UNIVERSITE MOHAMMEDV –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2013 ***THESE N° : 60***

VOIE CUTANÉE ET STRATÉGIES DE PROMOTION DE LA PÉNÉTRATION CUTANÉE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

PAR

Mr KHALEQ AYOUB

Né le 03 MARS 1985 à CASABLANCA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT

EN PHARMACIE

MOTS CLES : Voie cutanée, *Stratum corneum*, Promoteurs de pénétration, Immunisation transcutanée.

MEMBRES DE JURY

Mr. M.ZOUHDI Professeur de Microbiologie	**PRESIDENT**
Mr. A.LAATIRIS Professeur de Pharmacie galénique	**RAPPORTEUR**
Mr.M.BOUI Professeur agrégé de Dermatologie	**JUGES**
Mr.A.BENNANA Professeur agrégé de Gestion pharmaceutique et informatique	

بسم الله الرحمن الرحيم
سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم
سورة البقرة: الآية: 32
صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

1.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
2.	Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

3.	Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
4.	Pr. BENSOUDA Mohamed	Anatomie
5.	Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
6.	Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

7.	Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
8.	Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

9.	Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
10.	Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
11.	Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne

12.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
13.	Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

14.	Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
15.	Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
16.	Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
17.	Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

18.	Pr. AJANA Ali	Radiologie
19.	Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
20.	Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
21.	Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
22.	Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
23.	Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
24.	Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
25.	Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

26.	Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
27.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
28.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
29.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

30.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
31.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
32.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
33.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
34.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
35.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
36.	Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
37.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
38.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
39.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

40.	Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
41.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
42.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
43.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
44.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
45.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
46.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
47.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie

48.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
49.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
50.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
51.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
52.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
53.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
54.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
55.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

56.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
57.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
58.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
59.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
60.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
61.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
62.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
63.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
64.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
65.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
66.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
67.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
68.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
69.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

70.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
71.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
72.	Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
73.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
74.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
75.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
76.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
77.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
78.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
79.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
80.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
81.	Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
82.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
83.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
84.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
85.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
86.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
87.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
88.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique

89.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
90.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
91.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
92.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
93.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

Mars 1994

94.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
95.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
96.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
97.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
98.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
99.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
100.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
101.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
102.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
103.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
104.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
105.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
106.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
107.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

108.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
109.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
110.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
111.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
112.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
113.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
114.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
115.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
116.	Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
117.	Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
118.	Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
119.	Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
120.	Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
121.	Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
122.	Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
123.	Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
124.	Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
125.	Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
126.	Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

127.	Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
128.	Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
129.	Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
130.	Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
131.	Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
132.	Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
133.	Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
134.	Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
135.	Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
136.	Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
137.	Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
138.	Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

139.	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
140.	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
141.	Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
142.	Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
143.	Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
144.	Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
145.	Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
146.	Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
147.	Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
148.	Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
149.	Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
150.	Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
151.	Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
152.	Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
153.	Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
154.	Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
155.	Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
156.	Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

157.	Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
158.	Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
159.	Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
160.	Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
161.	Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
162.	Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
163.	Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
164.	Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

165.	Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
166.	Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
167.	Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

168.	Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
169.	Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
170.	Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
171.	Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
172.	Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
173.	Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
174.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
175.	Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
176.	Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
177.	Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
178.	Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
179.	Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
180.	Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
181.	Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
182.	Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
183.	Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
184.	Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
185.	Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

186.	Pr. AIDI Saadia	Neurologie
187.	Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
188.	Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
189.	Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
190.	Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
191.	Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
192.	Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
193.	Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
194.	Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
195.	Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
196.	Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
197.	Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
198.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
199.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
200.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
201.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
202.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
203.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
204.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

205.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
206.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
207.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
208.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
209.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
210.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
211.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
212.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
213.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
214.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
215.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
216.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
217.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
218.	Pr. BOUHOUCH Rachida	Cardiologie
219.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
220.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
221.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
222.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
223.	Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
224.	Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
225.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
226.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
227.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
228.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
229.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
230.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
231.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
232.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
233.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
234.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
235.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
236.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
237.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
238.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
239.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
240.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
241.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
242.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
243.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
244.	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
245.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
246.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

247.	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
248.	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
249.	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
250.	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
251.	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
252.	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
253.	Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
254.	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
255.	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
256.	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
257.	Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
258.	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
259.	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
260.	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
261.	Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
262.	Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
263.	Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
264.	Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
265.	Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
266.	Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
267.	Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
268.	Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
269.	Pr. IKEN Ali	Urologie
270.	Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
271.	Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
272.	Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
273.	Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
274.	Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
275.	Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
276.	Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
277.	Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
278.	Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
279.	Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
280.	Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
281.	Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
282.	Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
283.	Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
284.	Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
285.	Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
286.	Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

287.	Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
288.	Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
289.	Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
290.	Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
291.	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
292.	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
293.	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
294.	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
295.	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
296.	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
297.	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
298.	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
299.	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
300.	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
301.	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
302.	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
303.	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
304.	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
305.	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
306.	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
307.	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
308.	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
309.	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
310.	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

311.	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
312.	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
313.	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
314.	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
315.	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
316.	Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
317.	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
318.	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
319.	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
320.	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
321.	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
322.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
323.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
324.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
325.	Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
326.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
327.	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie

328.	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
329.	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
330.	Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
331.	Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
332.	Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
333.	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
334.	Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
335.	Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
336.	Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
337.	Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

423.	Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
425.	Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427.	Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428.	Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429	Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430.	Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431.	Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432.	Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433.	Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434.	Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435.	Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436.	Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437.	Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438.	Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439.	Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440.	Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441	Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442.	Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443.	Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444.	Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445.	Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446.	Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447.	Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.	Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449.	Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450.	Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451.	Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452.	Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453.	Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454.	Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455.	Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456.	Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457.	Pr. TELLAL Saida*	Biochimie

458. Pr. ZAHRAOUI Rachida — Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid — Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid — Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * — Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed * — Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia — Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra * — Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine * — Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir * — Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef * — Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi * — Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed — Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * — Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad * — Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * — Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine — Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa * — Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia — Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab — Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef * — Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha * — Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine * — Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame — Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain * — Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad * — Virologie
483. Pr. GANA Rachid — Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed * — Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira — Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine — Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria — Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou * — ORL
489. Pr. AOUFI Sarra — Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain — Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane * — Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila — Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima — Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid * — Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual * — Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima — Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed * — Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib * — Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb — Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan * — Radiothérapie

501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie

Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérotique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI	Chirurgie pédiatrique
Pr. Mounir ER-RAJI	Chirurgie pédiatrique
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI	Chirurgie générale
Pr. Ahmed JAHID	Anatomie Pathologique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *	Médecine interne
Pr. MEHSSANI Jamal *	Psychiatrie
Pr. BELAIZI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. BENCHEBBA Drissi *	Traumatologie orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI M^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes frères

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.

Que cette thèse puisse vous traduire ma profonde affection.

A ma grande famille

En témoignage de mon respect et de mon amour.

A mes amis

En souvenir des agréables moments partagés

Remerciement

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie à la faculté de médecine et de pharmacie de rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes forts impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre haute estime.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur A.LAATIRIS

Professeur de Pharmacie galénique à la faculté de médecine et de pharmacie de rabat

Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualité qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre gratitude et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur M.BOUI

Professeur agrégé de Dermatologie à la faculté de médecine et de pharmacie de rabat

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.
Veuillez trouver ici, chère maitre, l'expression de notre respectueux dévouement.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur A.BENNANA

Professeur agrégé de Gestion pharmaceutique et informatique à la faculté de médecine et de pharmacie de rabat

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Abréviations

A : Chaîne d'acide gras hydroxylée en position α.

