

## La barrière épidermique

La barrière cutanée, représentée essentiellement par la barrière épidermique, protège l'organisme, contre les éléments suivants :

- ✓ **perte en eau** aidant au maintien de l'hydratation,
- ✓ **agressions externes physiques** (stress mécanique, changements de température, rayons UV) **et agressions chimiques** (produits chimiques toxiques, allergènes...)
- ✓ **agents infectieux**,
- ✓ **autres facteurs environnementaux**

La barrière épidermique est renouvelée toutes les 3 semaines pour maintenir son intégrité et la cohésion puis la desquamation de la couche cornée.

Une des fonctions majeures de la couche cornée est le contrôle des flux hydriques. Elle contrôle de ce fait également en grande partie l'absorption cutanée.

### 1. ONTOGENESE

La barrière épidermique est totalement fonctionnelle à environ 34 semaines de gestation chez l'homme. Les prématurés présentent un accroissement de perte insensible d'eau et une sensibilité élevée aux infections, témoignant de l'immaturation de la barrière cutanée. Des processus de maturation supplémentaire, notamment la formation de l'acidité de surface de la peau, se déroulent au cours des premières semaines suivant la naissance.

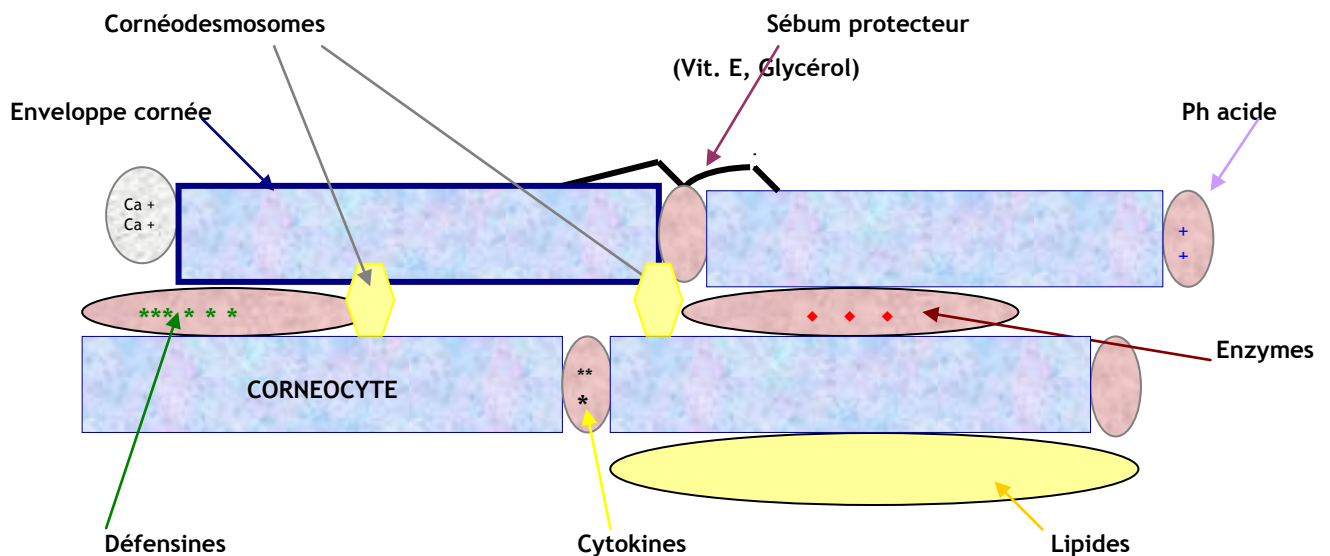
**2. ORGANISATION STRUCTURELLE** (voir également chapitre histologie).

Les principaux composants de la barrière cornée sont les cornéocytes avec leur enveloppe cornée et les lipides bi-lamellaires intercellulaires (schéma 1)

- ✓ les cornéocytes incorporés dans une enveloppe cornée composée de protéines fortement réticulées (loricrine, involucrine et la filaggrine) confèrent principalement la résistance mécanique de la peau
- ✓ les bi-couches lipidiques adjacentes assurent la rétention de l'eau et régulent le mouvement des électrolytes.

 Schéma 1

Représentation schématique du modèle « brique et ciment » de l'organisation de la couche cornée.



## 2.1 Protéines

Des protéines, dont des kératines, loricrine, involucrine la filaggrine et la cornéodesmosine jouent un rôle important dans la structuration des cornéocytes et dans la formation de l'enveloppe cornée et des jonctions inter cornéocytes.

