

Diffusion cutanée des médicaments

La pharmacocinétique des produits topiques décrit les modalités de pénétration des substances actives au travers de la peau. Il s'agit d'un domaine complexe car de nombreux paramètres influent sur les capacités de pénétration des produits dans la peau.

L'obstacle principal à la pénétration des médicaments appliqués sur la peau est constitué par la couche cornée (**stratum corneum**), partie la plus superficielle de l'épiderme.

Le stratum corneum est une couche de faible épaisseur (10 à 20 microns) mais très importante dans le maintien de l'homéostasie cutanée et dans la régulation des échanges thermiques et hydriques avec l'extérieur :

- ✓ il est réalisé par la différenciation terminale des kératinocytes de l'épiderme et constitue littéralement un mur peu perméable à la pénétration des substances actives.
- ✓ il est schématiquement constitué de briques qui sont les protéines issues de la différenciation terminale des kératinocytes comme l'involucrine, la loricrine, la filaggrine. Entre ces briques est disposé un ciment lipidique complexe, les céramides.

En thérapeutique, la pénétration au travers de la peau normale des molécules de poids moléculaire élevé, en règle supérieur à 1000 Daltons, est très difficile en raison de la cohésion du stratum corneum.

1. Processus de pénétration des substances dans la peau

Les substances appliquées sur la peau vont migrer suivant un processus de diffusion qui s'apparente aux lois de Fick : le flux de diffusion d'une substance au travers d'une membrane est proportionnel au gradient de concentration de la substance.

Pour chaque substance donnée, un coefficient de diffusion dépendant de la taille de la molécule et de la température conditionne le flux de diffusion. Le sens du flux de migration de la substance se fait en direction de la concentration la plus basse, c'est-à-dire vers la profondeur de l'épiderme.

La **cinétique de pénétration** d'une substance au travers de la peau peut être schématiquement modélisée en trois phases :

- ✓ la **libération du principe actif** à partir de son excipient
- ✓ la **pénétration du stratum corneum**
- ✓ la **diffusion dans les tissus vivants** : l'épiderme, le derme et la circulation systémique au travers des vaisseaux dermiques.

2. Facteurs influençant l'absorption percutanée des médicaments

De nombreux facteurs conditionnent l'absorption percutanée des substances appliquées sur la peau comme par exemple:

- ✓ le **rôle de la formulation** : concentration du principe actif, solubilité du principe actif dans l'excipient, coefficient de partition entre le principe actif et l'excipient, stabilité du principe actif, activité thermodynamique du principe actif.
- ✓ les **propriétés physicochimiques du stratum corneum** : hydratation, température, pH, épaisseur, intégrité.
- ✓ le **rythme d'application du médicament**, l'**application sous occlusion par un pansement** ou un système de délivrance spécifique peut augmenter la pénétration de certains produits.

En pratique médicale trois éléments importants liés à l'hôte sont à considérer concernant les **variations de pénétration d'un médicament** administré par voie cutanée :

- ✓ le **site d'application du produit** : l'épaisseur du stratum corneum varie de manière importante en fonction des différentes parties du corps. Les zones où le stratum corneum est peu épais (comme le

visage, les organes génitaux, les plis axillaires et inguinaux, le cou) sont associées à une pénétration accrue des médicaments topiques. Pour certains produits comme les corticoïdes, la pénétration cutanée est multipliée par 10 sur le visage et jusqu'à 40 sur le scrotum par rapport à la peau de l'avant bras. A l'opposé, les zones du corps où le stratum corneum est épais, comme les paumes des mains et les plantes des pieds, sont associées à une pénétration réduite des médicaments.

- ✓ **l'âge du patient** : chez le petit enfant et chez le prématuré il existe une immaturité de la fonction barrière cutanée et du stratum corneum qui favorise une pénétration accrue des produits. Par ailleurs, chez l'enfant, le rapport surface cutanée / masse corporelle est plus élevé que chez l'adulte, ce qui contribue à un risque accru d'absorption par voie cutanée et d'effet systémique des médicaments administrés par voie topique (voir tableau ci-dessous).