APC : Cellules présentatrices d'antigènes.

CH : Cholestérol.

CG : Chromatographie en phase gazeuse.

CL : Cellules de Langerhans.

CS : Sulfate de cholestérol.

C*sc* : Concentration du principe actif dans la couche cornée.

C*v* : Concentration du principe actif dans le véhicule.

D : Coefficient de diffusion.

DA : Dermatite atopique.

DC : Cellules dendritiques.

EO : Chaîne d'acide gras estérifiée en position ω.

FTC : Technique à follicule fermé.

FDA : Food and drug administration.

H : Chaîne hydroxysphingosine.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

J : Flux de diffusion ou taux de transfert.

K*oct/eau* : Coefficient de partage entre l'eau et l'octanol.

K*p* : Coefficient de perméabilité dans la couche cornée.

K*sc* : Coefficient de partage entre la couche cornée et le véhicule.

Lag : Temps de latence.

MW : Masse molaire.

N : Chaîne d'acide gras non hydroxylée.

NHA : Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène.

NHD : Nombre de donneurs de liaison hydrogène.

NMF : Natural Moisturizing factor ou facteur naturel d'hydratation.

OVA : Ovalbumine.

P : Chaîne phytosphingosine.

PAMAM : Dendrimères Poly-amido-amine.

PIE : Perte insensible en eau.

Q : Quantité de soluté pénétré.

SB : Strate basale (ou ouche basale).

SBF : Sonophorèse basse fréquence.

SC : *Stratum corneum.*

SHF : Sonophorèse haute fréquence.

SG : *Stratum granulosum.*

SLN : Nanoparticule lipidique solide.

SS : *Stratum spinosum.*

Liste des figures

Figure 1 : Image au microscope optique d'une coupe histologique de la peau……..... **4**

Figure 2 : Structure anatomique de la peau……. **5**

Figure 3 : Structure de l'épiderme……... **6**

Figure 4 : Schéma de la différenciation épidermique : cornification suivie de la desquamation……. **7**

Figure 5 : Représentation schématique de la structure «brique et mortier» du *stratum corneum*……... **12**

Figure 6 : Microscopie électronique de l'interface *stratum corneum-stratum granulosum*……..... **14**

Figure 7 : Structure moléculaire des principales céramides……..... **15**

Figure 8 : Structure chimique du cholestérol (**A**) et du sulfate de cholestérol (B)…….. **16**

Figure 9 : Organisation moléculaire des lipides du *stratum corneum*..... **18**

Figure 10 : A) structure du follicule pilo-sébacée ; B) imagerie fluorescente d'un follicule pilo-sébacée……... **22**

Figure 11 : Sites potentiels pour l'effet de médicaments et des toxines, suivant les différentes couches de la peau…… **30**

Figure 12 : Représentation schématique du processus d'absorption cutanée…….. **32**

Figure 13 : Relation entre les logarithmes des coefficients de partage : *stratum corneum*-eau (K*sc-eau*) et octanol-eau (K*oct-*

eau)…….. **35**

Figure 14 : Quantité de soluté pénétré (Q) avec le temps (*t*)…….. **37**

Figure 15 : Démonstration de la cinétique **flip-flop*…… **41**

Figure16 : Mécanisme d'action des : prodrogues, drogue douce prodrogue douce…….. **44**

Figure 17 : Schéma des trois voies de pénétration cutanée ……..... **47**

Figure 18 : Pénétration transépidermique à travers le modèle «brique et mortier » du *stratum corneum*…….. **48**

Figure 19 : Echantillon de peau après le blocage des follicules pileux avec vernis à ongles……. **52**

Figure 20 : Coupe histologique montrant la pénétration des nanoparticules marquées par fluorescence dans un follicule pileux…… **53**

Figure 21 : L'eau dans l'épiderme…..…….. **59**

Figure 22 : Efficacité clinique probable de divers anti-inflammatoires non stéroïdiens…….. **63**

Figure 23 : **A**) et **C)** une cellule de Franz à diffusion statique. **B)** Cellule de diffusion de Franz à flux continu…….. **76**

Figure 24 : Cellule de diffusion à flux continu de Bronaugh type horizontale……. **77**

Figure 25 : Relation entre perte insensible en eau et tape stripping…… **96**

Figure 26 : Schéma du dispositif de microdialyse cutanée…….. **97**

Figure 27 : Comparaison des données de pénétration cutanées *in vitro* et

in vivo…… **98**

Figure 28 : Diagramme des stratégies de promotion de la pénétration cutanée…….. **102**

Figure 29 : Dispositif de sonophorèse appliqué à la peau……. **105**

Figure 30 : Principe de l'iontophorèse…….. **107**

Figure 31 : Iontophorèse appareillage et mécanismes d'action……. **108**

Figure 32 : Système patch- Magnétophorèse…… **110**

Figure 33 : Schéma d'administration de médicaments utilisant un injecteur jet liquide sans aiguille……... **112**

Figure 34 : Exemple d'injecteur jet liquide pour l'administration de l'insuline, disponibles dans le commerce……. **113**

Figure 35 : Schéma d'administration de médicaments utilisant l'injecteur de poudre…….. **114**

Figure 36 : Perforation du *stratum corneum* (flèches) par une particule d'or…… **115**

Figure 37 : **a**) Aiguille hypodermique, *versus* **b**) microaiguille creuse…… **116**

Figure 38 : Méthodes d'administration de médicaments à travers la peau en utilisant des microaiguilles…….. **118**

Figure 39 : Microaiguilles solides……. **119**

Figure 40 : Microaiguilles solides revêtues…….. **120**

Figure 41 : Microaiguilles solubles ou biodégradables……. **120**
Figure 42 : Microaiguilles creuses…… **121**

Figure 43 : Schéma d'administration de médicament par ablation thermique…….. **123**

Figure 44 : Différents mécanismes d'action des promoteurs de pénétration…… **126**

Figure 45 : Exemples de structures chimiques des promoteurs de pénétration…… **127**

Figure 46 : Structure d'un niosome…….. **134**

Figure 47 : Structure du mono-stéarate de sorbitan (Span60)…… **135**

Figure 48 : Structure d'un ethosome……. **136**

Figure 49 : Sites cutanées potentiels pour la livraison de nanoparticules……... **138**

Figure 50 : Représentation schématique de la structure d'un dendrimère…… **139**

Figure 51 : Représentation schématique des trois mécanismes potentiels de pénétration du médicament dans la peau en utilisant des dendrimères…….. **140**

Figure 52 : Structure d'un dendrimère PAMAM…….. **141**

Figure 53 : Différentes composantes du dispositif transdermique…… **143**

Figure 54 : Deux types d'architecture des dispositifs transdermique…... **144**

Figure 55 : Microémulsions E/H et H/E…… **149**

Figure 56 : Système immunitaire de la peau et mécanisme d'induction de réponse immunitaire……. **156**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques du perméat favorables au passage cutané……. **50**

Tableau 2 : Facteurs principaux influençant l'absorption dans la peau humaine……. **55**

Tableau 3 : Différences du coefficient d'absorption des médicaments topiques selon le site anatomique……. **57**

Tableau 4 : Classification chimique des promoteurs de pénétration les plus souvent utilisés avec leurs mécanismes d'action…….. **129**

Tableau 5 : Exemples de promoteurs de pénétrations utilisés dans les produits topiques commerciaux……. **131**

Tableau 6 : Exemples de promoteurs de pénétration utilisés dans des produits transdermiques commerciaux……. **131**
.

