

Les médicaments administrés par voie nasale

M. MOLIMARD¹, N. MOORE¹, Ch. ADVENIER²

RÉSUMÉ

La voie nasale est utilisée pour l'administration de nombreuses médications. Elle permet pour les traitements locaux d'obtenir des concentrations au site d'action élevées avec des concentrations systémiques faibles. Les effets secondaires sont alors essentiellement locaux à type d'éternuements d'irritation, de sécheresse, de rebond à l'arrêt ou d'épistaxis. Des effets généraux peuvent tout de même survenir et être à l'origine d'effets secondaires importants. Les indications de ces traitements sont essentiellement les rhinites vasomotrices et allergiques. L'utilisation des antibiotiques locaux dans le traitement des rhinosinusites mucopurulentes est plus discutée. La voie nasale permet d'administrer également des médicaments à visée systémique en évitant leur dégradation par les enzymes digestifs ou lors du premier passage hépatique. Les variations de résorption par la muqueuse nasale limitent l'usage de cette voie d'absorption.

MOTS-CLÉS: Voie nasale. – Rhinite. – Antihistaminique. – Voie locale. – Corticoïde. – Cromone.

Le traitement local des manifestations nasales fait largement appel à diverses médications telles que les cromones, corticoïdes, antihistaminiques, vasoconstricteurs et anti-infectieux. L'utilisation de cette voie d'administration est destinée à éviter les effets systémiques tout en assurant des concen-

SUMMARY

Intranasal drug administration. – The nasal route is used for administration of many medicinal products, as it allows topical treatments to reach high concentrations at the site of action with low systemic concentrations. Adverse effects are therefore essentially local, such as irritative sneezing, dryness, rebound on discontinuation or epistaxis. However, systemic effects can occur and may be responsible for serious adverse effects. The indications for these treatments are essentially allergic and vasomotor rhinitis. The use of topical antibiotics in the treatment of mucopurulent rhinosinusitis remains controversial. The nasal route also allows the administration of systemic drugs by avoiding their degradation by gastrointestinal enzymes or the first-pass effect. Variations of absorption by the nasal mucosa limit the use of this route of administration.

KEY-WORDS: Nasal route. – Rhinitis. – Histamine blockers. – Corticosteroids. – Cromoly. – Topical route.

trations satisfaisantes au site d'action, mais elle pose parfois des difficultés liées à une de durée d'action brève (cromoglycate), à l'apparition de glaucome ou de cataracte avec les corticoïdes, à des effets systémiques ou à un phénomène de rebond avec les vasoconstricteurs ou plus géné-

1. Département de Pharmacologie, CHU Pellegrin-Carreire, 33076 BORDEAUX Cedex.

2. Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine Paris-Ouest, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 PARIS.

Tirés à part: Dr M. Molimard, adresse ci-dessus.

E-mail: Mathieu.Molimard@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Reçu le 31 juillet 1998.

ralement de tolérance locale pour tous les produits. Malgré une utilisation large, la littérature sur l'utilisation de la voie nasale est relativement limitée et l'utilisation de nombreuses médications repose sur une démarche empirique.

LES OBJECTIFS D'UN TRAITEMENT LOCAL ET LES EXIGENCES À ATTENDRE D'UN MÉDICAMENT À ACTION LOCALE

Le but d'un traitement local est double :

- exercer une action rapide et si possible prolongée. On espère ainsi qu'en évitant les différentes étapes de la résorption digestive et du passage hépatique, l'action d'une substance déposée localement apparaîtra plus rapidement. Ce concept peut être envisagé dans le cas des antihistaminiques, mais il ne peut être généralisé (corticoïdes). Il est important aussi d'avoir une action prolongée dans le but d'éviter la multiplication des administrations et donc d'améliorer la compliance et le confort du patient. Cette action prolongée repose sur une fixation réceptorielle et/ou tissulaire accrue du fait par exemple de la lipophilie des molécules ou sur la forme galénique s'opposant à l'élimination du principe actif du site d'action (forme gel) ;

- éviter les effets systémiques. Cette obligation est particulièrement illustrée par l'emploi des corticoïdes à action locale. L'absence d'effets systémiques repose sur un passage faible et/ou très lent pour permettre la dégradation progressive du médicament dans la circulation. Dans le cas des corticoïdes, on a mis au point des molécules qui sont dégradées et inactivées au niveau hépatique dès leur premier passage, et ceci qu'elles soient absorbées au niveau local ou au niveau du tube digestif pour ce qui est de la fraction déglutée.