### ✓ Cornéocytes

Les kératines forment le **filament intermédiaire du cytosquelette du cornéocyte**. K1 et K10, principales kératines des couches suprabasales sont liées à la desmogléine1 et à la desmocolline1 des cornéodesmosomes par l'intermédiaire de protéines de la plaque desmosomale (plakoglobine et desmoplakines). La kératine interagit de plus avec les protéines réticulées de l'enveloppe cornée, renforçant ainsi sa stabilité.

### ✓ Enveloppe cornée

Citons filaggrine, protéine réticulée. En approchant de la surface cutanée, la filaggrine participe à la formation d'un complexe très hygroscopique, le facteur naturel d'hydratation (Natural Moisturing Factor ou NMF). Le NMF permet le maintien de l'hydratation de la couche cornée et la souplesse de la peau..

A noter la mutation de gènes codant pour la fillagrine associé à un risque de survenue de la dermatite atopique. Dans l'ichtyose vulgaire, la production de NMF est réduite.

### ✓ Les cornéodesmosomes

Ce sont les desmosomes de la couche cornée. Ils se composent de différentes protéines (dont la desmogléine et la desmocolline).

## 2.2 Lipides épidermique

Les lipides épidermiques (céramides, cholestérol, acides gras) permettent une organisation dense et imperméable de la couche cornée et/ou une absorption sélective (v. paragraphe). Les maladies de Gaucher et de Niemann Pick sont dues à un déficit enzymatique aboutissant à des anomalies des bicouches lipidiques (et des perturbations des fonctions barrière de la peau)

## 3. REGULATION ET MECANISMES DE LA FONCTION DE BARRIERE

### 3.1 Hydratation de la couche cornée

La rétention d'eau, fonction principalement attribuée à la couche cornée, assure la souplesse et l'élasticité de la peau. Or la répartition de l'eau dans l'épiderme n'est pas homogène : le gradient hydrique cutané montre une augmentation progressive allant de 15 % à 20 % d'eau dans la couche cornée à environ 40% à l'interface entre

couche cornée et couche granuleuse. Puis le taux augmente pour aboutir à une valeur constante d'environ 70% dans l'épiderme viable.

L'hydratation de la peau est un des facteurs responsables de la résistance aux contraintes mécaniques. Une réduction de l'hydratation se traduit par une moindre extensibilité.

La présence d'eau dans la couche cornée est nécessaire à la fonction normale des enzymes de la desquamation des cornéocytes : la desquamation est altérée dans les maladies s'accompagnant d'une réduction de l'hydratation de la couche cornée. Les propriétés de barrière des lipides intercellulaires contribuent également aux propriétés hydriques de la couche cornée. Enfin la dégradation de la filaggrine est également régulée par la teneur en eau de la couche cornée. Une forte hydratation de la couche cornée s'oppose à la production de NMF par protéolyse de la filaggrine alors qu'une diminution de la teneur en eau déclenche cette protéolyse et la production de NMF. Dans l'ichtyose vulgaire, la production de NMF est réduite.

Une faible exposition à l'humidité augmenterait directement le taux d'interleukine -1 alpha, cytokine pro inflammatoire dont la couche cornée contiendrait un stock préformé : ceci pourrait expliquer l'exacerbation de certaines dermatoses inflammatoires dans un environnement sec.

### 3.2 Gradient du calcium ionisé

Le gradient des ions calcium  $Ca^{2+}$ , bas dans les couches basales et maximal dans la couche granuleuse, joue un rôle capital dans le processus de restauration de la barrière cutanée après une rupture. En effet la diminution de la concentration du calcium après une rupture stimulerait la sécrétion des corps lamellaires d'Odland, ce qui permettrait l'apport des composants requis pour la restauration.

### 3.3 Les récepteurs hormonaux nucléaires et leurs ligands

Les récepteurs hormonaux nucléaires et leurs ligands ont un rôle dans la régulation du développement épidermique, l'homéostasie de la perméabilité et des processus inflammatoires. Par exemple, des glucocorticoïdes et des oestrogènes se lient aux récepteurs hormonaux nucléaires et stimulent l'ontogénèse de la barrière cutanée.

