

Systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS). Risques cutanés

D.TENNSTEDT, J.M. LACHAPELLE

RÉSUMÉ

L'arrivée sur le marché des TTS (Systèmes Thérapeutiques Transdermiques) a permis de révolutionner la thérapeutique en permettant de délivrer une substance active à un système bien précis afin d'obtenir un taux plasmatique constant de cette substance active. Bien que des avantages considérables soient liés à l'emploi des TTS, la survenue de problèmes cutanés spécifiques à cette nouvelle forme galénique est possible. Les dermatites d'irritation sont fréquentes et relativement bien contrôlées grâce à des changements des sites d'application. Les réactions immunologiques (dermatites de contact allergiques) sont très rares mais souvent très redoutables à contrôler. Elles imposent une mise au point, un test épicutané afin de déterminer avec certitude l'allergène responsable qui peut être, soit la molécule active en tant que telle, soit un composant du système lui-même.

MOTS-CLÉS: Dermate de contact allergique – Dermate d'irritation – Système thérapeutique transdermique.

L'idée d'appliquer un principe actif sur la peau dans le but de produire un effet systémique est loin d'être nouvelle. C'est ainsi que l'application épicutanée de nitroglycérine en onguent a été recommandée pour traiter et prévenir l'angor. Cependant, l'arrivée sur le marché des véritables TTS (Systèmes Thérapeutiques Transdermiques) a permis (et permettra certainement dans l'ave-

SUMMARY

Cutaneous adverse effects of transdermal therapeutic systems. – Transdermal therapeutic systems (TTS) continuously deliver an active substance so as to provide constant plasma concentrations. Although TTSs have added enormously to the treatment of many conditions, they can cause adverse cutaneous effects. Irritant contact dermatitis is common but can be easily controlled by rotating the application sites. Allergic contact dermatitis, in contrast, is extremely rare but very difficult to control. Skin tests should be done to determine the offending allergen, which can be either the active substance itself or one of the TTS constituents.

KEY-WORDS: Allergic contact dermatitis – Irritant contact dermatitis – Transdermal therapeutic system.

nir) de révolutionner la thérapeutique en mettant au point une nouvelle forme galénique très intéressante. Le TTS vise à délivrer une substance active à un rythme déterminé afin d'obtenir une stabilité pratiquement constante du taux plasmatique de la substance active. Les TTS sont donc particulièrement intéressants pour administrer des substances dont la demi-vie est courte.

Unité de Dermato-allergologie et de Dermato-immunologie, Laboratoire de Dermatologie Professionnelle et de l'Environnement, Université Catholique de Louvain, 30, Clos Chapelle-aux-Champs, UCL 3033, B - 1200 BRUXELLES (Belgique).

Tirés à part: Dr D. Tennstedt, adresse ci-dessus.

TENNSTEDT D., LACHAPELLE J.M. – Systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS). Risques cutanés. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 379-384.

Les principales substances actives disponibles sous cette forme sont à l'heure actuelle :

- la nitroglycérine,
- la scopolamine,
- la clonidine,
- l'estradiol,
- la nicotine.

Par ailleurs l'iontophorèse représente une alternative pour faire pénétrer les substances actives à travers le tégument.

De nombreuses autres substances sont à l'heure actuelle (ou ont été récemment) commercialisées (essentiellement aux États-Unis) :

- | | | |
|-------------------|-----------------|--------------------|
| - Isosorbide | - Frandol Tape™ | antiangoreux |
| - Fentanyl | - Duragesic™ | analgésique opiacé |
| - Diphenhydramine | - Zenol™ | antihistaminique |
| - Flurbiprofen | - Zepolas™ | anti-inflammatoire |
| - Indométhacine | - Indomethin™ | anti-inflammatoire |

D'autres substances sont encore à l'essai :

- | | |
|-------------------------|--------------------------------------|
| - Testostérone | hormone stéroïdienne |
| - Timolol | bêtabloquant |
| - Propranolol | bêtabloquant |
| - Salicylate de méthyle | analgésique |
| - Chlorpheniramine | antihistaminique |
| - Physostigmine | cholinergique |
| - Albuterol | bronchodilatateur |
| - Piroxicam | anti-inflammatoire |
| - Bupranolol | antihypertenseur, agent antiglaucome |

