

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N° 18, Avril 2002
Bip : 8 65 60

SYSTEMES TRANSDERMIQUES (OU PATCHS)

Structure – Utilisation – Aspects pratiques

I. INTRODUCTION

L'apparition des systèmes transdermiques a contribué largement au développement de l'administration par voie **transcutanée**. En effet, ces derniers permettent une **administration systémique**, contrôlée et prolongée de principes actifs mal absorbés par d'autres voies ou subissant une dégradation trop importante lors du premier passage hépatique.

Naturellement, seuls les principes actifs qui sont résorbés par voie cutanée peuvent être utilisés dans ce type de forme galénique.

En 1985 sont apparus les premiers systèmes thérapeutiques qui, maintenus sur la peau par un adhésif, permettent d'administrer un principe actif sur une surface délimitée, en continu pendant plusieurs jours, à une vitesse constante, ce qui assure des concentrations plasmatiques efficaces stables sur la durée d'utilisation.

Ce mode d'administration est intéressant pour toute médication de longue durée nécessitant de faibles taux plasmatiques.

Les systèmes transdermiques actuellement dispensés concernent les traitements de prévention cardiovasculaire (nitroglycérine pour l'angor), de substitution hormonale (estradiol, progestatifs, testostérone), de la douleur (fentanyl, buprénorphine), de sevrage tabagique (nicotine) et d'action anticholinergique (scopolamine).

II. STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

Tous les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'un support externe imperméable, d'un compartiment comprenant le principe actif et un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur amovible à retirer au moment de l'emploi. L'élément de contrôle, généralement de nature polymérique, constitue un frein à la diffusion passive du principe actif vers la peau; en régulant sa vitesse de transfert, il doit contrôler sa résorption cutanée et sanguine.

Selon le positionnement de l'élément de contrôle, on distingue plusieurs types de systèmes transdermiques (figure 1):

- le **type réservoir** associé à une membrane polymère: le réservoir est constitué d'une solution ou d'une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. La vitesse de transfert du principe actif dans la membrane semi-perméable régule sa libération, qui suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire que le principe actif est libéré de façon constante au cours du temps. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée.
- le **type matriciel** constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissous ou dispersé le principe actif associé à un excipient liquide. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes polymères contrôle sa libération qui ne suit généralement pas une cinétique linéaire, sauf si l'on crée un gradient de concentration au sein de la matrice (systèmes multicouches avec concentration différentes en principe actif). Ce type de patch est un système à libération modifiée et c'est la peau elle-même qui est le facteur limitant la pénétration puis la résorption du principe actif.

L'adhésif peut être situé sur le pourtour du système (cas des systèmes réservoirs), il peut aussi recouvrir la totalité de la surface de libération et faire partie intégrante de la matrice; ce dernier cas correspond à des systèmes dits **adhésifs actifs** qui ont l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse le rendant plus confortable pour le patient.

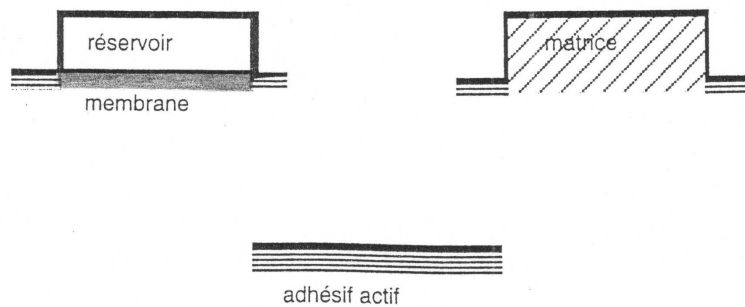


Figure 1: Structure des systèmes transdermiques

La voie transdermique permet d'éviter le passage gastro-intestinal et le métabolisme de premier passage hépatique qui lui est associé. Dans le cas des patchs de type **réservoir**, la quantité de médicament passant dans la circulation est contrôlée par une membrane. La concentration plasmatique est proportionnelle à la dimension du patch. A l'application du premier patch, le taux de principe actif s'élève graduellement pour se stabiliser après 12 à 24 heures: en effet, un "dépôt cutané" de principe actif se forme lentement sous la peau, et c'est de ce dépôt que le principe actif passe dans le sang pour aboutir à son site d'action. L'effet du médicament reste stable après changement de patch, pour autant que le délai mentionné par le fabricant soit respecté. En effet, lorsque l'ancien patch est retiré, le dépôt cutané qu'il a créé assure encore une diffusion continue de principe actif dans le sang, et cela jusqu'à ce qu'un autre dépôt cutané se crée sous le nouveau patch et prenne la relève.