Principaux effets systémiques rapportés lors d'applications excessives de médicaments topiques chez le petit enfant

Produit	Utilisation	Toxicité	Contexte
Alcool	Antiseptique	Nécrose hémorragique	Prématuré
Corticoïdes	Anti-inflammatoire	Hypercorticisme, insuffisance surrénalienne	Dermatite atopique
Hexachlorophène	Antiseptique	Neurotoxicité	Contaminant du talc
Lidocaïne prilocaïne	Anesthésique	Epilepsie, méthémoglobinémie	Anesthésie du petit enfant
Lindane	Antiparasitaire	Epilepsie, neurotoxicité	Traitement de la gale
Salicylés	Kératolytique	Acidose métabolique, encéphalopathie	Petit enfant, anomalie génétique de la barrière
Sulfadiazine argentine	Antibiotique local	Agranulocytose, argyrie	Utilisation chronique, grandes surfaces

- ✓ la **pathologie cutanée** : de nombreuses maladies cutanées comportent des altérations du stratum corneum à l'origine d'une augmentation de la pénétration cutanée des médicaments (dermatite atopique, dermatoses bulleuses, brûlures, maladies génétiques affectant la barrière cutanée comme les ichtyoses ou le syndrome de Netherton).

3. Métabolisme cutané des médicaments

Il existe dans l'épiderme et dans le derme des activités enzymatiques pouvant contribuer au métabolisme de certains médicaments, comme par exemple les oestrogènes et les corticoïdes.

Des réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et de conjugaison peuvent être observées dans l'épiderme.

Pendant la contribution du métabolisme cutané est modeste (moins de 5% du médicament absorbé en général) principalement en raison de la saturation rapide des enzymes cutanées qui sont exprimées à un niveau faible par la grande quantité de substance appliquée sur la peau.

Classification des différentes formulations galéniques

Pour permettre au principe actif d'atteindre sa cible dans des conditions de stabilité, de pénétration optimale, il est nécessaire de l'inclure dans un excipient.

Les excipients modernes sont élaborés afin de permettre une bonne stabilité de la substance active (absence de dégradation avec le temps), une pénétration rapide de la substance lors d'applications cutanées.

Certains excipients peuvent en eux même avoir des propriétés thérapeutiques cliniquement mesurables. La formulation (excipient + principe actif) doit être adaptée à la maladie à traiter et aux localisations anatomiques.

1. Les poudres

Elles possèdent un pouvoir asséchant et réduisent les phénomènes de friction. Elles sont peu utilisées car elles peuvent favoriser la prolifération bactérienne et ne sont pas de bons vecteurs de pénétration du principe actif.

Elles sont d'utilisation peu pratique et contaminent l'environnement. Il existe encore quelques poudres commercialisées contenant des médicaments antifongiques.

2. Les préparations liquides

Il s'agit des solutions et lotions qui sont principalement utilisées sur les zones pileuses ou les lésions des plis. Elles s'évaporent rapidement et ont un effet en général assez transitoire. Les principales classes thérapeutiques formulées en solution sont les antiseptiques, les corticoïdes locaux, les antifongiques.

3. Les préparations semi-liquides

Il s'agit principalement des gels, des pommades et des crèmes.