Structure des TTS [2, 33]

Le système thérapeutique transdermique se compose de plusieurs couches superposées qui ont chacune un rôle bien défini :

- une feuille protectrice externe qui est imperméable aux divers composants du TTS ainsi qu'à l'eau;
- un réservoir contenant le principe actif sous forme de suspension ou de gel;
- une membrane poreuse ou non poreuse qui contrôle le passage du principe actif vers la peau. Cette membrane n'est pas toujours présente (voir schémas). Elle permet de contrôler le débit du principe actif;
- une couche adhésive présente sur toute la surface du TTS ou seulement sur le pourtour. Cette couche adhésive est facultative dans le cas où le réservoir lui-même a des propriétés adhésives (dérivés acryliques par exemple). Dans certains cas, la couche adhésive contient elle-même une dose de charge permettant un passage quasi immédiat en principe actif avant que celui contenu dans le réservoir n'atteigne la peau.

- une feuille protectrice interne qui est à détacher avant l'application sur la peau et qui donc n'entre jamais en contact avec celle-ci.

Schéma d'un TTS de type réservoir membranaire (membrane poreuse) (fig. 1)

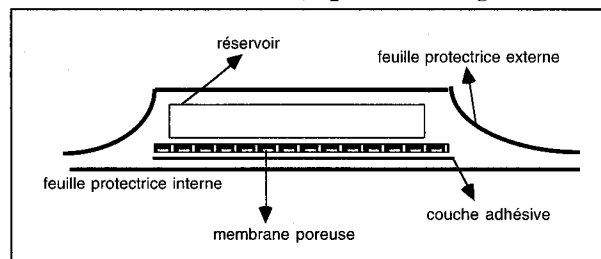


Fig. 1.

Schéma d'un TTS de type réservoir membranaire (membrane non poreuse) (fig. 2)

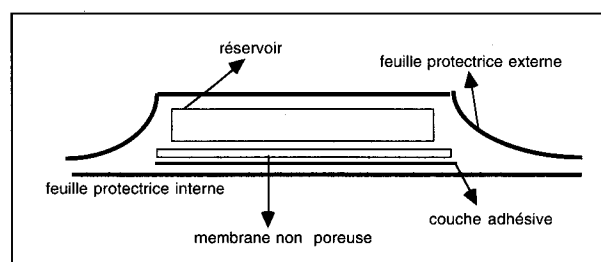


Fig. 2.

Schéma d'un TTS de type matriciel (avec couche adhésive) (fig. 3)

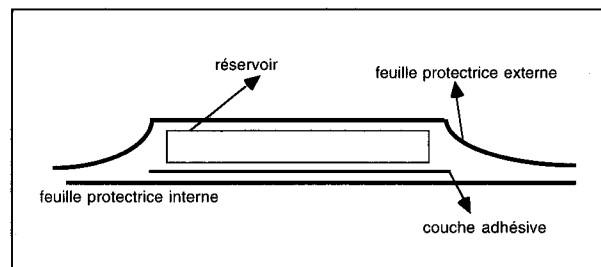


Fig. 3.

Schéma d'un TTS de type matriciel (sans couche adhésive) (fig. 4)

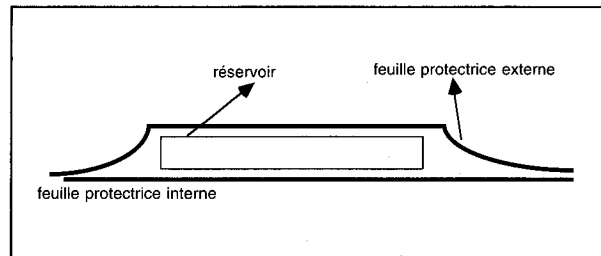


Fig. 4.

En principe, la diffusion du principe actif est nettement plus constante dans les TTS pourvus de membrane de libération (système de type réservoir membranaire) que dans les TTS qui en sont dépourvus (système type matriciel).

Avantages des systèmes TTS

- Fréquence d'administration du principe actif réduite.
- Absence de hauts pics sériques du principe actif et diminution du risque de surdosage.
- Taux sériques constants dans le temps.
- Administration de principe actif possible même en cas de très courte demi-vie.
- Compliance souvent parfaite de la part du patient.
- Absence ou nette diminution d'effets secondaires au niveau du tractus gastro-intestinal.
- Court-circuit du premier passage gastro-intestinal et hépatique.
- Coût moins élevé par rapport aux thérapeutiques par voie parentérale.