En cas d'**altération de la peau** (blessure ou maladie), la résorption peut être sensiblement augmentée. La fièvre et l'activité sportive peuvent augmenter l'irrigation sanguine de la peau et accroître ainsi le taux de résorption du principe actif. Une augmentation transitoire du taux sérique de principe actif peut parfois en résulter. Il faut par ailleurs éviter un apport exogène de chaleur (bouillotte ou coussin électrique) à l'endroit où est appliqué le patch. Un cas de surdosage au fentanyl (Durogesic® TTS) a ainsi été rapporté.

Des réactions d'**hypersensibilité** à certains constituants des patchs (adhésifs en particulier) sont bien documentées et peuvent survenir fréquemment. Par exemple, les patchs Transtec® provoquent des dermatites de contact lors du retrait chez 17 % des patients, associées dans 14.7 % des cas à un prurit. Par ailleurs, 7.5 % des patients ont présenté un exanthème, après 5 mois à 2 ans de traitement, nécessitant l'arrêt du médicament. Une dermatite localisée peut évoluer vers une atteinte systémique potentiellement grave. Dans ce cas, il faut renoncer à l'utilisation de patchs chez ces patients.

III. RECOMMANDATIONS D'UTILISATION

• Où et comment appliquer un patch ?

Il faut toujours **alterner** les sites d'application du patch pour éviter les irritations locales. Dans un système thérapeutique transdermique, la cinétique de libération du patch est indépendante de l'endroit où l'on colle le patch: soit c'est la membrane semi-perméable (patch réservoir), soit c'est l'interaction entre la matrice et le principe actif (patch matriciel) qui régule l'absorption de ce dernier par la peau. On choisit généralement un emplacement qui n'entraîne pas d'importants plis cutanés. Certains sites d'applications ne doivent pas être utilisés (ex: seins pour les patchs avec estrogènes).

Il faut coller le patch sur une peau glabre (couper les poils au ciseaux et non au rasoir pour éviter les microinflammations), propre et sèche (presser 30 sec; pour coller le patch plus solidement, on peut le fixer au moyen d'un pansement genre Micropore®).

- **Peut-on découper un patch ?**

Les patches à réservoir comportent un réservoir dans lequel le principe actif est dissout ou en suspension. Celui-ci diffuse ensuite à travers une membrane semi-perméable jusqu'à la peau. Une coupure du dispositif endommagerait la membrane de contrôle et la substance coulerait hors du réservoir. Les **patches matriciels** en revanche **peuvent être coupés**: en effet, le principe actif est présent sous forme solide et est réparti de manière homogène.

Tableau 1: Type des systèmes transdermiques commercialisés en Suisse (avril 2002)

Nom de marque	Substance active	Type	Peut-il être découpé ?
ANDRODERM®	testostérone	réservoir	NON
CERINA	estradiol	matriciel	OUI
CLIMARA®	estradiol	matriciel	OUI
DEPONIT®	nitroglycérine	matriciel	OUI
DERMESTRIL	estradiol	matriciel	OUI
DUROGESIC TTS®	fentanyl	réservoir	NON
EPIESTROL TTS®	estradiol	matriciel	OUI
ESTALIS® / (-sequi)	estradiol + noréthistérone	matriciel	OUI
ESTRACOMB TTS	estradiol + noréthistérone	réservoir	NON
ESTRADERM MX	estradiol	matriciel	OUI
ESTRADERM TTS®	estradiol	réservoir	NON
ESTRAGEST TTS®	estradiol + noréthistérone	réservoir	NON
ESTRAMON	estradiol	matriciel	OUI
FEM-7 (-combi)	estradiol (+noréthistérone)	matriciel	OUI
MENOREST®	estradiol	matriciel	OUI
MINITRAN	nitroglycérine	matriciel	OUI
NICOTINELL TTS®	nicotine	réservoir	NON
NICORETTE®	nicotine	matriciel	OUI
NITRODERM TTS®	nitroglycérine	réservoir	NON
NITRO-DUR TTS®	nitroglycérine	matriciel	OUI
SYSTEM® / (- conti /-sequi)	estradiol / (+ noréthistérone)	matriciel	OUI
TESTODERM®	testostérone	matriciel	OUI
TRANSCOP®	scopolamine	réservoir	NON
TRANSTEC®	buprénorphine	matriciel	OUI

NB: EMLA® patch n'est pas un système thérapeutique transdermique: il s'agit d'une rondelle de cellulose imprégnée de substances actives, sous un adhésif occlusif, destinée à une anesthésie locale. L'occlusion favorise la pénétration des principes actifs. Ce produit ne peut pas être découpé.

