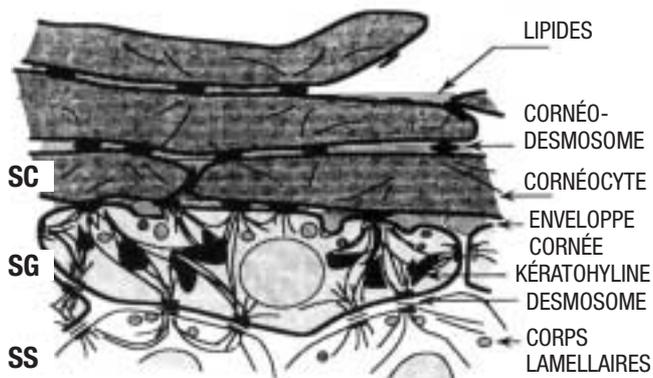


## Barrière cutanée - Absorption percutanée

### Barrière cutanée (fig. 1)

L'épiderme est un épithélium de revêtement. Sa fonction particulière est de constituer une barrière protégeant efficacement le milieu interne de l'environnement et, en tout premier lieu, de la dessiccation. En effet, l'eau est un constituant majoritaire de notre organisme et représente 60 à 65 p. 100 du poids corporel de l'adulte. Dans la peau, l'eau (6 à 8 litres environ) est majoritairement répartie dans le derme où elle forme un gel semi-fluide avec différentes protéines de structures ; l'épiderme ne renferme plus que 120 ml d'eau et la couche cornée en surface à peine 20 ml. C'est principalement grâce à cette hydrophobicité que la couche cornée joue un rôle de barrière à la diffusion de l'eau et permet d'éviter la dessiccation de l'individu. La couche cornée, étape ultime de la différenciation des kératinocytes, est schématiquement constituée de piles de cellules anucléées, aplaties, les cornéocytes soudés dans les couches profondes par des jonctions serrées et par un ciment extracellulaire dans lequel les lipides ont un rôle capital (céramides++, acides gras libres, triglycérides, cholestérol).



SC : stratum corneum ; SG : stratum granulosum ; SS : stratum spinosum

**Fig. 1.** Schéma de la partie supérieure de l'épiderme : formation de la couche cornée. Lorsque le kératinocyte atteint le stratum spinosum, il entame un processus de différenciation irréversible aboutissant à l'apoptose. À la fin de ce processus (stratum granulosum), certains organites disparaissent tel le noyau, tandis que se forment des précurseurs de la couche cornée comme les corps lamellaires et la kératohyaline. Les corps lamellaires déversent dans l'espace intercellulaire un ciment composé de couches lipidiques disposées parallèlement aux membranes cellulaires. Ceci aboutit à la formation de cornéocytes étroitement soudés par un ciment extracellulaire et par des attaches de natures protéiques appelées cornéodesmosomes (desmosomes ayant subi des transformations).

Cette barrière réalisée par la couche cornée n'est pas absolue ; en effet, il existe une perte transépidermique d'eau ou perte insensible en eau minimale, mais qui peut augmenter dans certaines situations pathologiques. Ainsi, les pertes insensibles en eau sont multipliées par 10 environ chez les prématurés. Au cours de la dermatite atopique, un déficit en céramides pourrait expliquer les modifications de l'hydratation cutanée avec une augmentation des pertes transépidermiques.

Si la fonction majeure de la couche cornée est le contrôle des flux hydriques, elle contrôle de ce fait en grande partie l'absorption percutanée.

### Absorption percutanée

#### PHARMACOCINÉTIQUE TRANSCUTANÉE

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.

#### 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.

#### 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  $\mu\text{m}$ , soit 40 à 80 fois l'épaisseur de la couche cornée !).

Il existe 2 autres voies de passage :

- transcellulaire,
- transannexielle (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.

#### L'ABSORPTION PERCUTANÉE EST INFLUENCÉE PAR

##### *L'âge*

- La couche cornée est immature chez le grand prématuré (< à 31 semaines) avec diffusion percutanée x 100 à 1 000 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).

##### *Le site d'application*

- Région rétro-auriculaire : 2 fois plus perméable, d'où applications, fréquentes à ce niveau, de système transdermique.
- 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.
  - Les promoteurs chimiques (solvants, kératolytiques, surfactants) qui modifient les lipides du *stratum corneum*.
  - Les promoteurs physiques à l'étude pour favoriser l'absorption de certaines molécules de haut poids moléculaire comme les polypeptides.
  - Le courant électrique : ionophorèse : migration d'une molécule ionisée dans un champ électrique. Electro-poration : création d'électropores dans le *stratum corneum* par l'application d'un courant.
  - Les ultrasons : phonophorèse.