### 3.4 Le PH acide de la couche cornée

Un PH acide de la couche cornée est essentiel pour la formation d'une barrière cutanée intacte. Les mécanismes invoqués pour expliquer la formation des Ph acides de surface sont soit d'origine exogène (acides gras libres d'origine pilosébacée ou issus de micro-organismes résidents) soit d'origine endogène.

Le PH de la surface cutanée, neutre à la naissance, devient acide au cours des premières semaines de vie. Ainsi l'absence de Ph acide à la naissance a été associée à un accroissement du risque d'infection par des bactéries et

des champignons. De plus, au niveau du siège, l'alcalinisation par l'ammoniaque active des enzymes fécales et s'associe pour provoquer une irritation (érythème fessier).

#### 4. RENOUELEMENT DU STRATUM CORNEUM, DESQUAMATION

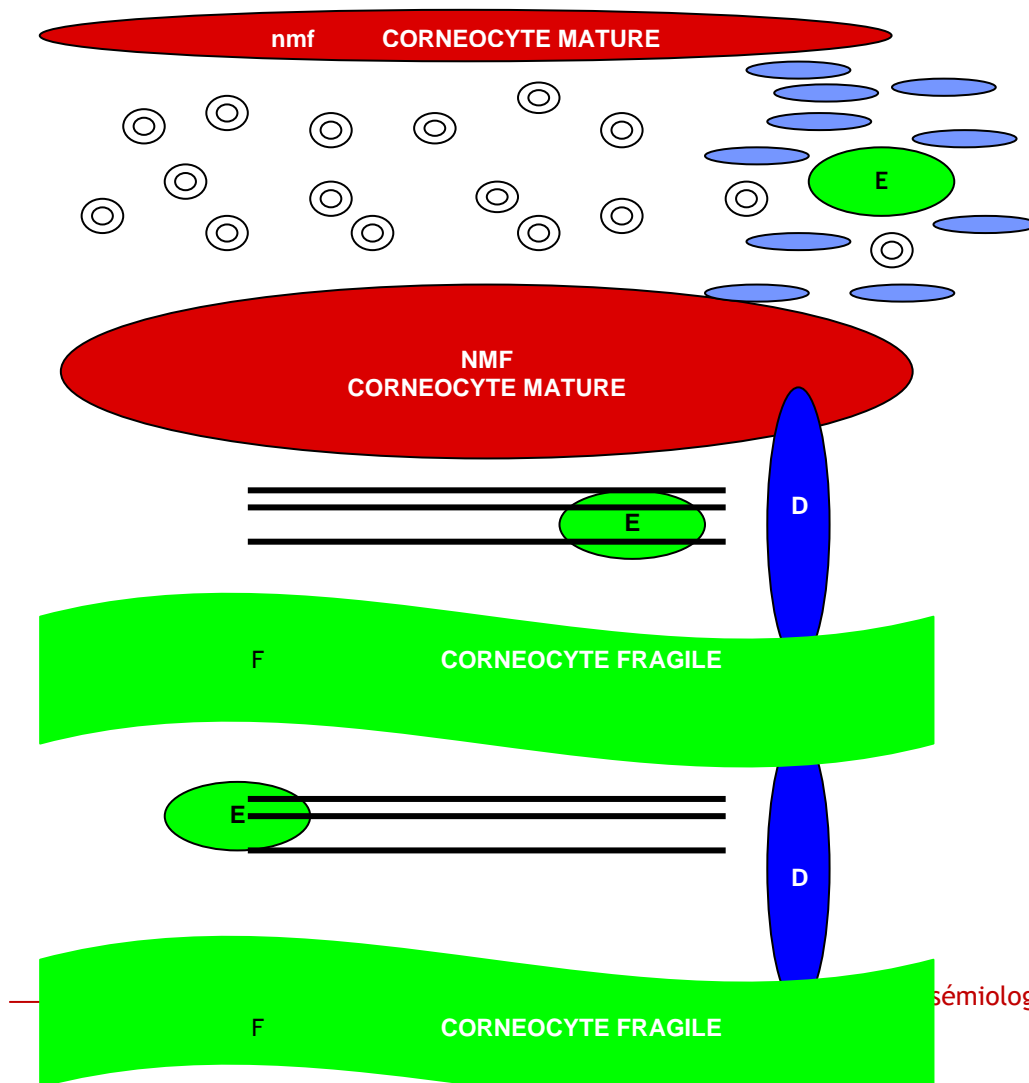
Trois régions peuvent être mises en évidence au sein de la couche cornée (Schéma 2).