Inconvénients des systèmes TTS

- Compliance parfois médiocre (patient oubliant d'enlever le TTS ou de le renouveler).
- Nombre peu élevé de médications disponibles.
- Décollement ou enlèvement par inadvertance du TTS.
- Prix élevé.

Risques cutanés des TTS: réactions non immunologiques [6, 7, 21, 23, 27, 28]

Dermatite d'irritation

Les TTS sont destinés à être utilisés sur la peau pendant 1 à 7 jours et ne devraient pas être appliqués successivement sur les mêmes sites. Parfois une dermatite irritative à bords nets peut s'observer mais celle-ci ne requiert que rarement un traitement. La macération liée à l'application du TTS crée un microclimat idéal favorisant la transpiration, l'accumulation de sueur et parfois la surinfection (bactéries et/ou levures) en raison d'une occlusion des canaux excréteurs des glandes sudoripares (apparition de miliaire rouge et/ou de folliculites).

L'utilisation d'hydrogels préviendrait ce type de complications. Un traitement local préventif à l'aide de chlorhexidine serait recommandé. Le changement systématique du site d'application est impératif. La réaction d'irritation s'étend strictement au territoire d'application.

Érythème passager

Il est lié à l'enlèvement du TTS et ne se voit que chez des patients à peau très sensible. Il est symptomatique et ne requiert aucun traitement.

Brûlure liée à un four à micro-ondes

Risques cutanés des TTS: réactions immunologiques [6, 7, 11, 13, 19, 22]

Ces risques sont bien entendu très différents suivant les divers principes actifs ainsi que suivant les divers types de TTS utilisés. Dans la mise au point d'une réaction possible de nature allergique à un TTS, il est toujours indispensable de tester également le TTS (placebo) correspondant (qui ne contient pas de principe actif)

Clonidine [16, 17, 25]

α -agoniste utilisé dans le traitement de l'hypertension

- Catapress TTS™ (Boehringer Ingelheim)
TTS non disponible en Belgique, non disponible en France.

Alors que les tests prédictifs sur cobaye n'avaient pas montré que la clonidine risquait d'être allergisante, il s'est rapidement avéré qu'il n'en était pas ainsi chez l'homme.

De nombreuses publications font état de réactions allergiques sévères à la clonidine. Cette observation a entraîné son retrait du marché des TTS dans de nombreux pays.

L'incidence de la sensibilisation serait de l'ordre de 50 % !

Classiquement, la durée d'application d'un TTS à la clonidine serait de l'ordre de 7 à 10 jours soit beaucoup plus longtemps que la plupart des autres systèmes transdermiques. Généralement, la réaction cutanée allergique s'observe très rapidement après le début du traitement. Les réactions généralisées peuvent être rencontrées. Même en cas de sensibilisation, la clonidine peut encore être utilisée *per os* sans risque de « flare up ». Les autres composants du TTS seraient exceptionnellement sensibilisants (poliisobutylène en particulier).

La clonidine se teste à 9 % dans la vaseline.

Nitroglycérine

[8, 14, 18, 20, 24, 30, 31, 34, 35, 36, 39]

Dérivé nitré vasodilatateur utilisé dans la prévention et le traitement de l'angine de poitrine.

- Nitriderm TTS™ 5-10-15 mg/24 heures (Ciba-Geigy) disponible en France;
- Nitroderm TTS™ 5-10-15 mg/24 heures (Ciba-Geigy) disponible en Belgique;
- Cordipatch™ (Thérapiex) disponible en France;
- Diafusor™ 5-10-15 mg/24 heures (Pierre Fabre, Schering Plough) disponible en France et en Belgique;
- Nitrodyll™ 5-10-15 mg/24 heures (Bio Therabel) disponible en Belgique;
- Discronitine™ 5-10 mg/24 heures (3M Pharma) disponible en France;
- Minitran™ 5-10-15 mg/24 heures (3M Pharma) disponible en Belgique;
- Deponit™ 5-10 mg/24 heures (Byk) disponible en Belgique.

La demi-vie de la nitroglycérine n'est que de 3 minutes. Ce fait a grandement stimulé le développement de la mise au point des TTS qui en contiennent.