- **Dans le cas où le patch peut être coupé en deux, peut-on conserver la moitié restante ?**

Dans le cas du Transtec®, il est possible de conserver durant 72 h la partie restante, à condition de laisser en place le film protecteur. Par ailleurs, lorsqu'on pose sur la peau une moitié de patch, il est préférable de rajouter un pansement adhésif (ex: Micropore®, Opsite®...) du côté où le patch a été coupé (en particulier si la forme du patch est ronde), afin que ce dernier puisse bien adhérer à la peau.

- **Comment administrer une dose inférieure lorsque le patch ne peut pas être coupé (patch réservoir) ?**

Dans certains cas particuliers, il est possible de plier le patch en deux (en repliant un des côtés actifs sur le dessus) et de le fixer ensuite avec un pansement adhésif (ex: Opsite®). Ainsi on élude le problème de perméabilité puisque seule une moitié du patch est en contact avec la peau. Le dosage exact n'est

cependant pas garanti et la dose administrée peut varier d'une application à l'autre. En conséquence, cette méthode doit être réservée aux cas où les alternatives de traitement ont été épuisées et son emploi ne devrait pas se généraliser (ex: administrer le Durogesic® à 12.5 µg/h).

- **Que faire si un patch se décolle ou tombe ?**

Il faut de préférence le remplacer par un nouveau patch. En effet, les minuscules squames de peau et autres résidus cutanés restés sur sa surface adhésive peuvent l'empêcher de recoller correctement et entraver la diffusion du principe actif. Il faut noter la date et l'heure et repartir pour un nouveau cycle (3 jours ou 1 jour suivant le produit).

- **Faut-il enlever un patch avant de prendre une douche ou un bain ?**

Non, les patchs sont conçus pour résister à l'eau. Les patients portant un patch peuvent se doucher, se baigner et nager. Ils doivent seulement éviter de trop se savonner à l'endroit où est collé le patch.

- **Peut-on inscrire au stylo ou crayon quelque chose sur le patch ?**

Non, cela risque de modifier le réservoir de principe actif et donc de perturber la libération du principe actif.

- **Peut-on augmenter la dose de principe actif délivrée si on change le patch tous les jours ?**

Non, c'est inutile puisque le principe actif est libéré à vitesse constante. Si l'on veut augmenter la dose administrée, il faut augmenter la surface de contact entre le patch et la peau (c'est-à-dire choisir un patch de dimension plus grande avec le dosage souhaité ou poser simultanément 2 patchs à 2 endroits différents). NB: **respecter la dose maximale** recommandée par le fabricant. Certains patchs doivent être changés tous les jours (patchs à la testostérone: Testoderm® et Androderm®).

- **Peut-on coller un patch plusieurs fois de suite au même endroit ?**

Non, pour éviter des irritations éventuelles de la peau. Il faut de préférence respecter un intervalle d'une semaine entre 2 applications au même endroit. Les patchs contenant des estrogènes ne doivent jamais être appliqués sur les seins.

IV. QUE RETENIR ?

Les patchs transdermiques représentent une forme galénique intéressante lorsqu'on souhaite administrer un médicament, bien résorbé par voie cutanée, en continu, sur une longue période. Ils permettent également de contourner l'effet de premier passage hépatique. Le dosage du principe actif est déterminé par la grandeur du patch (en cm²). Les patchs de type matriciel peuvent être découpés.

V. REFERENCES

- Ségot-Chicq S, Rieg-Falson F, Les systèmes transdermiques, S.T.P. Pharma 1987; 3: 319-325
 Formes pharmaceutiques nouvelles, éd. Buri P., Puisieux F, Doelker E, Benoît JP, Ed. Tec-Doc, Paris, 1985
 Falson-Rieg F, Présent et futur des systèmes transdermiques passifs, 7^e Rencontres Pharmapeptides, Archamps, 2001
 Durogesic® TTS, Information scientifique de base, Janssen-Cilag, Baar, 1996
 Compendium suisse des médicaments, Documed, Bâle, éd. 2002
 Communication personnelle, Dr Hoffmann, Novartis, Bâle (mars 2002)
 Informations des fabricants: Astra-Zeneca, Janssen Pharmacia, Schering (mars 2002)