Tableau 7 : Exemples de médicaments utilisés dans les dispositifs transdermiques…….. **146**

Tableau 8 : Techniques combinées avec les dispositifs transdermiques…….. **147**

Tableau 9 : Techniques combinatoires…….. **154**

Tableau 10 : Exemples d'études cliniques basées sur des nouvelles approches d'immunisation transcutanée…….. **157**

Tableau 11 : Différentes Techniques de vaccination transcutanée…….. **159**

Table des matières

Introduction…….…….. 1

PREMIERE PARTIE : La peau humaine : structure et fonctions

I -	**Structure de la peau……**	**4**
1-	L'épiderme…….	**5**
1-1-	Epiderme viable…….....	**9**
1-2-	La couche cornée ou *stratum corneum*…….	**11**
1-2-1-	Les cornéocytes…….	**12**
1-2-2-	La matrice lipidique……...	**13**
1-2-2-1-	Les céramides……	**14**
1-2-2-2-	Le cholestérol (CH) et sulfate de cholestérol (CS)……	**16**
1-2-2-3-	Les acides gras……...	**17**
1-2-2-4-	L'organisation des lipides dans la couche cornée……..	**17**
2-	Le derme……	**19**
3-	L'hypoderme…….	**21**
4-	Les annexes cutanées……..	**21**
II -	**Fonctions de la peau humaine……**	**24**
1-	Contrôle de la température…….	**24**
2-	Protection contre les facteurs extérieurs …….	**24**
3-	La fonction barrière……	**25**
3-1-	Les éléments clés de la barrière cutanée……	**25**
3-2-	Les fonctions de barrière épidermique……...	**26**
3-3-	Altérations de la barrière épidermique exemple de la dermatite atopique…….	**27**

DEUXIEME PARTIE : Administration par voie cutanée

I-	**Les enjeux de l'application cutanée……**	**29**
1-	Objectifs…….	**29**
2-	La complexité de la voie cutanée……..	**31**
II-	**Processus d'absorption à travers la peau……...**	**32**
1-	Transport à travers le *stratum corneum*…….	**34**
1-1-	Partage……...	**34**
1-2-	Diffusion……	**35**

1-3-	La relation entre le partage et la diffusion…….	**38**
2-	Transport à travers l'épiderme viable……	**39**
2-1-	Partage……	**39**
2-2-	Diffusion……	**39**
3-	Transport à travers le derme et circulation systémique…….……	**40**
3-1-	Le transport convectif……	**40**
3-2-	Clairance……	**40**
3-3-	Métabolisme dans la peau……..	**42**
III-	**Mécanisme d'absorption cutanée……...**	**47**
1-	La pénétration transépidermique……	**48**
2-	La pénétration à travers les annexes cutanées……	**51**
IV-	**Les facteurs influençant l'absorption cutanée……...**	**55**
1-	Facteurs physiologiques ……..……....	**56**
1-1-	Espèce……	**56**
1-2-	Age, sexe, race……...	**56**
1-3-	Site anatomique……	**57**
1-4-	Température et flux sanguin……..	**58**
1-5-	Hydratation cutanée et occlusion……..	**58**
1-6-	Effet réservoir…….…...	**60**
1-7-	Pathologie……..	**61**
2-	Facteurs physico-chimiques……..	**62**
2-1-	Etat physique…….	**62**
2-2-	Poids moléculaire……...	**62**
2-3-	Flux maximal…….	**63**
2-4-	Ionisation……	**64**
3-	Facteurs liés à la formulation……	**65**
3-1-	Diffusivité de la molécule dans la peau…….	**65**
3-2-	Solubilité de la molécule dans la peau……..	**66**
3-3-	Degré de saturation……	**67**
4-	Les formulations utilisées dans l'application topique……	**68**

<u>TROISIEME PARTIE</u> : Méthodes d'étude de l'absorption cutanée

I-	**Méthodes *in vitro*……**	**73**
1-	Principe de l'essai……..	**73**
2-	Descriptions de la méthode d'essai ……..	**74**
2-1-	Les cellules de diffusion……	**74**

2-1-1-	Cellules de diffusion statique……	**75**
2-1-2-	Cellules de diffusion dynamique……	**77**
2-1-3-	Comparaison des différents systèmes de cellules *in vitro*……	**78**
2-2-	Fluide receveur……..	**79**
2-3-	Préparation de la peau……..	**80**
2-4-	Intégrité de la peau…….……	**81**
2-5-	Substance d'essai……...	**81**
2-6-	Préparation d'essai…….……	**82**
2-7-	Concentrations et formulations des substances d'essai…….	**82**
2-8-	Application sur la peau……..	**82**
2-9-	Température……...	**84**
2-10-	Durée de l'exposition et échantillonnage……..	**84**
3-	Procédures terminales……	**85**
4-	Résultats…….	**85**
II-	**Méthode *in vivo*……**	**86**
1-	Etudes réalisées sur les animaux de laboratoire……..	**86**
1-1-	Considérations initiales …….	**86**
1-2-	Principe de l'essai …….	**87**
1-3-	Mode opératoire ……	**88**
1-3-1-	Sélection de l'espèce animale……	**88**
1-3-2-	Nombre et sexe des animaux…….	**88**
1-3-3-	Conditions d'hébergement et d'alimentation……	**89**
1-3-4-	Préparation des animaux……	**89**
1-3-5-	Substance d'essai……..	**90**
1-3-6-	Préparation de l'essai…….	**90**
1-3-7-	Application sur la peau……..	**90**
1-3-8-	Durée de l'exposition et échantillonnage……..	**91**
1-4-	Procédures terminales……	**92**
1-5-	Résultats…….	**94**
2-	Etudes réalisées sur des volontaires humains……	**94**
2-1-	Tape stripping……	**95**
2-2-	Perte insensible en eau ou pertes hydriques transépidermiques…….	**96**
2-3-	Microdialyse cutanée…….	**97**