L'application répétée au même endroit favorise grandement le développement d'une sensibilisation de contact. Les eczémats de contact au TTS contenant de la nitroglycérine existent mais ne semblent pas très fréquents. La généralisation d'un eczéma ainsi qu'une hyperpigmentation résiduelle ne serait pas exceptionnelle.

La prise de nitroglycérine *per os* ne pose en général pas de problèmes chez des patients qui y sont sensibilisés via le TTS.

Sous le TTS à la nitroglycérine, un banal érythème lié à la vasodilatation ne doit pas être confondu avec une réaction allergique de contact.

Les autres composants du TTS sont parfois en cause: colophane du Deponit 10™ par exemple.

La nitroglycérine se teste à 0,02 % dans l'eau.

Scopolamine (ou hyoscine) [15, 37, 40]

Antémétique utilisé surtout dans le mal des transports.

- Scopoderm TTS™ 0,5 mg/72 heures (Ciba-Geigy) était disponible en France.

Contrairement aux autres TTS, la scopolamine est appliquée classiquement dans la région rétro-auriculaire afin d'augmenter l'absorption.

Quelques cas de sensibilisation à la scopolamine ont été rapportés.

Des réactions de nature irritative peuvent également s'observer surtout si la durée maximale d'application de 72 heures, telle qu'elle est recommandée, est dépassée.

Il n'existe pas de réactions croisées avec l'atropine.

La scopolamine se teste à 1 % dans la vaseline ou à 1 % dans l'eau.

Estradiol [1, 4, 5, 9, 26, 29, 32, 38]

Hormone utilisée lors de la ménopause (contre les bouffées de chaleur).

- Dermestril™ 25-50-100 µg/24heures (Sanofi-Winthrop) disponible en Belgique,
- Estraderm TTS™ 25-50-100 µg/24 heures (Ciba-Geigy) disponible en France et en Belgique,
- System TTS™ 50 mg/24 heures (Cilag) disponible en Belgique.

Comme l'estradiol est hépatotoxique, lorsqu'il est absorbé *per os*, la recherche a permis de mettre au point plusieurs TTS.

Sur le plan allergologique, la tolérance de ces TTS est en général excellente mais des phénomènes d'irritation ne sont pas exceptionnels. Le changement d'endroit de mise en place du TTS suffit souvent pour réduire ces phénomènes.

Dans la plupart des cas où un eczéma de contact est observé, il semblerait qu'un composant du système lui-même soit en cause (colle ou hydroxypropylcellulose). L'éthanol présent en tant que promoteur d'absorption de l'estradiol pourrait contribuer à augmenter le phénomène irritatif parfois observé. L'éthanol est lui-même un éventuel allergène. L'estradiol n'est que rarement rapporté comme sensibilisant.

Nicotine [3, 10, 12, 41]

Alcaloïde utilisé dans le but d'aider les patients à arrêter de fumer.

- Nicopatch™ 7-14-24 mg/24 heures (Pierre Fabre) disponible en France;
- Nicotinell TTS™ 7-14-21 mg/24 heures (Ciba-Geigy) disponible en France et en Belgique;
- Nicorette™ 5-10-15 mg/24 heures (Pharmacia-Upjohn) disponible en Belgique;
- Tabazur™ 22 mg/24 heures (Rhône-Poulenc) disponible en France.

La nicotine est une molécule de faible poids moléculaire qui pénètre facilement à travers l'épiderme.

Bien que les réactions irritatives liées aux TTS contenant de la nicotine soit très fréquentes (en raison du pH élevé de la nicotine base), il semble que les eczémas de contact ne soient pas rares puisqu'ils sont rencontrés chez plus de 3 % des patients qui utilisent ce type de TTS.

Ces réactions peuvent être très impressionnantes et disséminées à l'ensemble du tégument.

Il reste selon nous difficile de préciser la responsabilité exacte de la nicotine, d'un autre composant du TTS ou encore d'une combinaison de

ces deux éléments dans le déclenchement de la dermatite de contact. Les atopiques se sensibiliseraient plus aisément.

Les TTS à la nicotine doivent impérativement être changés toutes les 24 heures et ne peuvent en aucun cas être réappliqués au même site. L'éventuelle dermatite d'irritation peut par ailleurs faciliter la survenue de l'eczéma de contact ultérieur. Les méthacrylates contenus dans le TTS à la nicotine peuvent également être sensibilisants.

