

BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

ISSN : 1169 - 8772

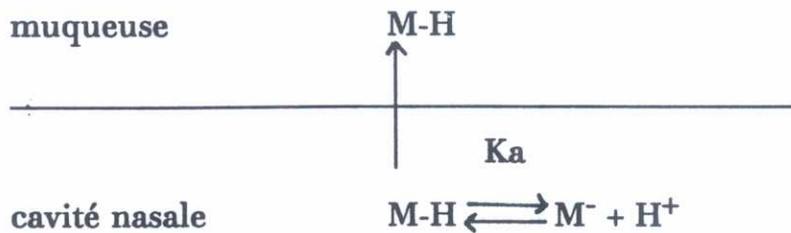
N° 48 - MAI - JUIN 93

VOIE INTRANASALE : VOIE D'ADMINISTRATION D'AVENIR ?

A côté d'une recherche constante de nouveaux principes actifs, on assiste à une optimisation toujours plus poussée de l'utilisation des molécules connues et déjà prescrites. Cela passe par la mise au point continuelle de nouvelles formes galéniques (comprimé osmotique...) mais aussi par une diversification des voies d'administration. C'est ainsi que les principes actifs utilisés par voie transdermique sont de plus en plus nombreux (trinitrine, oestradiol, nicotine, fentanyl...). La voie intranasale présente-t-elle quant à elle, quelque intérêt ?

Quels sont d'abord les caractéristiques de la muqueuse nasale et les caractères physicochimiques d'une molécule bien adaptée à cette voie d'administration ? La muqueuse nasale est très vascularisée mais elle présente une surface d'absorption réduite. La phase d'adsorption sous forme de couche unimoléculaire, préalable à l'absorption, sera ainsi une phase limitante. Il sera ainsi intéressant que la molécule présente un rapport puissance thérapeutique par unité de volume élevé (cas du sulfentanil par exemple). D'autres propriétés peuvent faciliter l'absorption intranasale : des molécules de poids moléculaire inférieur ou aux alentours de 1000 daltons comme le LH-RH, l'oxytocine seront absorbées sans nécessiter l'addition dans la formulation de surfactant souvent irritant, contrairement à des molécules plus volumineuses comme le glucagon, l'insuline. En fait, l'absorption intranasale semble être très souvent inversement proportionnelle au poids moléculaire de la molécule. Il faut noter une possible complexation avec des immunoglobulines entraînant une augmentation désavantageuse de ce facteur. Le pKa est aussi à considérer. Cette constante caractéristique de toute molécule acido-basique est directement reliée à la constante d'acidité (Ka). Cette dernière représente l'équilibre régnant entre les formes protonée et non protonée. En fonction du pH de "l'environnement médicamenteux", la proportion de forme non ionisée sera ainsi plus ou moins importante. Or, le principe actif est absorbé majoritairement sous cette forme (voir figure 1). On ne peut cependant que très peu jouer sur le pH du médicament administré puisqu'il est nécessaire de maintenir le pH au niveau de la cavité nasale dans une fourchette de 6,4 à 9. C'est une condition indispensable en effet pour conserver des mouvements ciliaires normaux.

figure 1 : influence du Ka sur l'absorption



Grâce à la galénique, on peut cependant rendre plus performante l'administration intranasale. C'est ainsi que la forme goutte s'est montrée, au cours d'une étude, préférable au spray car réalisant un meilleur tapissage de la cavité. Le spray apporte néanmoins une certaine facilité d'utilisation, la forme goutte nécessitant l'utilisation d'une pipette de type rhinyle pour la mesure du volume administré. On peut augmenter le temps de contact avec la muqueuse en jouant sur la viscosité de la solution par ajout d'épaississant comme la méthylcellulose. Il est nécessaire enfin d'utiliser des solutions très concentrées car la partie non absorbée sera avalée et suivra un devenir de forme orale.

La voie intranasale présente à première vue d'indéniables avantages : en "court-circuitant" en effet le tube digestif, elle évite, entre autres, la dégradation enzymatique digestive des molécules de nature peptidique, le premier passage hépatique. Elle représente une alternative avantageuse à la voie parentérale tant pour le confort du malade que d'un point de vue économique. Certaines molécules sont déjà utilisées par voie nasale. En France, à part la dihydroergotamine, ce ne sont que des peptides neuro-endocriniens ou analogues (cf. tableau). Quelques autres composés sont disponibles pour cette voie dans certains pays étrangers, comme par exemple la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose.

Exemples de médicaments utilisés par voie intranasale en France

	SPECIALITE	INDICATION
DIHYDROERGOTAMINE	Di ergo spray [®]	crise de migraine
BUSERELINE	Suprefact spray [®]	cancer de la prostate
DESMOPRESSINE	Minirin spray [®]	diabète insipide
GLYPRESSINE	Diapid [®]	diabète insipide

Des analogues synthétiques de neurohormones (busereline, desmopressine...) sont administrés par voie intranasale depuis 20 ans environ. Le poids moléculaire peu élevé de ces composés permet une administration sans surfactant. Leur utilisation au long cours est bien tolérée. Ces molécules présentent une activité thérapeutique satisfaisante malgré des taux sanguins obtenus assez faibles. Une dégradation enzymatique à la surface de la muqueuse et/ou lors du passage de la membrane n'est pas exclue. Cependant, la densité de ces enzymes est moins importante qu'au niveau du tractus gastro-intestinal. Des études portant sur d'autres peptides neuro-endocriniens ou sur des indications particulières ont également été entreprises : octréotide dans l'acromégalie, desmopressine dans l'hémophilie légère de type A, agoniste de la LH-RH combiné à un progestatif oral comme contraceptif... L'administration intranasale semble prometteuse pour tous ces composés.

