

PATCHS : STRUCTURE ET ASPECTS PRATIQUES

I. INTRODUCTION

Les patchs permettent une administration systémique, contrôlée et prolongée de principes actifs peu ou pas absorbés par voie orale (fentanyl), subissant un effet de premier passage important au niveau digestif et hépatique (estradiol), présentant une courte demi-vie (scopolamine).

Seuls les principes actifs qui sont résorbés à travers la peau peuvent être utilisés pour cette forme galénique.

II. STRUCTURE DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

Les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'une couche externe imperméable, d'un compartiment avec le principe actif, d'un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur à retirer avant l'emploi.

On distingue deux types fondamentaux de systèmes transdermiques (figure 1):

- le **type réservoir**, constitué d'un réservoir contenant une solution ou une suspension de principe actif et d'une membrane polymérique semi-perméable. Le principe actif est libéré à vitesse constante par la membrane semi-perméable. Il s'agit véritablement d'un système à *libération contrôlée*.
- le **type matriciel** constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissout ou dispersé le principe actif. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération, qui n'est généralement pas constante (sauf si l'on crée un gradient de concentration au sein de la matrice avec plusieurs couches de concentration différente 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 et la résorption du principe actif. Lorsque l'adhésif recouvre la totalité de la surface de libération et fait partie intégrante de la matrice, on a un système de type adhésif actif qui a l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse le rendant plus confortable pour le patient. Il se décline aussi en version multicouche (concentrations croissantes de principe actif, avec membrane de libération) qui permet d'atteindre plus rapidement une concentration plasmatique efficace de médicament.

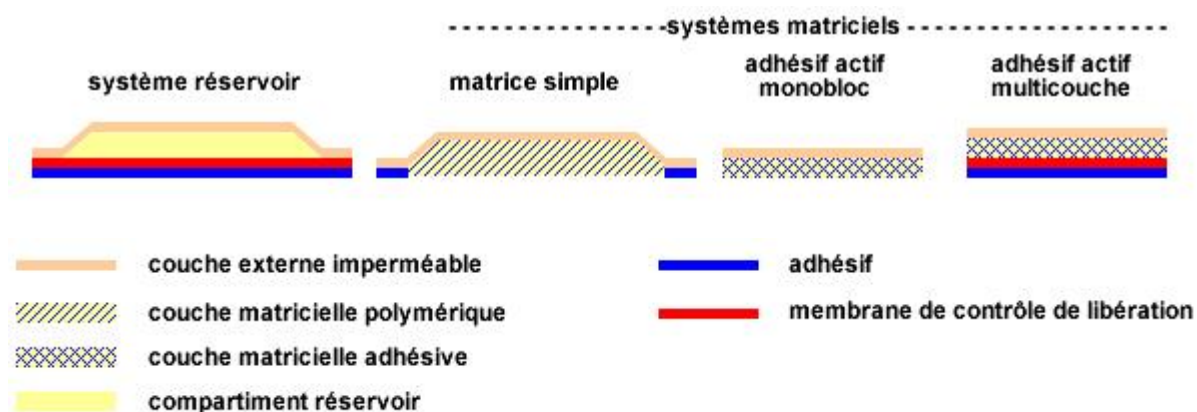


Figure 1: Structure des systèmes transdermiques passifs actuels
(adapté de *Transdermal and Topical Drug Delivery* de Adrian C. Williams)

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 patches avec estrogènes).

Il faut coller le patch sur une peau glabre (couper les poils aux ciseaux et non au rasoir pour éviter les micro-inflammations), propre, sèche, non irritée et qui n'a pas récemment reçu d'autre patch. Pour cela, presser durant 30 secondes ; pour coller le patch plus solidement on peut le fixer au moyen d'un pansement de type Micropore®. Avant d'appliquer un nouveau patch, il faut s'assurer que le précédent a été correctement retiré (car risque de surdosage). En effet, petits et transparents, les patches peuvent passer inaperçus dans un repli de peau.