- ✓ Les gels sont transparents et se liquéfient au contact de la peau. Ils sont constitués d'excipients hydrosolubles (polymères de celluloses) et d'agents humectants (glycols). Ils s'évaporent rapidement et sont adaptés au traitement des régions pileuses.
- ✓ Les crèmes sont des composés biphasiques comportant une émulsion de deux phases non miscibles. Suivant la concentration en eau de la formulation, on distingue des émulsions « huile dans eau » qui comportent des micelles de corps gras dans une phase continue aqueuse (30 à 80% d'eau) et des émulsions « eau dans huile » (moins de 25% d'eau) où la phase continue est huileuse. Ces dernières sont plus hydratantes du fait de leur effet occlusif. Des exemples connus d'émulsion eau dans huile sont le Cold cream et le Cérat. Pour stabiliser ces émulsions on a recours à des tensio-actifs qui peuvent être irritants comme par exemple le sodium-lauryl-sulfate. Par ailleurs des conservateurs sont souvent nécessaires pour assurer la stabilité des crèmes.
- ✓ Les pommades sont des préparations de consistance ferme constituées uniquement, ou presque, de corps gras (hydrocarbonés). Ces corps gras peuvent être totalement hydrophobes comme la vaseline ou moins hydrophobes comme la lanoline. Les pommades ont un pouvoir hydratant supérieur aux crèmes du fait de leur effet occlusif qui favorise le maintien de l'hydratation du stratum corneum. Elles ne contiennent habituellement pas de tensio-actif ni de conservateur. Elles sont moins agréables à utiliser que les crèmes et ne sont pas adaptées aux zones pileuses, aux plis et aux lésions suintantes.

Principales classes pharmacologiques des médicaments topiques et mode d'action

1. Anti-inflammatoires

Les médicaments anti-inflammatoires utilisés par voie topique sont représentés par deux grandes classes : les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine :

✓ **Corticoïdes locaux**

Les corticoïdes utilisables par voie topique, encore appelés dermocorticoïdes, sont utilisés depuis le début des années 1950 pour le traitement des maladies cutanées à composante inflammatoire.

Ce sont des **dérivés de synthèse** des glucocorticoïdes naturels.

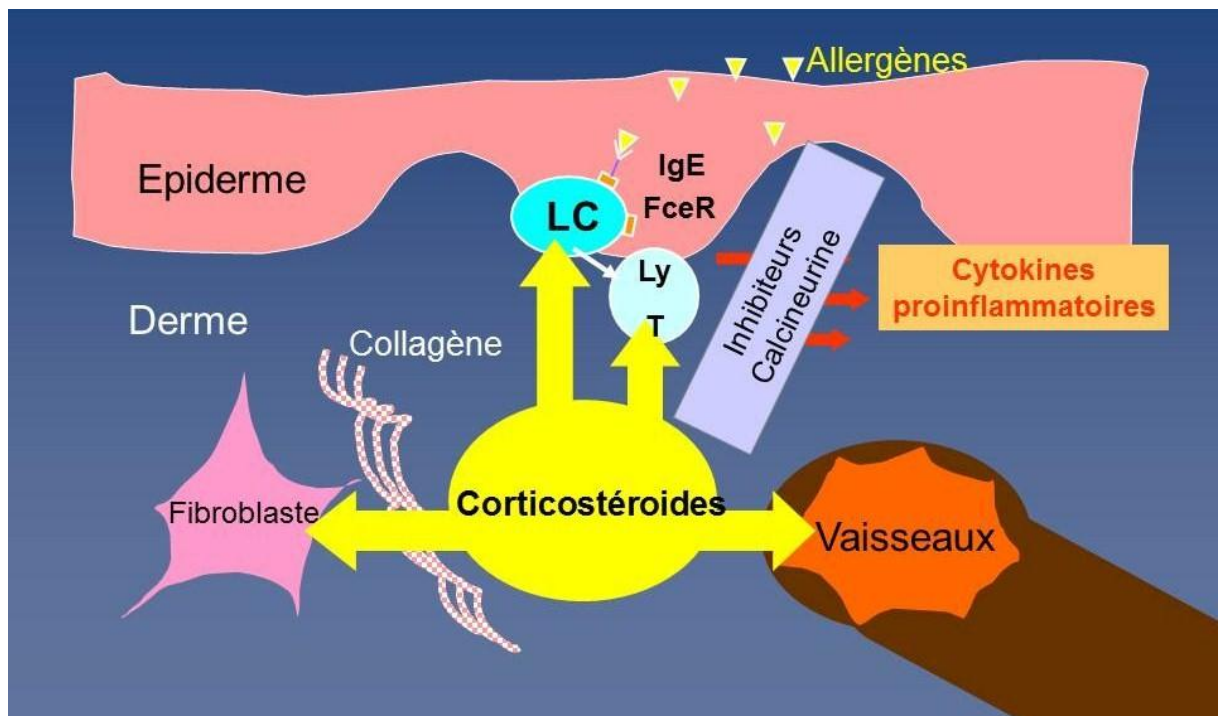
Leur mode d'action est pleiotrope, à l'image des glucocorticoïdes naturels, et s'exerce par la fixation à un récepteur intracellulaire spécifique : le récepteur aux glucocorticoïdes.