D'autres molécules de nature peptidique ont été essayées par voie intranasale, en particulier l'insuline. Cependant, le haut poids moléculaire de celle-ci nécessite l'emploi de surfactant (le glucocholate de sodium par exemple) et/ou sa dissolution en solution acide. Le rôle du surfactant n'est pas bien connu. Il pourrait augmenter la perméabilité de la muqueuse par altération de cette dernière. Cependant, l'efficacité de la dose administrée n'excède pas 30 % de celle obtenue par voie intraveineuse. Le rôle agressif sur la muqueuse rend impossible l'emploi de cette voie de façon quotidienne sur une durée supérieure à trois mois. Le spray d'insuline peut avoir un intérêt chez les diabétiques de type II, chez qui l'insuline n'est pas employée de façon aussi systématique. On a montré en particulier, une bonne efficacité dans la prévention du pic glycémique post-prandial. Il peut aussi être intéressant de l'utiliser de façon ponctuelle en complément des injections sous-cutanées. La difficulté parfois d'obtenir l'absorption d'une dose très précise par voie intranasale peut également être un sérieux handicap dans le cas de l'insuline.

L'exemple des toxicomanes utilisant depuis très longtemps cette voie d'administration ne serait-il pas à l'origine des études menées sur les analgésiques centraux ? Au cours d'un essai, une dose de 20 mg de morphine a été administrée par voie intranasale et parallèlement par voie orale. On obtient des concentrations plasmatiques identiques à l'équilibre par ces deux voies d'administration. Cependant, la résorption nasale est plus rapide que par voie orale. De plus, l'activité pharmacologique semble supérieure dès la première administration par voie intranasale.

Une indication particulière de cette classe thérapeutique a été bien étudiée dans le cadre d'une administration intranasale : la prémédication anesthésique, surtout en pédiatrie. Un des avantages présentés alors dans cette situation est évident : éviter une injection parfois traumatisante avant une intervention. Le midazolam (Hypnovel[®]) et le sufentanil (Sufenta[®]) ont ainsi été essayés. Une dose de 1,5 à 3 µg/kg de sufentanil ou 0,2 mg/kg de midazolam provoquent une anxiolyse, une sédation dès la dixième minute après administration et donc entre autres une séparation plus facile des parents. La durée d'action est courte (demi-vie égale à deux heures). Il est recommandé d'utiliser une faible posologie, en particulier pour le sufentanil : l'administration de trop fortes doses risque d'entraîner des effets secondaires de type opiacés : hypoxémie, détresse respiratoire... De plus, il serait souhaitable de vérifier qu'aucune interaction n'existe entre ces composés et d'éventuels agents anesthésiques inhalés.

La majorité des principes actifs administrés ou faisant l'objet d'études pour une administration intranasale ont un tropisme neurotrope (on se demande à ce propos si l'action antalgique de la calcitonine ne serait pas dépendante des enképhalines). Cela peut renforcer la théorie du système porte naso-rachidien acheminant directement le médicament au niveau central. On peut aussi se demander si une fraction de la dose administrée ne serait pas absorbée directement à travers la lame criblée de l'éthmoïde au niveau du liquide céphalo-rachidien.

Les contre-indications à l'utilisation de la voie intranasale sont essentiellement les pathologies affectant les fonctions muco-ciliaires comme par exemple le syndrome de Sjögren ou la mucoviscidose. L'absorption du médicament se trouve ralentie par l'existence de polypes concentrant la substance. La tolérance quant à elle, semble très influencée par la formulation (présence ou non de surfactant comme nous l'avons vu par exemple). La desmopressine est très bien supportée lors d'administration au long cours. Un simple écoulement nasal en début de traitement a été relevé. Il semblerait que l'on ne puisse pas tirer de règle générale : la tolérance de chaque médicament est à évaluer individuellement. De plus, certains facteurs propres au patient peuvent également interférer : sensibilité particulière de la muqueuse... D'ailleurs, même au niveau du choix de la posologie, une adaptation individuelle devra être entreprise, des facteurs comme le taux d'humidité au niveau de la cavité nasale pouvant influencer l'absorption du médicament. Enfin, l'influence d'une rhinite sur l'efficacité de l'administration d'un agoniste de la LH-RH, la bussereline a été étudiée. Il semblerait qu'une simple rhinite sans congestion ne contre indique pas cette voie d'administration ou ne nécessite pas une adaptation posologique.

La voie intranasale ne semble convenir qu'à un nombre restreint de médicaments : les caractères physicochimiques de la molécule administrée jouent un rôle primordial. De plus, cette voie d'administration semble particulièrement adaptée aux substances neurotrope. D'autres progrès galéniques seront sûrement réalisables pour rendre plus efficace l'absorption intranasale (mise au point de surfactant mieux toléré, emploi de systèmes colloïdaux muco-adhésifs de type nanoparticules ou d'hydrogels à base d'acide polyacrylique par exemple), bien que l'anatomie et les fonctions du nez ne pourront certainement pas rendre possible l'emploi de forme galénique de type patch par exemple ... !

Sylvie MORICE
Interne en pharmacie

avec la collaboration de Madame le Professeur TREUPEL
Pharmacie Galénique - Faculté de Pharmacie - Université RENNES

COMITE DE REDACTION :

- Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Sylvie MORICE, Béatrice MARIE DIT DINARD, Jean BEUCHARD
Centre Régional d'Information du Médicament.

- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Christine SOUHAITE : Centre Régional de Pharmacovigilance.