- ✓ **Le stratum compactum**, au-dessus de la couche granuleuse : la filaggrine y est présente et les cornéocytes sont reliés par les cornéodesmosomes ;
- ✓ **Une zone intermédiaire** où la filaggrine est dégradée enzymatiquement en NMF et où les cornéodesmosomes commencent à être fragilisés ;
- ✓ **Enfin la zone la plus superficielle** où les cornéodesmosomes sont hydrolysés et l'enveloppe cornéocytaire rigidifiée. Les cornéocytes plus libres peuvent ainsi être éliminés. Sont nécessaires à ce bon processus de desquamation : d'une part des enzymes nombreuses (à PH acide, les protéines enzymatiques facilitent la cornéodesmolyse) ainsi que le degré d'hydratation.

### Schéma 2

#### Maturation de la couche cornée et cornéodesmolyse

(D = cornéodesmosome ; E = enzymes ; F = filaggrine ; NMF = facteur humectant naturel)



### Immunité innée et barrière épidermique

La réponse immunitaire se compose de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. La principale fonction du système immunitaire inné consiste à détecter la présence de micro-organismes envahisseurs afin de déclencher un mécanisme de défense immédiat sur la base de la reconnaissance des composants microbiens. La peau humaine est constamment exposée à un large éventail de micro-organismes potentiellement pathogènes ; il est tout à fait remarquable qu'en règle elle ne soit pas infectée. On sait maintenant que la barrière physique cutanée ne représente plus le principal composant chargé de protéger la surface corporelle contre l'infection. En effet il a été mis en évidence un système de défense chimique qui repose sur la production de protéines antimicrobiennes (PAM). Les PAM représentent un groupe de petites protéines, principalement cationiques, qui exerce une activité antimicrobienne contre les bactéries, les champignons et les virus.

## 1. LES PAM DE LA PEAU SAINTE

Certaines PAM sont produites en permanence par les kératinocytes humains conférant ainsi un bouclier protecteur chimique permanent.

Citons :

- ✓ la psoriasine dont les concentrations les plus élevées se trouvent dans les zones où la colonisation bactérienne est abondante ce qui suggérerait que les bactéries peuvent déclencher une production accrue de psoriasine.
- ✓ RNase 7
- ✓ le lysozyme
- ✓ la dermcidine, principalement sécrétée par les glandes sudoripares ; elle agit contre diverses bactéries et contre la levure *Candida albicans*

## 2. EXPRESSION DES PAM DANS LA PEAU ENFLAMMÉE

La régulation positive des PAM dans les kératinocytes, en contact de micro-organismes ou de produits microbiens, indiquent que ceux-ci n'ont pas pour unique fonction de servir de barrière épidermique mais qu'ils participent activement à la défense innée, en initiant, par la suite, l'induction rapide des PAM. Les membres de ces PAM inductibles sont :

- ✓ les B-Defensines humaines actives sur les bactéries gram - et gram + et possiblement sur les virus.
- ✓ LL-37 de la famille des Cathelicidines qui résideraient en prédominance dans les corps lamellaires des kératinocytes pouvant être ainsi libérés dans l'espace extra cellulaire lors de la sécrétion de ces corps lamellaires. Cette PAM aurait une activité à la fois antimicrobienne à large spectre et une action antivirale.

## 3. MECANISMES D'ACTION

Le mode d'action des PAM cationiques telles que les défensines et les cathélicidines, serait la liaison électrostatique du peptide cationique à la surface externe à charge négative des bactéries, suivie de la pénétration des PAM dans la membrane cytoplasmique.

Par ailleurs, les PAM auraient également des fonctions immunomodulatrices telles que la mobilisation et l'activation des cellules présentant des antigènes.

Existe-t-il une régulation négative de l'expression des PAM dans les kératinocytes ?

On soupçonne que les TH2-cytokines telles que les interleukines 4 et 10 inhiberaient l'induction médiée par les cytokines des PAM dans les kératinocytes. Il existe également un soupçon selon lequel les médicaments pour les soins cutanés provoqueraient une régulation négative de l'expression des PAM (acide rétinoïque, corticostéroïdes ...).

## Absorption per cutanée

### 1. Absorption per cutanée

Lorsqu'une substance est déposée sur la peau, elle peut :

- ✓ traverser la couche cornée,
- ✓ diffuser à travers l'épiderme, le derme, l'hypoderme,
- ✓ être résorbée dans les capillaires dermiques.