Les réactions d'urticaire de contact peuvent parfois s'observer de manière transitoire lors de l'enlèvement du TTS mais ne représentent qu'un effet pharmacologique local lié à l'action de la nicotine au niveau de la microvascularisation cutanée.

Les patients sensibilisés à la nicotine tolèrent parfaitement le fait de fumer ou de mâcher des chewing-gums contenant de la nicotine.

La nicotine se teste à 10 % de nicotine base dans l'eau.

RÉFÉRENCES

1. Adams R.M. - Cutaneous Reactions to Estraderm. In: *Current Topics in Contact Dermatitis*, pp. 230-232. Springer Verlag, 1989.
2. Beneza C. - Structure-activity relationships of skin haptens with a closer look at compounds used in transdermal devices. *J. Controlled Release*, 1991, 15, 267-270.
3. Bircher A.J., Howald H., Ruffli Th. - Adverse skin reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis*, 1991, 25, 230-236.
4. Carmichael A.J., Foulds I.S. - Allergic contact dermatitis from oestradiol in oestrogen patches. *Contact Dermatitis*, 1992, 26, 194-195.
5. Corazza M., Virgili A., Mantovani L., La Malfa W. - Propylene glycol allergy from acyclovir cream with cross-reactivity to hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol system? *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 283.
6. Cuny J.F., Labroca L., Mougeolle J.M. - *Risques cutanés des TTS*. Cours du Gerda, 1987.
7. Cuny J.F., Schmutz J.L., Barbaud A., Mougeolle J.M., Weber M., Beurey J. - Risques cutanés des TTS (Transdermal Therapeutic Systems). *Ann. Méd. Nancy Est*, 1990, 29, 27-30.
8. Di Landro A., Valsecchi R., Cainelli T. - Contact Dermatitis from Nitroderm. *Contact Dermatitis*, 1989, 21, 115-116.
9. Ducros B., Bonnin J.P., Navarranne A., Colomb D. - Eczéma de contact à l'éthanol contenu dans une pastille d'oestradiol transdermique (Estraderm TTS 50®). *Nouv. Dermatol.*, 1989, 8, 21-22.
10. Dwyer C.M., Forsyth A. - Allergic contact dermatitis from methacrylates in a nicotine transdermal patch. *Contact Dermatitis*, 1994, 30, 309.
11. Eichelberg D., Stolze P., Block M., Buchkremer G. - Contact allergies induced by TTS-treatment. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1989, 11 (3), 223-225.
12. Färm G. - Contact allergy to nicotine from a nicotine patch. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 214.
13. Fisher A.A. - Dermatitis due to transdermal therapeutic systems. *Cutis*, 1984, 34, 526-531.
14. Fisher R.G., Tyler M. - Severe contact dermatitis due to nitroglycerin patches. *South Med. J.*, 1985, 78, 1523-1524.
15. Gordon D.R., Shupak A., Doweck I. et al. - Allergic contact dermatitis caused by transdermal hyoscine. *Br. Med. J.*, 1989, 298, 1220-1221.
16. Grattan C.E.H., Kennedy C.T.C. - Allergic contact dermatitis to transdermal clonidine. *Contact Dermatitis*, 1985, 19, 225-226.
17. Groth H., Vetter H., Kneusel J. et al. - Allergic skin reactions to transdermal clonidine. *Lancet*, 1983, ii, 850-851.
18. Harari Z., Sommer I., Knobel B. - Multifocal contact dermatitis to nitroderm TTS 5 with extensive postinflammatory hypermelanosis. *Dermatologica*, 1987, 174, 249-252.
19. Harris G., Maibach H. - Allergic contact dermatitis potential of 3 pyridostigmine bromide transdermal drug delivery formulation. *Contact Dermatitis*, 1989, 21, 189-193.
20. Hendricks A.A., Dec W. - Contact dermatitis due to nitroglycerin ointment. *Arch. Dermatol.*, 1979, 115, 853-855.
21. Hogan D.J., Maibach H.I. - Adverse dermatologic reactions to transdermal drug delivery systems. *J. Am. Acad. Derm.*, 1990, 22, 811-814.
22. Holdiness M. - A review of contact dermatitis associated with transdermal therapeutic systems. *Contact Dermatitis*, 1989, 20, 3-9.
23. Hurkmans M., Bodde H.E., Van Driel L.M.J. et al. - Skin irritation caused by transdermal drug delivery systems during long-term (5 days) application. *Br. J. Dermatol.*, 1985, 112, 461-467.
24. Letendre P.W., Barr C., Wilkens K. - Adverse dermatologic reaction to transdermal nitroglycerin Drug Intel. *Clin. Pharm.*, 1984, 18, 69-70.
25. Maibach H.I. - Oral substitution in patients sensitized by transdermal clonidine treatment. *Contact Dermatitis*, 1987, 16, 1-8.
26. McBurney E.L., Noël S.B., Collins J.H. - Contact dermatitis to transdermal estradiol system. *J. Am. Acad. Derm.*, 1989, 20, 508-510.
27. Murray K.B. - Hazards of microwave ovens to transdermal delivery system. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 721.

