Effets minéralocorticoïdes : Troubles hydro-électrolytiques, HTA, Œdèmes



#### Répression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien



- 6 patients / 28 témoins
- Valérate de bétaméthasone 0,1% pommade, 30 g/j
- Surface corporelle > 60%
- Sous occlusion
- Pendant 14 jours
- Indication : psoriasis, eczéma, lichen
- Dosage 11- et 17-hydroxycorticostéroide

#### Résultats

- Diminution significative des métabolites du cortisol pendant le traitement
- Réversible à l'arrêt

<u>Autres effets</u> présumés mais non (ou mal) étayés dans la littérature

- Effets osseux : Ostéoporose / Ostéonécrose
  - Effet peu décrit dans la littérature alors que la corticothérapie générale est l'une des principales causes d'ostéoporose secondaire

• Effets neuro-psychiques : décrits chez l'enfant mais peu chez l'adulte

## Chez l'enfant

- Effets indésirables systémiques plus fréquents
- Rapport post-marketing de la FDA de 2001
  - Effets indésirables des DC
  - Enfants de 0 à 18 ans
  - 202 El entre 1987 et 1997
  - Betamethasone plus fréquemment impliqué

Event	Frequency $(n = 202)^n$	
Local irritation	66	
Skin depigmentation	30	
or discoloration		
Striae or skin atrophy	30	
Cushing syndrome	6	
Growth retardation	5	
Hyperglycemia (diabetes)	5	
Scarring	5	
Staphylococcal infection	5	
Genital hypertrichosis	4	
Hirsutism	4	
Rosacea	4	
Acne	3	
Glaucoma	3	
Hypersensitivity reaction	3	
Adrenal insufficiency	2	
Bruising	2	
Fungal infection	2	
Gynecomastia	2	
Perioral dermatitis	2	
Mental status	2	
or mood change		

## Consensus d'expert de 2008

- > Niveau d'activité et galénique fonction de la pathologie et de la zone à traiter
- > Quantification des doses : donner un ordre de grandeur
- Unité Phalangette :
  - 0,5g = 2 surfaces de main d'adulte
  - un tube de 30g = 60 unités phalangettes
- « L'unité phalangette correspond à la quantité de crème déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte »

## **Unité phalangette**



Area of skin to be treated (adults)	Approximate size (in adult hands)	dose (adults)
A hand and fingers (front and back)	2	1
A foot (all over)	4	2
Front of chest and abdomen	14	7
Back and buttocks	14	7
Face and neck	5	2.5
An entire arm and hand	8	4
An entire leg and foot	16	8

- > Evaluer le nombre de tubes entre les consultations (sur-ou sous-consommation)
- Ordonnance précise et expliquée (zones à traiter et à ne pas traiter)
- > Application sur peau humide, le soir (ou le matin) en pratique au moment le plus facile
- Respect des contre-indications
  - Dermatoses infectieuses bactériennes virales (herpès, zona), fongiques, parasitaires
  - Acné, rosacée
  - Dermatoses ulcérées (difficultés de cicatrisation)
  - Nourrisson pour les dermocorticoïdes de classe I
  - Erythème fessier du nourrisson