L'absence de résorption locale, oculaire ou nasale est un objectif difficile à atteindre dans la mesure où ces muqueuses sont très perméables. On connaît par exemple le passage systémique des β -bloquants administrés sous forme de collyre (problèmes chez l'asthmatique), on sait aussi que l'administration systémique de certains médicaments utilise précisément la voie nasale.

Enfin, si l'administration par voie locale s'impose dans le cas de médicaments non résorbés per os (cromoglycate) ou exerçant des effets systémiques majeurs (corticoïdes, vasoconstricteurs), elle peut se discuter dans le cas des antihistaminiques, dans la mesure où les produits dits de

deuxième génération – ou non sédatifs – sont bien tolérés, exercent un effet prolongé sur 24 h et donnent satisfaction et confort au malade.

LES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE NASALE

Les antihistaminiques

Le rôle prépondérant de l'histamine dans les manifestations allergiques atteignant le nez, tant pour ce qui est des réactions immédiates que des réactions retardées [1] et l'efficacité des antihistaminiques dans le traitement des maladies qui en dépendent, ont conduit à envisager l'utilisation de cette dernière classe médicamenteuse sous forme de médications locales. Comme leur nom l'indique, les antihistaminiques antagonisent la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1. Certains antihistaminiques peuvent avoir des effets latéraux participant à leur activité thérapeutique comme l'inhibition de la libération d'histamine, des effets anticholinergiques, anti-leucotriènes, ou une inhibition de l'expression de molécules d'adhésion avec pour conséquence une diminution de la migration des cellules participant au phénomène inflammatoire.

L'azélastine est le premier antihistaminique proposé par voie nasale. Il a été étudié dans le traitement de rhinites allergiques et comparé à la béclo méthasone par voie nasale [2, 3], à la cétirizine [4] ou à la terfénadine orale [5]. Les résultats mettent en évidence une plus grande rapidité d'action de l'azélastine par rapport aux corticoïdes par voie nasale mais une efficacité peu différente après 15 jours de traitement. Le traitement local par l'azélastine a une efficacité voisine de celle des antihistaminiques H1 non cholinergiques utilisés par voie orale. Les effets indésirables les plus fréquents de l'azélastine administrée par voie nasale sont l'irritation nasale (5 %) et une altération du goût, transitoire le plus souvent (3 %) [6]. Aucune somnolence ou effet anticholinergique n'a été observé comparativement au placebo. Ces effets secondaires sont généralement mineurs et n'ont nécessité l'arrêt du traitement que pour moins de 2 % des patients.

L'efficacité du traitement antihistaminique par administration locale semble bien démontré, d'une part parce que les résultats obtenus sont supérieurs à ceux observés avec le placebo et d'autre part, parce qu'ils sont comparables à ceux obtenus avec le cromoglycate utilisé localement ou les antihistaminiques administrés per os.

Les anticholinergiques

La stimulation du parasymphatique et la libération d'acétylcholine qui en résulte induisent une obstruction nasale par vasodilatation et accroissement des sécrétions glandulaires. Les anticholinergiques s'opposent à ces effets, mais ne réduisent pas la stimulation des terminaisons nerveuses sensibles et n'ont donc pas d'effet sur le prurit nasal et les éternuements. Ils sont donc indiqués pour le traitement symptomatique de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites vasomotrices non infectées et seulement comme traitement d'appoint dans les rhinites allergiques.

Le bromure d'ipratropium est le seul anticholinergique commercialisé en solution nasale. Grâce à sa structure d'ammonium quaternaire, moins de 10 % de la dose est résorbée par la muqueuse nasale et il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Aux doses recommandées, la solution nasale de bromure d'ipratropium ne produit pas d'effets systémiques. Son efficacité sur la rhinorrhée est rapide et il n'existe pas de tolérance à long terme ni d'effet rebond comme observé avec les vasoconstricteurs. Les effets secondaires sont rares et essentiellement locaux (sécheresse du nez, irritation, épistaxis) [7].

Les vasoconstricteurs

Les vasoconstricteurs sympathomimétiques peuvent être des agonistes α directs (phényléphrine, phénylpropanolamine...) ou en partie indirects en libérant de la noradrénaline des terminaisons sympathiques (éphédrine). Ils exercent leur effet sur les vaisseaux de capacitance responsables du gonflement de la muqueuse nasale. La stimulation des récepteurs α_1 voire dans une moindre mesure des récepteurs α_2 de ces vaisseaux induit une vasoconstriction réduisant la turgescence vasculaire, le flux sanguin, l'extravasation et donc l'œdème muqueux.