#### 1.1 Diffusion passive

Dans l'étude de la diffusion d'un médicament, on montre que la quantité qui traverse la peau :

- ✓ croît linéairement au cours du temps,
- ✓ est proportionnelle à la surface d'application, à la concentration du principe actif dans son véhicule ( $\Delta C$ ) et au coefficient de perméabilité ( $K_p$ ) lié aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif (lipophilie ou hydrophilie relative, polarité, volume moléculaire).

D'où la loi de diffusion passive de Fick où la quantité  $J$  qui diffuse par unité de surface et de temps (flux percutané) est égale à  $K_p \times \Delta C$ . Ceci n'est vrai que lorsque la quantité appliquée sur la peau est importante. En thérapeutique dermatologique, la quantité déposée peut être épuisée : le flux percutané diminue alors et les applications doivent être répétées.

#### 1.2 La couche cornée, malgré sa faible épaisseur, assure la fonction barrière de la peau

Les lipides épidermiques (céramides, acides gras libres, cholestérol) et l'architecture du stratum corneum ont un rôle majeur dans la résistance à l'absorption percutanée. En effet, la plupart des molécules traversent la couche cornée en empruntant la voie intercellulaire (longueur parcourue 880 µm soit 40 à 80 fois l'épaisseur de la couche cornée !)

Il existe 2 autres voies de passage :

- ✓ trans-cellulaire,
- ✓ trans-annexielle (en particulier pour les molécules ionisées).

Le rôle du véhicule (ou excipient) est essentiel. L'aptitude d'une molécule à traverser la couche cornée dépend de l'affinité de la molécule pour la couche cornée mais aussi pour son véhicule (= coefficient de partage véhicule/couche cornée).

Un autre paramètre à prendre en compte est la saturation du principe actif dans le véhicule. En effet, la diffusion est d'autant plus forte que la concentration est voisine de la saturation (donc efficacité thérapeutique différente d'un principe actif selon son véhicule).

Pour les molécules ionisables, les modifications du pH de la solution conditionnent la diffusion percutanée : la forme non dissociée, non ionisée, est en règle plus diffusible.

## 2. L'ABSORPTION PERCUTANEE

Elle est influencée par :

### • L'âge :

- ✓ La couche cornée est immature chez le grand prématuré (< à 31 semaines) avec diffusion percutanée x 100 à 1000 fois par rapport au nouveau-né à terme. Puis normalisation en 15 jours.
- ✓ Chez le nourrisson et l'enfant : la barrière cutanée est normale mais le risque est maintenu en raison du rapport surface/poids, trois fois plus élevé que chez l'adulte.
- ✓ Chez le sujet de plus de 60 ans, la sénescence cutanée avec diminution de l'hydratation peut être responsable d'une diminution modérée de l'absorption percutanée des molécules hydrophiles (pas de changement pour les molécules lipophiles).

### • Site d'application :



- ✓ Région rétro-auriculaire : 2 fois plus perméable, d'où applications, fréquentes à ce niveau, de systèmes transdermiques.
- ✓ Différences selon les régions expliquées par la variation de la composition du stratum corneum (lipides, hydratation) et par la densité des annexes pilo-sébacées.

- **Le rythme et la durée d'application :**

La couche cornée agit comme un réservoir en principe actif, relarguant pendant des heures la substance appliquée en surface (= effet réservoir) et ne nécessitant donc pas des applications itératives dans la journée.

- **L'altération de la peau :** en peau lésée, l'absorption est augmentée.

- **Les moyens d'augmenter l'absorption**, parfois recherchés en thérapeutique actuelle ou envisagés pour le futur sont :

- ✓ **L'occlusion :** elle augmente l'hydratation, la température du stratum corneum, le débit sanguin cutané et l'effet réservoir. Réalisée physiologiquement dans les plis, elle peut être obtenue à des degrés divers par des pansements, des corps gras.
- ✓ **Promoteurs chimiques** (solvants, kératolytiques, surfactants) qui modifient les lipides du stratum corneum.
- ✓ **Promoteurs physiques à l'étude** pour favoriser l'absorption de certaines molécules de haut poids moléculaire comme les polypeptides.
  - **soit le courant électrique :**
    - Ionophorèse : migration d'une molécule ionisée dans un champ électrique.
    - Electroporation : création d'électropores dans le stratum corneum par l'application d'un courant.
  - **soit les ultrasons :** phonophorèse.