3- Résultats *in vivo* versus *in vitro*……. **98**

<u>QUATRIEME PARTIE</u> : Stratégies pour de promotion de la pénétration cutanée

I- Techniques actives de promotion de la pénétration à travers la peau…….. 103
1- Dispositifs à ultrasons…… **104**
1-1- Sonophorèse……... **104**
2- Dispositifs électriques ……... **106**
2-1- Iontophorèse…….. **106**
2-2- Electroporation……... **109**
2-3- Magnétophorèse……. **110**
3- Dispositifs à haute pression : injecteurs de liquide et poudre…… **111**
4- Microaiguilles : solides, creuses et dégradables…… **115**
4-1- Les microaiguilles solides…….. **119**
4-2- Les microaiguilles solides revêtues…… **119**
4-3- Les microaiguilles biodégradables ou hydrosolubles……. **120**
4-4- Les microaiguilles creuses…… **121**
5- Dispositifs thermiques et optiques …… **123**
5-1- Ablation thermique…… **123**
5-2- Ondes photomécaniques…… **123**
II- Techniques passives de promotion de la pénétration…… 125

1- Promoteurs chimiques de la pénétration cutanée……... **125**
1-1- Classification chimique et mécanismes d'action …….. **126**
1-2- Les promoteurs de pénétration dans les formulations commerciales……. **130**
2- Formulations galéniques…… **132**
2-1- Les systèmes vésiculaires…….. **132**
2-2- Les systèmes nanoparticulaires……. **137**
2-3- Les dendrimères……. **138**
2-4- Systèmes thérapeutiques transdermiques…….…. **142**
2-5- Mélanges eutectiques……. **148**

2-6- Formulations Super-chargées……. **148**
2-7- Microémulsions……. **149**
2-8- Complexes d'inclusion…….. **151**
2-9- Hydrogels……... **151**
III- Nouvelles techniques combinatoires……... 153

IV- Perspectives d'avenir : immunisation transcutanée…….. 155

RESUME
BIBLIOGRAPHIE

Introduction

La voie cutanée correspond à l'utilisation de la peau, le plus grand organe du corps humain, en vue de l'administration de molécules à potentiel thérapeutique ou cosmétique.

Historiquement, l'usage de la voie cutanée pour la livraison locale, régionale ou topique, destinée à traiter la peau (par exemple, l'acné), ou de manifestations cutanées d'une maladie générale (par exemple, le psoriasis), occupait une place importante et monopolisait la thérapeutique cutanée.

L'usage de cette voie s'est étendu pour la livraison systémique, transdermique ou transcutanée, destinée à traiter des maladies systémiques et vise à atteindre des niveaux thérapeutiques de la molécule médicamenteuse dans la circulation systémique.

La voie cutanée bénéficie de la grande surface cutanée disponible, fournit plus de confort au patient et permet d'éviter la douleur, et les infections possibles en comparaison avec la voie injectable, en outre elle permet d'augmenter la biodisponibilité des médicaments et plusieurs effets secondaires rencontrés lors des administrations orales, en évitant l'effet de premier passage hépatique et en bénéficiant de la faible dégradation enzymatique.

Autres avantages de la voie cutanée sont les durées d'application extrêmement longues rendues possibles par l'administration transdermique, la simplicité du suivi du traitement, et donc l'amélioration de la compliance du patient.

En revanche la fonction barrière de la peau et notamment de sa couche la plus externe, le *stratum corneum*, fait de l'administration par voie cutanée un véritable challenge, challenge relevé par la connaissance approfondie de la structure de la peau et ses couches constituves, l'évaluation de la pénétration cutanée par différentes méthodes (*in vivo* et *in vitro*), et la large gamme de stratégies et modes d'administration actuellement proposés [1, 2, 3, 4].

PREMIERE PARTIE :

La peau humaine : structure et fonctions

I - Structure de la peau

La peau est le plus grand organe de l'organisme, avec une surface d'environ 2 m^2 et un poids d'environ 5 kg pour un adulte de 70 kg. C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes. Structurellement et en relation avec son origine embryologique, la peau est divisée en deux régions très différentes : l'épiderme qui a une origine ectodermique et le derme d'origine mésodermique [5].

La peau est constituée de plusieurs couches qui différent par leur composition et structure. Ils sont de la plus profonde à la surface de la peau: l'hypoderme ; le derme et l'épiderme (Figure 1et 2).

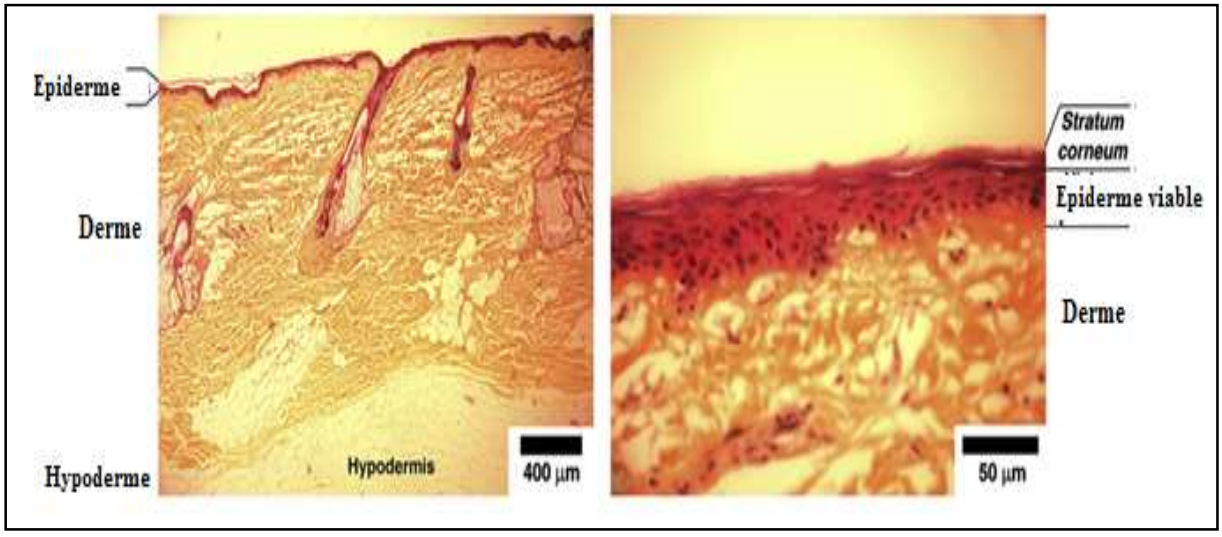


Figure 1 : Image au microscope optique d'une coupe histologique de la peau. Montrant les différentes couches de la peau : l'épiderme, le derme et l'hypoderme [1].

Barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, la peau est un organe complexe, dont la structure anatomique comprend plusieurs structures assurant diverses fonctions :

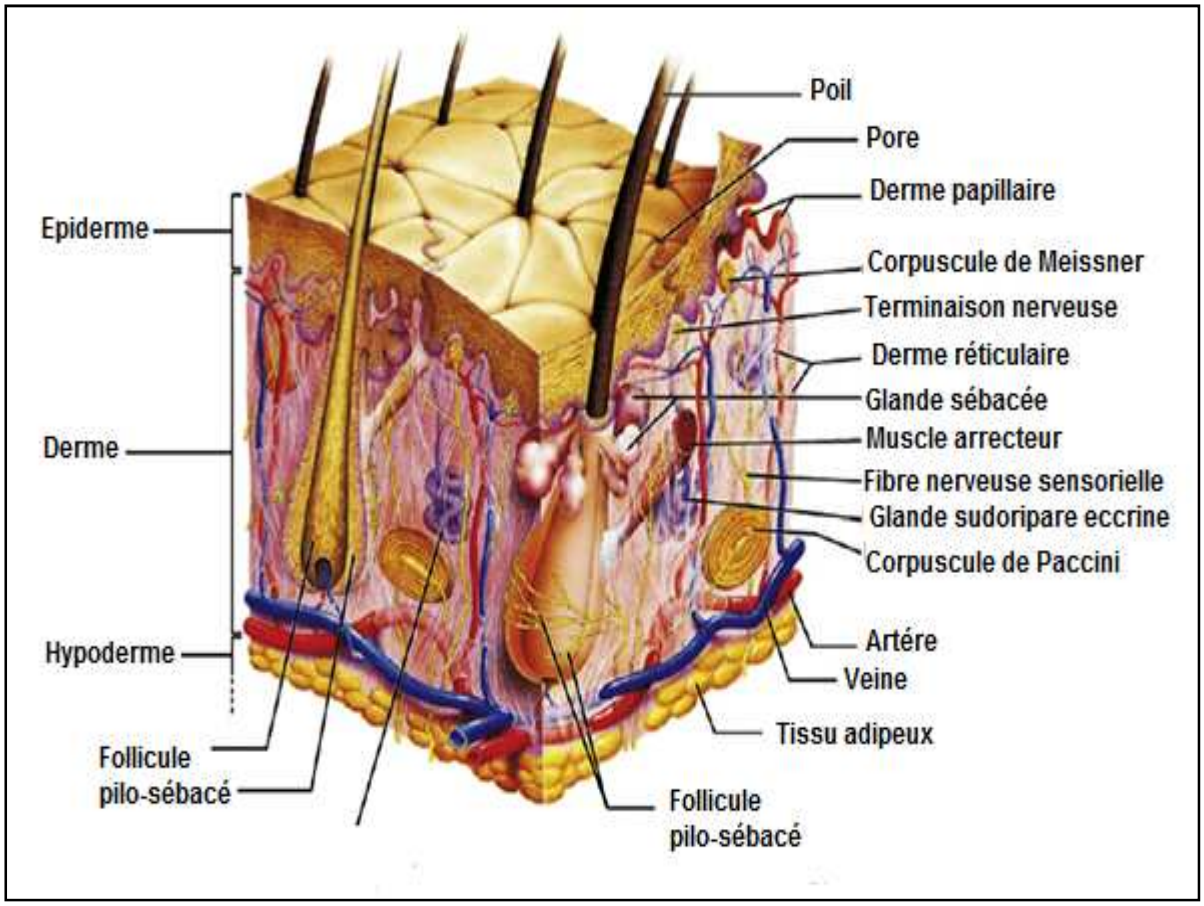


Figure 2 : structure anatomique de la peau [6].

1-L'épiderme [1, 2, 7, 8]

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié et kératinisé en perpétuel renouvellement, son épaisseur est de 50 à 150µm.

Il est normalement constitué de 4 types cellulaires : Les kératinocytes qui représentent 80% de l'ensemble de ses cellules. Les autres cellules de l'épiderme sont les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes) et les cellules de Merkel.

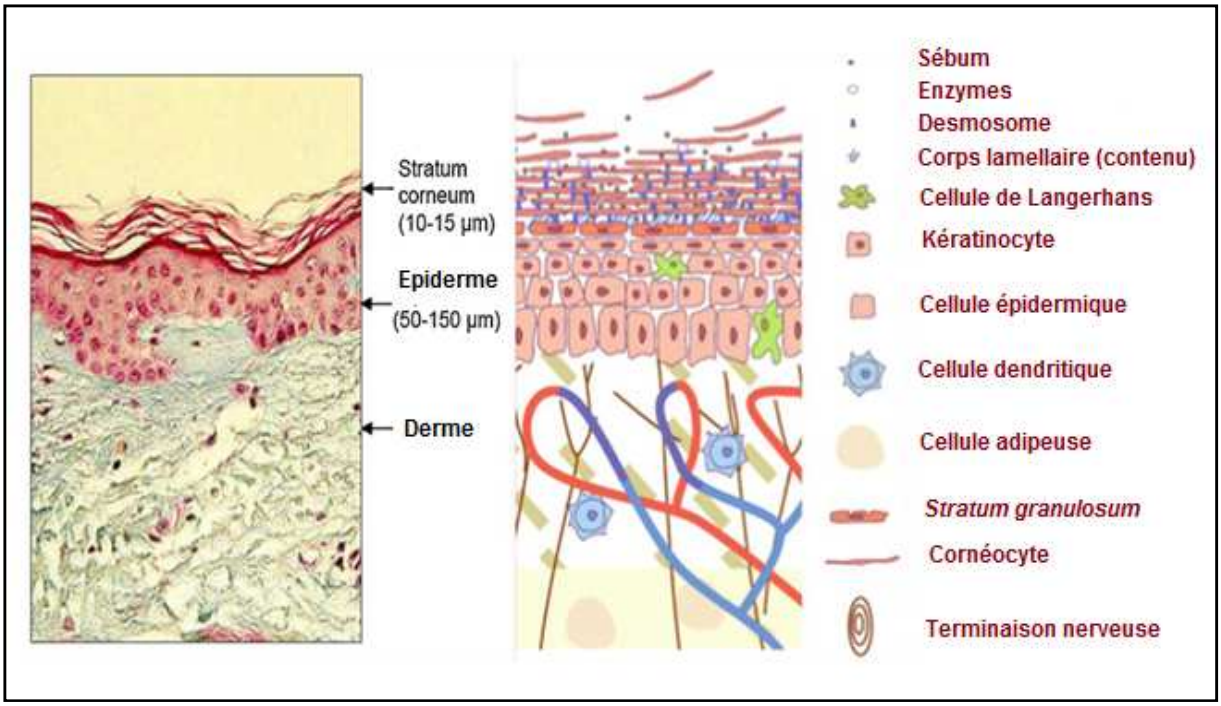


Figure 3 : structure de l'épiderme [7].

La fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais ce sont également des cellules qui ont une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules, leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...).

Dans l'épiderme, les kératinocytes se différencient tout au long de leur migration de l'assise basale vers la couche granuleuse, selon un programme complexe et vectorisé d'expression génique. Ils se transforment finalement en cornéocytes au cours d'un véritable processus de mort cellulaire programmée appelée cornification ou kératinisation. L'empilement de ces cellules « mortes », aplaties et de grande taille à la surface externe de l'épiderme constitue la couche cornée encore appelée *stratum corneum*.