Chez les enfants et les personnes atteintes de troubles mentaux, mieux vaut placer les patches dans le milieu du dos afin d'éviter qu'ils les décollent, les manipulent et les portent à la bouche.

• Peut-on découper un patch ?

Les patches à réservoir comportent un compartiment 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. En revanche, les patches matriciels peuvent être coupés: en effet, le principe actif est présent sous forme solide et est réparti de manière homogène.

Tableau 1: Systèmes thérapeutiques transdermiques disponibles en Suisse (liste non exhaustive)

Nom de marque	Substance active	Type	Peut-il être découpé ?
CLIMARA®	estradiol	matriciel	OUI
DEPONIT®	nitroglycérine	matriciel	OUI
DUROGESIC MATRIX®	fentanyl	matriciel	OUI
ESTALIS®	estradiol + noréthistérone	matriciel	OUI
ESTRADOT®	estradiol	matriciel	OUI
EXELON®	rivastigmine	matriciel	OUI
FENTANYL-MEPHA®	fentanyl	matriciel	OUI
FENTANYL SANDOZ MAT®	fentanyl	matriciel	OUI
KENTERA®	oxybutynine	matriciel	OUI
MATRIFEN®	fentanyl	matriciel	OUI
MINITRAN®	nitroglycérine	matriciel	OUI
NEUPRO®	rotigotine	matriciel	OUI
NICOTINEL®	nicotine	matriciel	OUI
NICORETTE Invisi®	nicotine	matriciel	OUI
NITRODERM TTS®	nitroglycérine	réservoir	NON
NITRO-DUR TTS®	nitroglycérine	matriciel	OUI
QUTENZA®	capsaïcine	matriciel	OUI
RIVASTIGMIN®	rivastigmine	matriciel	OUI
SYSTEM® / (- conti /-sequi)	estradiol / (+ noréthistérone)	matriciel	OUI
TRANSTEC®	buprénorphine	matriciel	OUI

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

Non, **il n'est pas possible de conserver la partie restante** (mauvaise identification du patch et risque d'altération du produit dans le temps), **elle doit être éliminée dans bidons blancs** (de la même façon que les ½ comprimés de stupéfiants). A noter que lorsque l'on pose sur la peau une moitié ou un quart 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 éliminer correctement un patch ?**

Lors d'un changement, il faut veiller à **replier en deux le patch usagé**, face adhésive tournée vers l'intérieur, et se rincer les mains après la manipulation (il peut rester des quantités non négligeables de produits dans les patchs usagés). Aux HUG, **les patchs utilisés ou les ½ patchs restants sont jetés dans les bidons blancs** (au même titre que les médicaments, fioles ou pansements non infectieux). **Les patchs de stupéfiants périmés doivent être rapportés à la pharmacie avec leurs feuilles de suivi.**

http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/stups.html

http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/fichiers/TabUSprat.pdf

- **Pourquoi le Compendium recommande-t-il de ne pas couper les patchs?**

Le fabricant ne recommande pas de couper le patch par manque de données et pour des raisons de sécurité (exactitude de la dose, contact direct avec le principe actif lors de la manipulation et risque de surdosage). D'un point de vue stricte de la galénique, les patchs matriciels peuvent être coupés puisque le produit est réparti uniformément. **La prudence est néanmoins de rigueur, puisque toute modification de la structure d'un patch peut en modifier la cinétique.**

- **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: Micropore®, 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.**

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

Même si l'action se poursuit encore pendant quelques heures, 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). Chez les enfants et les personnes atteintes de troubles mentaux, mieux vaut placer les patchs dans le milieu du dos afin d'éviter qu'ils les décollent, les manipulent et les portent à la bouche.

- **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. Il faut toutefois éviter de savonner ou d'appliquer une lotion cosmétique à l'endroit où est collé le patch. Afin d'éviter tout changement dans la libération du produit, mieux vaut **éviter les sources de chaleur** importante (eau très chaude, sauna, bouillote...).

- **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. Il est néanmoins possible de noter le lieu de pose du patch sur la boîte pour un suivi optimal.