L'effet des vasoconstricteurs locaux apparaît rapidement (habituellement en 5 à 10 minutes) et persiste selon les produits entre 1 et 8 heures. Ils sont très efficaces à court terme sur l'obstruction nasale, mais ne modifient pas les autres symptômes de la rhinite que sont la rhinorrhée, les éternuements et le prurit nasal. Ils sont donc indiqués en traitement symptomatique des états congestifs du rhinopharynx. La limite à leur utilisation prolongée tient à leurs effets secondaires locaux (sécheresse, irritation, ulcération et surtout rebond à l'arrêt) ou à leurs effets systémiques (céphalées, palpitations, accès hypertensifs, sudation...). Ils sont contre-indiqués chez les enfants

de moins de 7 ans, chez les patients traités par IMAO ou porteurs d'un glaucome par fermeture l'angle irido-cornéen.

Antibiotiques

Malgré leur large utilisation, le bénéfice des antibiotiques administrés par voie locale nasale est très discuté. En curatif dans les rhinosinusites purulentes, l'adjonction d'un antibiotique n'apporte rien de plus qu'un traitement symptomatique anti-inflammatoire et vasoconstricteur [8]. L'utilisation d'antibiotiques par voie nasale a été longuement discutée dans l'éradication du portage chronique des staphylocoques dorés [9, 10]. Cependant, certains antibiotiques comme la mupirocine en pommade ont montré leur utilité dans cette indication [11].

Les cromones

Les cromones sont classées comme antiallergiques dans la mesure où elles sont proposées comme inhibant la dégranulation des mastocytes. Elles n'inhibent cependant pas la fixation des IgE sur les mastocytes ni l'interaction spécifique des IgE avec les allergènes. Ces produits sont dépourvus d'activité antihistaminique, anticholinergique, antileucotriène, antibradykinine, antisérotonine, adrénergique ou corticoïde. Les cromones pourraient avoir une activité stabilisante sur les fibres sensibles à l'origine de la sensation de prurit. Après administration nasale, leur action est purement locale dans la mesure où moins de 7 % de la dose déposée est résorbée et que cette fraction a demi-vie plasmatique de 1 à 2 heures. La fraction déglutée n'est pas ou peu absorbée et est éliminée dans les fèces.

L'efficacité clinique des cromones porte plus sur la rhinorrhée, le prurit et les éternuements que sur l'obstruction nasale proprement dite. L'effet du traitement apparaît généralement en moins d'une semaine. La fréquence des prises – 5 à 6 fois par jour – pose des problèmes de compliance, mais cette fréquence d'administration pourrait être réduite dès que l'amélioration clinique apparaît.

Les effets secondaires des cromones sont essentiellement locaux à type d'irritation généralement transitoire. Il n'a pas été rapporté de tachyphylaxie de l'effet ni d'effet rebond à l'arrêt.

Les corticoïdes

L'introduction en 1973 de la corticothérapie intra-nasale a été une avancée significative dans le

traitement des rhinites allergiques. Lorsqu'ils sont appliqués directement dans le nez, les corticoïdes exercent une activité anti-inflammatoire puissante et localisée. Leur efficacité est comparable dans cette indication à celle des corticoïdes administrés par voie générale mais avec beaucoup moins d'effets secondaires. Le mécanisme de leur action est mieux connu. A l'échelon subcellulaire, les glucocorticoïdes traversent rapidement la membrane cellulaire par diffusion passive. Dans le cytoplasme, ils se lient aux récepteurs des corticoïdes intracellulaires, mais inactifs car protégés par une «heat shock protein» (molécule chaperonne). Lors de la liaison, le complexe corticoïde récepteur subit une transformation conformationnelle permettant son activation par la perte de la molécule chaperonne. Ceci permet la pénétration du complexe corticoïde récepteur dans le noyau de la cellule, sa fixation à une séquence d'ADN spécifique appelée élément de réponse aux glucocorticoïdes (GRE) (qui peut être présent en de multiples exemplaires) afin de réguler la transcription de nombreux gènes. Les corticoïdes vont ainsi induire la transcription de nombreux gènes en ARNm codant pour des protéines comme la lipocortine (ayant une activité inhibitrice de la phospholipase A2), les récepteurs β_2 , l'endopeptidase neutre, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des endonucléases... Inversement, les corticoïdes peuvent aussi inhiber l'expression de gènes codant notamment pour les cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, TNF- α , Interféron- γ ...), le récepteur à l'IL-2, les récepteurs NK1, la NO synthase inducible, les endothélines, la phospholipase A2 [12]. L'inhibition de la transcription de ces gènes, et notamment celle des cytokines, est probablement l'un des effets les plus importants des stéroïdes. De plus le complexe stéroïde récepteur se fixe également sur le facteur de transcription AP-1 qui est activé par certaines cytokines pro-inflammatoires. Cette fixation empêche la transcription des gènes induite par l'AP-1. Ainsi les corticoïdes inhibent-ils les cytokines à deux niveaux, d'une part en inhibant leur synthèse et d'autre part en les empêchant d'agir.