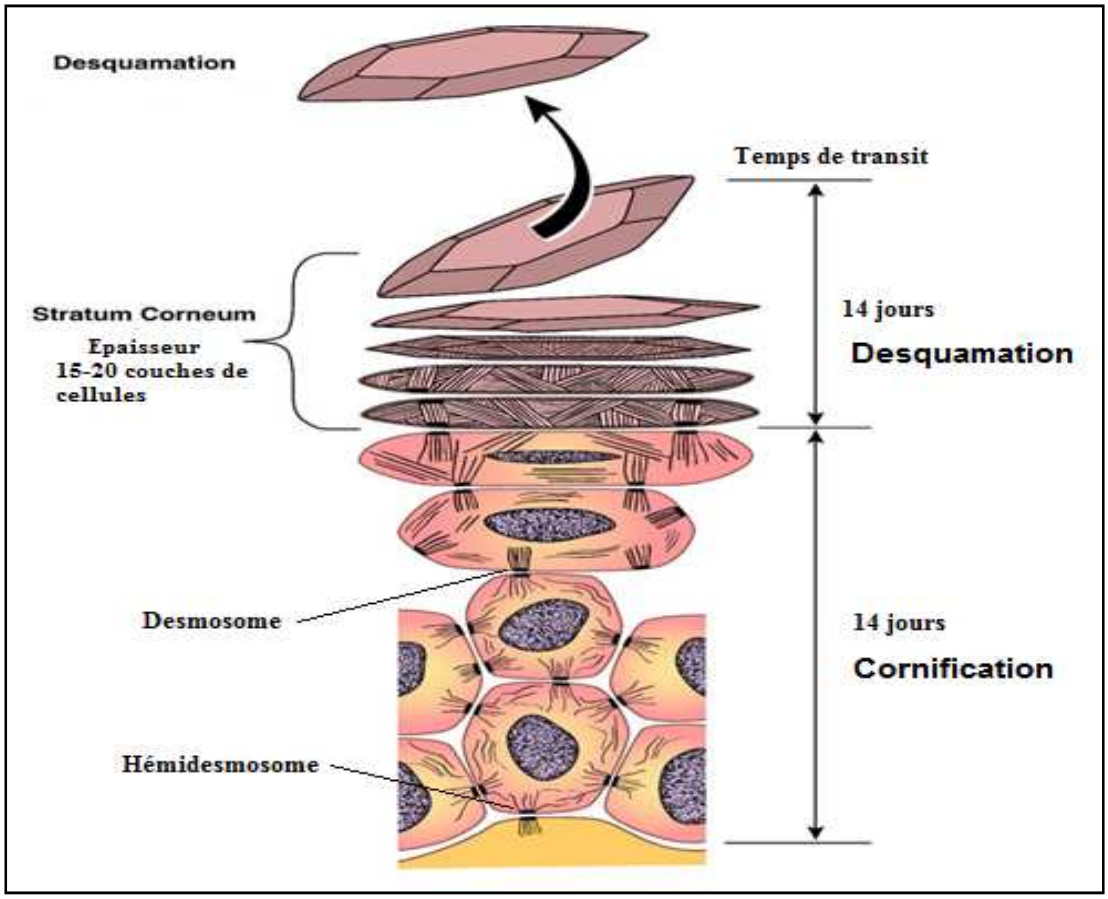


Figure 4 : Schéma de la différenciation épidermique : cornification suivie de la desquamation. Adapté de [9].

La cornification se caractérise par :

- L'élimination de tous les organites intracellulaires et du noyau.
- La transformation des desmosomes (structures jonctionnelles intercellulaires responsables de La cohésion tissulaire) en cornéodesmosomes. En effet les hémi-desmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire et les desmosomes, accrochent les kératinocytes entre eux.
- L'agrégation des filaments intermédiaires pour former une matrice fibreuse intracellulaire compacte.

- La sécrétion à partir des corps lamellaires du contenu protéique (hydrolases variées, inhibiteurs de protéases et peptides antimicrobiens) et lipidique (phospholipides, céramides et stérols).
- L'assemblage d'une coque péricellulaire rigide et insoluble qui remplace la membrane plasmique et forme un véritable exo-cytosquelette appelé enveloppe cornée. Celle-ci résulte de la formation de liaisons covalentes isopeptidiques de type e (g-glutamyl) lysine catalysées par des transglutaminases entre différents précurseurs de nature protéique, dont l'involucrine et la loricrine.
- Finalement, les espaces intercellulaires sont comblés par des lipides apolaires (essentiellement céramides, acides gras libres et cholestérol) organisés en lamellae parallèles à la surface du cornéocyte [10].

Pour maintenir constante l'épaisseur de cette couche, les cornéocytes superficiels se détachent de l'épiderme au cours du processus de desquamation et sont remplacés par de nouvelles cellules différenciées.

La desquamation est l'ultime étape de la différentiation épidermique. Elle résulte de l'action des enzymes protéolytiques (contenues dans les corps lamellaires) sur les cornéodesmosomes.

Au total donc, la différenciation épidermique peut être considérée comme un processus de maturation continue et orientée des kératinocytes avec des changements morphologiques, et biochimiques, le tout aboutissant à la formation de la couche protectrice superficielle constamment renouvelée.

Les mélanocytes qui sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse de la mélanine le pigment principal de la peau humaine qui confère à la peau sa couleur et protège contre les rayons solaires.

Les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8% des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes qui jouent un rôle important dans la défense immunologique.

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui ont une fonction de mécanorécepteur [11].

Au microscope optique, l'épiderme peut être divisé en quatre couches qui sont de la profondeur à la superficie : la couche basale où les kératinocytes ont un maximum d'activité proliférative, la couche spineuse, la couche granuleuse, et la couche cornée.

L'épiderme est agencé en quatre couches qui sont, de la plus profonde à la plus superficielle

- La *stratum germinativum* (SB)
- La *stratum spinosum* (SS)
- La *stratum granulosum* (SG)
- La *stratum corneum* (SC)

Ces couches sont eux mêmes divisées en deux parties distinctes:

L'épiderme viable (couche basale, *stratum spinosum* (SS), *stratum granulosum* (SG) étant une couche hydrophile (70% d'eau), et le *stratum corneum* (SC) une couche hydrophobe constituée de cellules mortes organisées en une texture cornée.

1-1-Epiderme viable

Directement sous le *stratum corneum* se trouve l'épiderme vivant dont l'épaisseur est d'environ 150 μm .C'est un environnement avasculaire, constitué

essentiellement de kératinocytes de niveau de différenciation variable et comprend ; approximativement 40% de protéines ; 40% d'eau ; et 15-20% de lipides [2].

La membrane basale (ou lame basale) est située entre le derme et l'épiderme viable. Elle constitue la jonction dermo-épidermique. Elle consiste en de fins feuillets de matrice extracellulaire et est divisée en deux couches, visibles au microscope électronique: la *lamina lucida* et la *lamina densa*. Elles contiennent majoritairement des protéines comme le collagène de type IV, laminine, nidogène et fibronectine.

Les hémi-desmosomes assurent la jonction avec les cellules de l'épiderme. Du coté du compartiment dermique, les fibres d'ancrage composées de collagène assurent la jonction avec le derme.

