

Patches transdermiques de médicaments : aspects pratiques et de sécurité

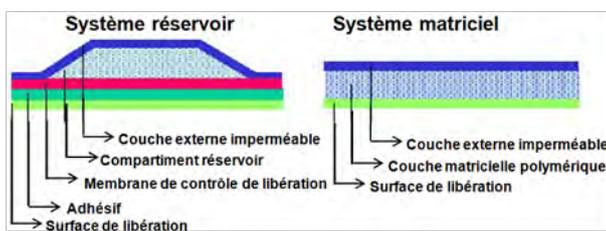
V. Amos Aegerter, M. Jordan, A.-L. Sidler-Moix, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

La voie transdermique (VT) était utilisée il y a plus de 4'000 ans par les égyptiens pour administrer des médicaments à travers la peau. A l'époque gréco-romaine, le suc du pavot était préparé en concoction pour application locale contre la douleur. Le premier patch autorisé par la FDA en 1979 contenant de la scopolamine était indiqué dans le mal du voyage. Ainsi, l'application directe sur la peau saine d'agents médicamenteux a été fréquemment utilisée, car pratique et bien tolérée.

Aspects galéniques

Pour permettre une résorption transdermique, le principe actif (PA) doit être lipophile, de faible poids moléculaire (< 500 Da) et de puissance élevée.

Types de patches transdermiques (PT) :



Les PT permettent d'avoir un effet aussi bien local que systémique. Le transport à travers la peau se fait principalement par diffusion. On distingue les types de PT suivants :

- **PT matriciel** : une matrice polymérique contient le PA sous forme solide → ces patches peuvent théoriquement être découpés mais ceci est déconseillé car n'y a plus de garantie sur l'exactitude du dosage.
- **PT réservoir** : un réservoir contient le PA dissout ou en suspension → ces patches ne doivent pas être découpés, car la dose sera inexacte.
- **Autres systèmes transdermiques** : emplâtres de cellulose ou autre polymère imprégné de PA → certains de ces patches peuvent être découpés.

Aspects pratiques

Application : les patches doivent être appliqués sur peau saine, ne comportant pas de pli, non enflammée et sans antécédent d'irradiation. Le site d'application est changé à chaque pose de patch pour éviter des perturbations d'absorption. En cas de problème d'adhésion, il est possible de coller un adhésif de type Micropore® sur le bord du patch. L'application d'un adhésif sur toute la surface du patch est déconseillée car ceci peut entraîner un surdosage du PA. Pour favoriser l'absorption de fentanyl ou de buprénorphine, une zone avec suffisamment de graisse sous-cutanée est à privilégier.

IRM – défibrillation externe : certains PT contiennent des éléments métalliques (p.ex. NICOTINELL®, SCOPODERM® TTS). En cas de doute, il faut toujours supposer que le patch contient des composants conducteurs qui peuvent provoquer une brûlure pendant une IRM, une défibrillation électrique ou un traitement de diathermie. Il faut retirer le patch avant ce type d'examen.

Inscription sur le PT : il est déconseillé d'écrire sur le PT car les solvants présents dans l'encre peuvent influencer la vitesse de libération du principe actif. De plus, la pointe d'un stylo ou d'un crayon peut endommager le patch.

Rappel des risques

Quantité résiduelle : les PT usagers contiennent encore une quantité de PA non négligeable (environ 30 %) et peuvent entraîner des intoxications. Ils doivent donc être éliminés comme les médicaments périmés.

Chaleur : les sources de chaleur directes (bouillotte, bain chaud, sauna, exposition solaire), de même que la fièvre augmentent l'absorption et peuvent causer un surdosage.

Oubli de retirer le PT avant d'en coller un autre : des cas d'effets indésirables sérieux sont décrits suite à l'application de PT d'Exelon® avec oubli de décoller le PT usagé. Ce problème concerne surtout les PT transparents ou couleur peau qui peuvent passer inaperçus.