28. Neiboer C., Bruynzeel D.P., Boorsma D.M. – The effect of the skin with transdermal therapeutic system on Langerhans' cells and the induction of skin irritation. *Arch. Dermatol.*, 1987, 123, 1499-1502.
29. Pecquet C., Pradalier A., Dry J. – Allergic contact dermatitis from ethanol in a transdermal estradiol patch. *Contact Dermatitis*, 1992, 27, 275-276.
30. Rosenfeld A.S., White W.B. – Allergic contact dermatitis secondary to transdermal nitroglycerin. *Am. Heart J.*, 1984, 108, 1061-1062.
31. Sausker W.F., Frederick E.D. – Allergic contact dermatitis secondary to Topical Nitroglycerin. *JAMA*, 1978, 239, 1743-1744.
32. Schwartz B.K., Clendenning W.E. – Allergic contact dermatitis from hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol patch. *Contact Dermatitis*, 1988, 18, 106-107.
33. Ségot-Chicq S., Rieg-Falson F. – Les systèmes transdermiques. *S.T.P. Pharma*, 1987, 3, 319-325.
34. Tennstedt D., Lachapelle J.M. – Allergic contact dermatitis from colophony in a nitroglycerin transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis*, 1990, 23, 254-255.
35. Topaz O., Abraham D. – Severe allergic contact dermatitis secondary to nitroglycerin in a transdermal therapeutic system. *Ann. Allergy*, 1987, 59, 365-366.
36. Torres V., Lopes J.C., Leite L. – Allergic contact dermatitis from nitroglycerin and estradiol transdermal therapeutic systems. *Contact Dermatitis*, 1992, 26, 53-54.
37. Trozak D.J. – Delayed hypersensitivity to scopolamine delivered by a transdermal device. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1985, 13, 247-251.
38. Utain W.H. – Transdermal estradiol overall safety profile. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156, 1335-1338.
39. Vaillant L., Biette S., Machet L., Constans T., Monpère C. – Skin acceptance of transcutaneous nitroglycerin patches: a prospective study of 33 patients. *Contact Dermatitis*, 1990, 23, 142-145.
40. Van Der Willigen A.H., Oranje A.P., Stolz E. *et al.* – Delayed hypersensitivity to scopolamine in transdermal therapeutic systems. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988, 18, 146-147.
41. Vincenzi C., Tosti A., Cirone M., Guarrera M., Cusano F. – Allergic contact dermatitis from transdermal nicotine systems. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 104-105.



Nom, prénom

Adresse

**BULLETIN
DE
COMMANDE**

vous commande _____ exemplaires du numéro 7-8/9-10/1998
de La Semaine des Hôpitaux, consacré à la :

RÉPARTITION DU PERSONNEL MÉDICAL DES HÔPITAUX DE LA RÉGION ILE-DE-FRANCE

Hôpitaux dépendant de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Hôpitaux ne dépendant pas de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Index alphabétique du personnel médical

prix unitaire: **550 F**, port compris

ci-joint un règlement de F, à l'ordre de **La Semaine des Hôpitaux**

chèque bancaire ☐ chèque postal ☐ date : signature :

à retourner à **La Semaine des Hôpitaux – Service Diffusion**

15, rue Saint-Benoît – 75278 PARIS Cedex 06