La nécessité de transcription participe au délai entre l'administration et l'observation d'un effet clinique. Les corticoïdes interviennent grâce à leur mécanisme d'action à plusieurs niveaux de l'inflammation. Ils induisent une vasoconstriction, diminuent la perméabilité microvasculaire et donc luttent contre l'œdème source d'obstruction nasale. Ils diminuent la réponse glandulaire à une stimulation cholinergique, interfèrent avec le métabolisme de l'acide arachidonique et réduisent la formation et la libération de médiateurs de

l'inflammation. Ils diminuent la production de cytokines par les lymphocytes TH2 et l'afflux d'éosinophiles et de basophiles vers l'épithélium nasal. Ainsi les corticoïdes peuvent-ils inhiber la réponse inflammatoire, que l'agent promoteur soit mécanique, allergique ou infectieux. Certaines propriétés des corticoïdes destinés à être administrés par voie nasale participent à leur activité et à leur capacité à réduire les effets systémiques: ils ont une puissante activité anti-inflammatoire locale, ce qui est à l'origine d'une réduction de dose, et ont un premier passage hépatique important avec des métabolites inactifs. Il faut toutefois garder à l'esprit que, du fait de la richesse de la vascularisation nasale, leur passage systémique est principalement local ce qui n'exclut pas leur dégradation et leur élimination ultérieure par le foie.

La relative lenteur d'apparition de leur effet peut être une barrière pour la compliance des patients et l'acceptation par les médecins. Si l'effet apparaît dans les 24 heures après la première dose pour quelques patients, l'effet maximal peut n'être atteint qu'au bout de deux semaines [13, 14]. A la différence des antihistaminiques qui n'agissent que sur un des mécanismes de la rhinite, les corticoïdes agissent à plusieurs niveaux. Ainsi leur efficacité à moyen terme est-elle supérieure à celle des antihistaminiques et cromones [3, 15]. Leur efficacité dans la rhinite per annuelle, qu'elle soit allergique ou non, porte aussi bien sur le prurit, les éternuements, la rhinorrhée, que sur la sensation d'obstruction nasale. Leur utilisation nécessite deux prises par jour mais pour les nouvelles spécialités à base de triamcinolone, de mométasone ou de fluticasone une seule prise par jour suffit du fait de modifications galéniques ou de la longue rétention réceptorielle des molécules. Cette réduction du nombre de prise est un facteur d'amélioration de la compliance [16].

L'utilisation prolongée des spécialités à base de corticoïdes destinées à une utilisation par nasale n'a pas été jusqu'ici associée à des effets systémiques aux doses recommandées. Seuls des effets secondaires locaux à type d'irritation, d'éternuement, d'épistaxis, et d'ulcérations ont été occasionnellement observés. Ces effets sont plus marqués avec les aérosols pressurisés qu'avec les pompes mécaniques. L'apparition de glaucome et de cataracte avec les corticoïdes à visée bronchique n'a pas été démontrée jusqu'à présent avec les corticoïdes administrés dans le nez [17]. Aucun cas de candidose n'a été rapporté contrairement avec ce qui est observé avec les corticoïdes inhalés par voie buccale.

LA VOIE NASALE POUR L'ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS À VISÉE SYSTÉMIQUE

De nombreux médicaments à visée systémique ont été proposés pour une administration par voie nasale. L'utilisation de cette voie permet en outre d'administrer des petits peptides qui seraient autrement dégradés par les enzymes protéolytiques digestifs. Elle permet par les caractéristiques de sa vascularisation d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Des sprays d'insuline, d'hormone de croissance, d'antimigraux, de LHRH, de nicotine ont été étudiés pour être administrés par voie nasale. A la différence de la nicotine facilement résorbée par voie nasale les peptides ne sont spontanément que faiblement résorbés. Lorsqu'ils sont associés à des agents tensioactifs la résorption de ces peptides devient possible et leur pic plasmatique est précoce. La résorption par cette voie d'administration est cependant susceptible de variabilité importante aussi bien interindividuelle qu'intra individuelle lors d'épisodes de rhinite. De plus, l'utilisation d'agents tensioactifs est à l'origine d'effets secon-

naires locaux comme la rhinorrhée, l'irritation, la congestion nasale [18].