Perspectives d'avenir

Actuellement, la recherche en galénique développe des stratégies pour administrer par VT des PA de plus grande taille ou hydrophiles. On distingue des méthodes chimiques, biochimiques ou physiques comme :

- l'utilisation de promoteurs d'absorption, tel qu'amides (p.ex.: urée); phospholipides (p.ex.: lécithine); terpènes (p.ex.: carvacrol, linalool) pour augmenter le passage transdermique de certains anti-HIV
- le développement de PT avec des micro-aiguilles solubles permettant de pénétrer la couche cornée (p.ex. : vaccin contre la rougeole)
- le développement de pro-drogues plus lipophiles ayant une meilleure absorption transcutanée (p.ex. : anti-HIV, cytarabine, AINS)
- le développement de PT couplés à l'iontophorèse ou aux ultrasons (p.ex. : insuline, phénobarbital)
- le développement de PT couplés à un système thermique facilitant le passage du PA (insuline, apomorphine) à travers la couche cornée en créant des micropores (PassPort® system).

Conclusion

Les PT permettent l'administration non invasive de médicaments. Une bonne connaissance des professionnels de santé et des patients concernant les avantages, limites et aspects pratiques d'utilisation des PT permet de prévenir des erreurs médicamenteuses et de favoriser une efficacité optimale.

La recherche dans le domaine vise à trouver des solutions pour administrer de nouvelles substances hydrophiles ou des macromolécules. L'utilisation de l'iontophorèse, de micro-aiguilles solubles ou d'autres principes physiques, est prometteuse.

Références

- [1] Thanh-Nga T. Tran, Cutaneous Drug Delivery: An Update, J Investigative Dermato Sympo Proceed (2013), Vol 16, S67–S69.
- [2] Der Arzneimittelbrief ;Schmerztherapie mit Opioiden; Jg 45 Nr. 9; Sept. 2011; Berlin
- [3] HUG Pharmacie, lien : <http://pharmacie.hug-ge.ch/>, consulté en décembre 2015.

Personnes de contact

Viviane Amos Aegerter
Marion Jordan
Anne-Laure Sidler Moix

v.amos-aegerter@hopitalvs.ch
marion.jordan@hopitalvs.ch
a-l.sidler-moix@hopitalvs.ch

Exemples	Principe actif	Domaine d'utilisation
PT matriciel		
Deponit®	Nitroglycérine	Vasodilatateur coronarien
Estradot®	Estradiol	Traitement hormonal substitutif
Exelon®	Rivastigmine	Pro-cognitif (démence)
Fentanyl Sandoz® MAT	Fentanyl	Antalgie (opioïde fort)
Neupro®	Rotigotine	Maladie de Parkinson
Nicotinel® / Nicorette®	Nicotine	Substitution tabagique
Transec®	Buprénorphine	Antalgie (opioïde fort)
PT réservoir		
Nitroderm® TTS	Nitroglycérine	Vasodilatateur coronarien
Scopoderm® TTS	Scopolamine	Mal du voyage, diminution des sécrétions en fin de vie (off label), import D
Emplâtre imprégné		
Emla®	Lidocaïne, Prilocaine	Anesthésie cutanée
Flector® tissugel	Diclofénac	Antalgie (douleurs musculaires)
Neurodol® Tissugel	Lidocaïne	Antalgie (névralgie post-herpétique)

Un PT de sumatriptan (Zecuity®) délivré par iontophorèse a été enregistré en 2013 aux USA. Lorsque la voie orale n'est plus efficace, il permet aux patients migraineux de recevoir une alternative à ce traitement.

En 2015, l'Agence Européenne du Médicament a enregistré un PT de fentanyl délivré par iontophorèse, Ionsys®. Celui-ci est indiqué dans l'antalgie post-opératoire immédiate. Le patient peut s'auto-délivrer une dose de 40 µg lors de pics douloureux.

Avantages et limites des différentes voies d'administration

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none"> • Simple d'utilisation, non douloureux • Bonne acceptation du patient • Cause potentiellement moins d'effets indésirables (EI) digestifs • Meilleures biodisponibilité systémique (évite l'effet de 1^{er} passage hépatique) • Atteinte plus aisée des concentrations efficaces stables. • Administration continue et prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas adéquat pour les PA hydrophiles ou les macromolécules • Parfois, délai de plusieurs heures pour avoir un effet constant (p.ex. fentanyl) • Variabilité intra- et interindividuelle de la perméabilité cutanée pouvant modifier l'absorption • Irritation cutanée due au patch • Effet potentiellement diminué chez les patients cachectiques ou en fin de vie (peau moins irriguée)