La couche basale (couche germinative, *stratum germinativum*) adhère à la membrane basale par des cellules spécifiques. Elle contient des kératinocytes qui possèdent une activité métabolique et sont capables de se diviser. Les cellules subissent la différenciation et progressent vers les couches les plus superficielles de l'épiderme : *stratum spinosum*, *stratum granulosum* et finalement *stratum corneum*.

La couche épineuse (*stratum spinosum*) est constituée de 3 à 4 couches de cellules au dessus de la couche basale. Ces cellules sont liées par des desmosomes. Dans cette couche on trouve des mélanocytes et des cellules de Langerhans et de Merkel.

Les cellules du *stratum spinosum* migrent vers la troisième couche de l'épiderme : couche granuleuse. Ces cellules produisent les lipides extracellulaires de la couche cornée.

La couche claire (*stratum lucidum*) est présente uniquement au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. Elle est composée de cellules aplaties et compactes.

La dernière couche de l'épiderme viable (*stratum granulosum*) est en contact avec des cellules mortes de la couche cornée [12].

1-2-La couche cornée ou *stratum corneum (SC)*

Le *stratum corneum* est la couche la plus externe de la peau. C'est la partie non viable de l'épiderme, constituée de 15 à 25 couches de cellules aplaties, hexagonales et cornées appelées cornéocytes composées de kératine insolubles enrobés dans une enveloppe cellulaire.

Chaque cellule est d'environ 30-50 µm de diamètre et 0,2 à 0,5 µm d'épaisseur.

L'épaisseur de la couche cornée est de 10 à 20 µm, elle est variable selon l'endroit du corps. Elle est plus épaisse au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. La densité de la couche cornée est élevée (1,4 g.cm-3 de tissu sec) et le niveau d'hydratation est bas (15 à 20 %), par rapport aux 70 % retrouvés en moyenne pour les autres tissus.

La couche cornée est une couche desquamante ce qui assure son renouvellement chaque 2 - 3 semaines.

La couche cornée est composée de deux sous-couches :

La couche compacte ou *stratum compactum,* est formée de cellules kératinisées étroitement soudées par les cornéodesmosomes formant une structure compacte.

La cohésion cellulaire du *stratum compactum* est assurée par des cornéodesmosomes et des lipides. Cette couche assure la fonction barrière de l'épiderme.

La couche desquamante ou *stratum disjonctum* est la couche la plus extérieure de la peau. Elle a une épaisseur de 5 μm et à sa surface les cornéocytes desquament. La desquamation est assurée d'une part par la destruction des cornéodesmosomes et d'autre part par le remaniement des lipides.

Les couches de cornéocytes du *SC* sont scellées hermétiquement par des couches lipidiques denses. Cela à incité sa comparaison à un système «brique et mortier » (Figure 5) les briques représentant les cornéocytes riches en kératine et le ciment représentant la matrice riche en lipides [13].

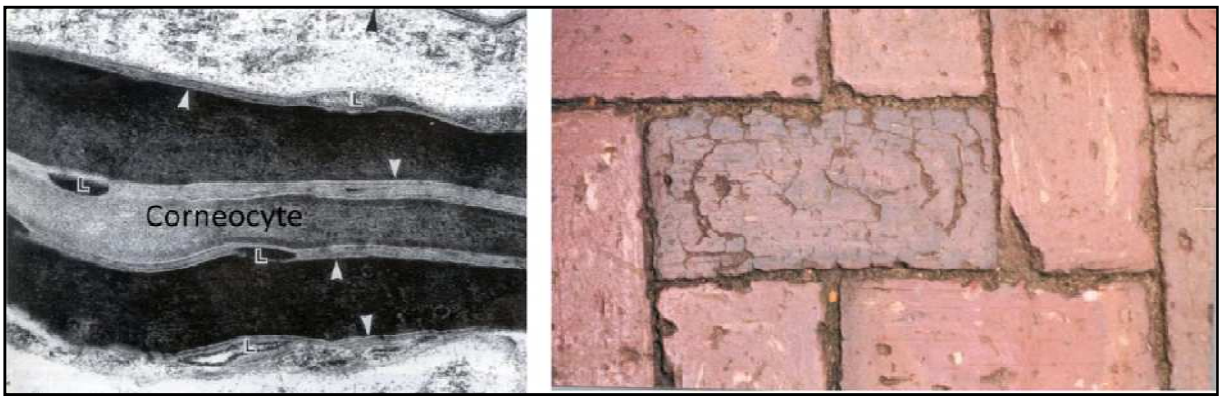


Figure 5 : représentation schématique de la structure «brique et mortier» du *stratum corneum* [7].

Les deux composants, briques et mortier du *SC* ont une complexité structurelle et fonctionnelle incroyable, avec une adaptation métaboliques et une capacité pour l'auto-poésie (auto-maintenance par un renouvellement constant), et plusieurs attributs d'un matériau intelligent [7].

1-2-1-Les cornéocytes

Les cornéocytes sont des cellules aplaties, hexagonales, non nucléées, d'environ 40 μm de diamètre et 0,5 μm d'épaisseur. Ils comprennent un dense réseau de filament de kératine qui supporte la forme des cornéocytes ; une gamme de

composé hygroscopiques collectivement appelés Natural Moisturizing factor NMF ; facteur d'hydratation naturel qui aide au maintien de l'hydratation du stratum corneum ; et des parois cellulaires insolubles dans l'eau formés de protéines hautement réticulées : Loricine ; Involucrine ; et la Fillagrine ;

Ces cellules sont originaires de l'épiderme vivant et subissent plusieurs changements morphologiques avant la desquamation. Leurs composants cellulaires (comme les mitochondries et le noyau) et leur cytoplasme disparaissent durant le processus de cornification. Cette disparition est accompagnée d'un remodelage des protéines constitutives restantes pour former les cornéocytes. La majorité des protéines intracellulaires sont composées de filaments de kératine [12, 14, 15].

1-2-2-La matrice lipidique

Matrice intercellulaire composée principalement d'un mélange de céramides ; cholestérol ; triglycérides ; et acides gras arrangés en lamelle lipidique.

Ils remplissent les espaces intracellulaires entre les cornéocytes. Ces espaces ont une largeur moyenne de 0,1 μm.

Les lipides sont un mélange hétérogène et ils proviennent des corps d'Odland, (Figure 6) organites lamellaires contenus dans les cellules du *stratum granulosum*.

Figure 6 : Microscopie électronique de l'interface *stratum corneum-stratum granulosum*, avec un corps lamellaire (flèche) [7].

Le mélange des lipides intercellulaires est constitué de 45 - 50 % de céramides, 25 % de cholestérol, 15 % d'acides gras à chaînes longues (majoritairement C22 et C24) et 5 % d'autres lipides (sulfate de cholestérol, esters de cholestérol, glucosyl-céramides).

1-2-2-1-Les céramides

La principale classe des lipides dans la couche cornée est celle des céramides (avec environ 45 - 50 % de la masse totale lipidique du SC)**.** En effet, il existe au moins 11 types différents de céramides qui sont constitués d'une longue chaîne d'amino-alcool, liée par une liaison amide à une longue chaîne d'acide gras.