Leur action anti-inflammatoire est complexe et résulte d'une réduction de la production des médiateurs de l'inflammation, prostaglandines et leucotriènes.

Leur action immunosuppressive s'exerce sur les lymphocytes T et B par une inhibition de la voie de signalisation NF-kappa B et une réduction de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires.

Ils ont également une action inhibitrice sur la fonction des cellules de Langerhans et des cellules dendritiques et leur fonction de présentation d'antigènes. Les corticoïdes inhibent aussi la fonction des mastocytes et la survie des polynucléaires éosinophiles (induction d'apoptose).

Activité des corticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine



A côté de leur effet anti-inflammatoire, les corticoïdes ont des effets d'inhibition de la synthèse du collagène et des polysaccharides qui constituent la matrice extracellulaire du derme. Ces derniers effets sont responsables d'une atrophie cutanée (amincissement de la peau) lorsqu'on dépasse plusieurs semaines d'utilisation continue de corticoïdes locaux puissants. Cette atrophie est lentement réversible à l'arrêt du traitement.

En utilisation chronique prolongée, ils peuvent perturber la fonction barrière de l'épiderme en réduisant l'épaisseur du stratum corneum. Ils ont un effet vasoconstricteur variant suivant la puissance de la molécule et, en utilisation chronique, peuvent altérer l'endothélium vasculaire.

Les corticoïdes locaux sont utilisés dans de nombreuses dermatoses inflammatoires comme le psoriasis, l'eczéma de contact, la dermatite atopique.

✓ **Inhibiteurs topiques de la calcineurine**

Ils sont des composés isolés à partir de champignons telluriques (genre *Streptomyces*). Il s'agit de composés très lipophiles de poids moléculaire variant de 810 à 820 daltons qui pénètrent l'épiderme normal de façon adéquate mais qui ont un faible degré de pénétration cutanée en peau saine.

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine inhibent la transcription des cytokines inflammatoires dépendantes du facteur de transcription NF-AT. Cette inhibition est réversible et elle concerne aussi bien les cytokines de type Th1 (IL-2, interféron alpha) que les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10).

Ils exercent leur action principalement sur les lymphocytes T et les mastocytes.

Contrairement aux corticoïdes, les inhibiteurs topiques de la calcineurine n'ont pas d'action sur les fibroblastes ni sur les kératinocytes et ils n'induisent pas d'atrophie cutanée.

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine ont été principalement développés pour le traitement de la dermatite atopique mais sont également efficaces sur d'autres dermatoses inflammatoires comme le psoriasis des plis, la dermatite séborrhéique.

Dérivés de la vitamine D

Les dérivés de la vitamine D utilisés pour le traitement des maladies de peau sont le calcipotriol, le tacalcitol et le calcitriol.

La vitamine D est une molécule clé dans la régulation de l'homéostasie du calcium dans les organismes vivants. Elle se fixe à un récepteur nucléaire spécifique et module ainsi la transcription de nombreux gènes. Les dérivés de la vitamine D développés en dermatologie réduisent la prolifération et induisent une différenciation des kératinocytes. Ils ont également une action immunologique : réduction de la prolifération des lymphocytes T, inhibition de la synthèse de l'IL-2, action inhibitrice sur la présentation antigénique par les cellules de Langerhans.