- **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 patches à 2 endroits différents). Il faut néanmoins toujours respecter la dose maximale recommandée par le fabricant.

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

Non, pour éviter des irritations de la peau. Il faut de préférence respecter un intervalle d'une semaine entre deux applications au même endroit. Malgré cette précaution, il est important de notifier rapidement toute suspicion d'effet indésirable cutané (rougeur, brûlure, démangeaison...). En cas de nécrose, l'agent incriminant peut-être la colle, le principe actif en lui-même, le gel ou la base en polyéthylène. Les patches contenant des estrogènes ne doivent jamais être appliqués sur les seins.

- **Peut-on laisser un patch en contact avec la peau en cas d'IRM ou lors de chocs électriques externes (utilisation d'un défibrillateur) ?**

Certains patches ont, dans la couche la plus éloignée de la peau, une feuille de protection métallique (comme, par exemple, de l'aluminium, qui est un conducteur électrique). Les champs de radiofréquences produits par les équipements d'IRM peuvent produire une concentration de courants électriques dans ce matériau conducteur suffisante pour engendrer des brûlures.

Tableau 2: teneur en métal dans les patches disponibles en Suisse (liste non exhaustive)

Nom de marque	Substance active	Type
BUPRENORPHIN MEPHA®	buprénorphine	Ne contient pas de métal
CLIMARA®	estradiol	Ne contient pas de métal
DEPONIT®	nitroglycérine	Ne contient pas de métal
DUROGESIC MATRIX®	fentanyl	Ne contient pas de métal
EMLA®	lidocaïne, Prilocaine	Contient de l'aluminium
ESTALIS®	estradiol + noréthistérone	Contient du titane (non conducteur)
ESTRADOT®	estradiol	Contient du titane (non conducteur)
EXELON®	rivastigmine	Contient un métal conducteur
FENTANYL-HELVEPHARM®	fentanyl	Ne contient pas de métal
FENTANYL-MEPHA®	fentanyl	Ne contient pas de métal
FENTANYL SANDOZ MAT®	fentanyl	Ne contient pas de métal
FENTANYL SPIRIG HC®	fentanyl	Ne contient pas de métal
KENTERA®	oxybutynine	Ne contient pas de métal
MATRIFEN®	fentanyl	Ne contient pas de métal
MINITRAN®	nitroglycérine	Ne contient pas de métal
NEUPRO®	rotigotine	Contient de l'aluminium
NICOTINEL®	nicotine	Contient de l'aluminium
NICORETTE Invisi®	nicotine	Contient de l'aluminium
NITRODERM TTS®	nitroglycérine	Contient de l'aluminium
QUTENZA®	capsaïcine	Ne contient pas de métal

RIVASTIGMIN® ZENTIVA	rivastigmine	Contient de l'aluminium
RIVASTIGMIN® MEPHA	rivastigmine	Ne contient pas de métal
SYSTEM® / (- conti /-sequi)	estradiol / (+ noréthistérone)	Information non communiquée
TRANSTEC®	buprénorphine	Ne contient pas de métal

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Falson-Rieg F, Présent et futur des systèmes transdermiques passifs. 7èmes Rencontre Pharmapeptides, Archamps, 2001
Tan HS, Pfister WR, Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Pharm. Sci. Technol. Today 1999; 2: 60-9
Lee HA, Anderson PO, Giving partial doses of transdermal patches. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54: 1759-1760
Compendium suisse des médicaments, Documed, Bâle, version en ligne
La Revue Prescrire, Patchs de Fentanyl : les précautions à prendre, 2009 ; 29 :747-750
Institute for Safe Medication Practices (ISMP) Fentanyl patch fatalities linked to "bystander apathy". We all have a role in prevention. 2013; 18 (16): 1-4
FDA "Fentanyl patch can be deadly to children" 2012 (www.fda.gov) <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/showarticle.asp?id=55>
Informations importantes à connaître sur les dispositifs transdermiques (patchs). ANSM, 2014
Informations des firmes pharmaceutiques