CONCLUSION

La voie nasale est utilisée largement pour le traitement local, mais n'est pas dépourvue d'effets secondaires locaux ou liés au passage systémique. Si cette voie est indiscutable pour l'administration locale de corticoïdes, cromones ou de vasoconstricteurs, on peut toutefois se poser la question de la place réelle des indications des antihistaminiques administrés localement dans la mesure où les antihistaminiques de nouvelle génération administrés per os semblent bien tolérés, mis à part les cas exceptionnels d'effets indésirables cardiaques observés avec la terféndine (retirée du marché) ou l'astémizole [19]. La réponse est probablement individuelle dans le choix du patient.

La voie nasale peut également être utilisée pour une administration systémique mais intervient alors des variations de résorption en limitant l'usage.

RÉFÉRENCES

1. Naclerio R.M., Togias A.G. – The nasal allergic reaction : observations on the role of histamine. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21 (suppl 2), 13-19.
2. Davies R.J., Lund V.J., Harten-Ash V.J. – The effect of intranasal azelastine and beclomethasone on the symptoms and signs of nasal allergy in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology*, 1993, 31, 159-164.
3. Newson-Smith G., Powell M., Baehre M., Garnham S.P., Mac Mahon M.T. – A placebo controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 1997, 254, 236-241.
4. Charpin D., Godard P., Garay R.P., Baehre M., Herman D., Michel F.B. – A multicenter clinical study of the efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a comparison with oral cetirizine. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 1995, 252, 455-458.
5. Gastpar H., Nolte D., Aurich R., Brendt P., Enzmann H., Giesemann G., Kunkel G., Petzold U., Renz W., Schata M. *et al.* – Comparative efficacy of azelastine nasal spray and terfenadine in seasonal and perennial rhinitis. *Allergy*, 1994, 49, 152-158.
6. Mc Tavish D., Sorkin E.M. – Azelastine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*, 1989, 38, 778-800.
7. Wood C.C., Fireman P., Grossman J., Wecker M., Mac Gregor T. – Product characteristics and pharmacokinetics of intranasal ipratropium bromide. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 1111-1116.
8. Sykes D.A., Wilson R., Chan K.L., Mackay I.S., Cole P.J. – Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet*, 1986, 2, 359-360.
9. Bryan C.S., Wilson R.S., Meade P., Sill L.G. – Topical antibiotic ointments for staphylococcal nasal carriers: survey of current practices and comparison of bacitracin and vancomycin ointments. *Infect. Control.*, 1980, 1, 153-156.
10. Yu V.L., Goetz A., Wagener M., Smith P.B., Rihs J.D., Hanchett J., Zuravleff J.J. – Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 91-96.
11. Bertino J.S. Jr. – Intranasal mupirocin for outbreaks of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1997, 54, 2185-2191.
12. Taylor I.K., Shaw R.J. – The mechanism of action of corticoids in asthma. *Respir. Med.*, 1993, 87, 261-277.
13. Selner J.C., Weber R.W., Richmond G.W., Stricker W.E., Norton J.D. – Onset of action of aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.*, 1995, 17, 1099-1109.
14. Hebert J.R., Nalop K., Lutsky B.N. – Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy*, 1996, 51, 569-576.
15. Welsh P.W., Stricker W.E., Chu C.P., Naessens J.M., Reese M.E., Reed C.E., Marcoux J.P. – Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin. Proc.*, 1987, 62, 125-134.
16. Cramer J.A., Mattson R.H., Prevey M.L., Scheyer R.D., Ouellette V.L. – How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989, 261, 3273-3277.
17. Cumming R.G., Mitchell P., Leeder S.R. – Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 8-14.
18. Mallet J.P., Diot P., Lemarié E. – Voie inhalée pour l'administration de médicaments à visée systémique. *Rev. Mal. Respir.*, 1997, 14, 257-267.
19. Honig P.K., Woosley R.L., Zamani K., Conner D.P., Cantilena L.R. Jr. – Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 52, 231-238.