Leur principale indication est le psoriasis, maladie inflammatoire caractérisée par un renouvellement épidermique accéléré sous la dépendance d'une activation chronique du système immunitaire.

2. Anti-infectieux

✓ Les antiseptiques

Ce sont des substances antimicrobiennes possédant une action rapide et un spectre d'activité large.

Leur mode d'action est peu spécifique et ils ne doivent pas être administrés par voie interne ou sur de grandes surfaces de manière répétée du fait d'un risque de toxicité.

Ils ont en général un effet transitoire et leur action est inhibée par les exsudats et le pus. Ils sont indiqués pour la désinfection de la peau avant un acte chirurgical et en traitement d'appoint des infections cutanées superficielles.

Les principaux antiseptiques appliqués sur la peau sont les dérivés iodés et les biguanides (chlorhexidine, hexamidine).

✓ Les antibiotiques locaux

Ils ont des indications restreintes car ils peuvent favoriser l'émergence de résistances bactériennes et leur activité est modeste.

L'érythromycine et la clindamycine constituent un traitement d'appoint de l'acné. La mupirocine et l'acide fusidique sont utilisés pour le traitement des infections bactériennes localisées et pour éradiquer le portage chronique de staphylocoque doré.

✓ Les antifongiques locaux

Les espèces les plus souvent responsables d'infections fongiques sont les candida (champignons levuriformes) et les dermatophytes (champignons filamenteux).

Il existe trois grandes classes d'antifongiques locaux indiqués pour les infections fongiques cutanées superficielles : les imidazolés (kétoconazole), les allylamines (terbinafine) et les pyridones (cyclopiroxolamine).

Les antifongiques agissent en inhibant la synthèse de l'ergosterol et en altérant la perméabilité de la membrane cellulaire fongique (imidazolés et allylamines), ou en inhibant les fonctions respiratoires et énergétiques (cyclopiroxolamine).

3. Modificateurs de la différenciation épidermique

Les rétinoïdes locaux

Dérivés semi-synthétiques de la vitamine A, ils se lient à des récepteurs nucléaires spécifiques et modulent l'activité de nombreux gènes.

Les rétinoïdes induisent une différenciation précoce des kératinocytes et une desquamation accélérée. Leurs principales indications sont l'acné, une maladie inflammatoire du follicule pilo-sébacé, et la prévention du vieillissement cutané induit par les rayons ultraviolets.

4. Les émoullients

Ils ne sont pas à proprement parler des médicaments.

Leur but est de favoriser l'hydratation cutanée et d'améliorer les propriétés sensorielles de la peau : souplesse, douceur. Ils constituent un complément important du traitement des maladies inflammatoires cutanées (psoriasis, dermatite atopique), de certaines maladies génétiques (ichtyoses) et des problèmes de sécheresse cutanée liés au vieillissement (xérose liée à l'âge).

Les émoullients peuvent augmenter l'hydratation des couches superficielles de l'épiderme par plusieurs mécanismes :

- ✓ **effet occlusif** : les huiles minérales, la vaseline, la lanoline et tous les produits très gras vont bloquer les pertes en eau du stratum corneum par l'occlusion qu'ils provoquent. Leur acceptabilité cosmétique peut être variable.
- ✓ **effet humectant** : la glycérine, l'urée, les acides alpha hydroxy vont augmenter la teneur en eau du stratum corneum.
- ✓ **effet « émollient »** : les acides gras, les céramides sont censés moduler la sécheresse cutanée en apportant au stratum corneum les lipides complexes déficitaires

Les émollissants permettent de réduire les sensations de grattage (prurit) associées à la sécheresse cutanée ainsi que la fréquence des poussées en cas de dermatite atopique.