La nature de la base varie avec la céramide : elle peut-être une chaîne sphingosine (identifiée par la lettre **S**), une chaîne hydroxysphingosine (identifiée par la lettre **H**) ou une chaîne phytosphingosine (identifiée par la lettre **P**). La chaîne d'acide gras peut-être hydroxylée en position α (identifiée

par la lettre **A**), estérifiée en position ω (identifié par les lettres **EO**) ou enfin, non hydroxylée (identifié par la lettre **N**).

Les structures de principales céramides sont représentées sur la figure 7.

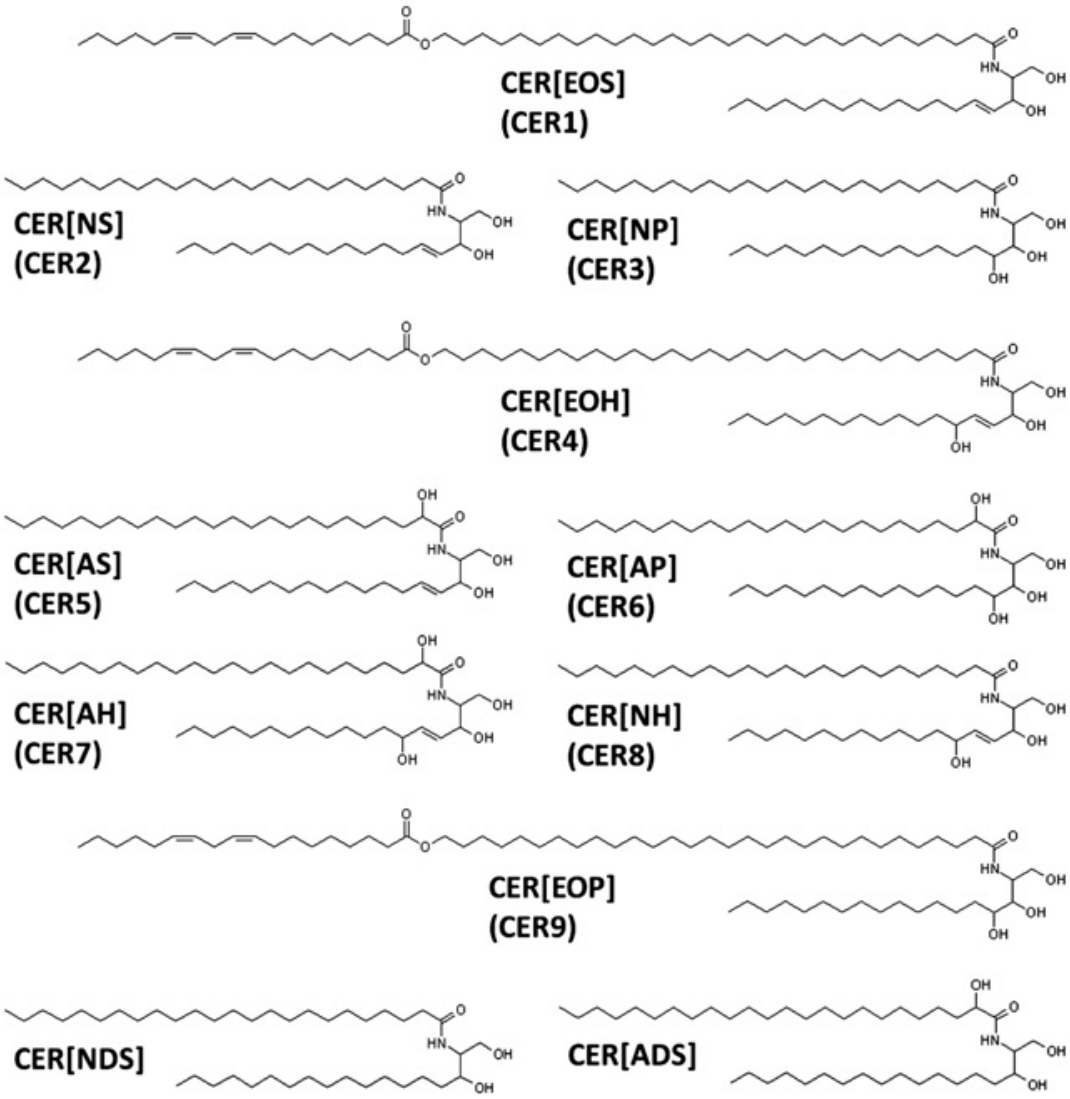


Figure 7 : Structure moléculaire des principales céramides présentes dans lipides cutanées [16].

Les chaînes d'acides gras ont une distribution de longueur qui varie généralement de 12 à 36 atomes de carbone avec la longueur de la chaîne la plus courante étant 24 carbones. La présence de petites quantités de céramides avec

chaînes hydrocarbonées beaucoup plus longues jusqu'à 76 atomes de carbone a également été rapportée. Un réseau de liaisons hydrogène existe entre céramide groupes de tête à la fois dans le plan de la bicouche et entre les couches lamellaires. En général, les chaînes sont saturées, ce qui permet un empaquetage latéral étanche. Ensemble, ces propriétés confèrent à la couche cornée sa rigidité structurelle et son intégrité, ce qui contribue à la formation d'une barrière hautement imperméable [16, 17].

1-2-2-2-Le cholestérol (CH) et sulfate de cholestérol (CS)

Ce sont les stéroïdes que l'on trouve en plus grande quantité dans le *SC*. Ces deux molécules sont fortement dépendantes l'une de l'autre de par leur synthèse. En effet, le CH génère le CS et inversement selon la région du *SC*.

La structure chimique des deux stéroïdes est par conséquent très semblable.

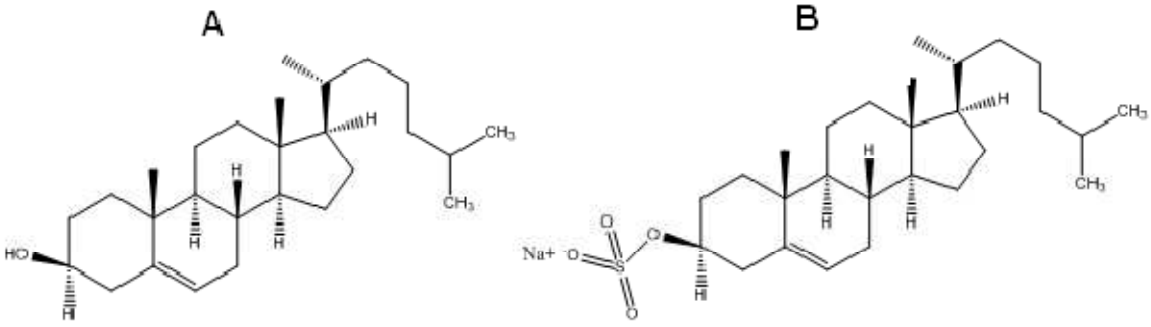


Figure 8 : Structure chimique du cholestérol (**A**) et du sulfate de cholestérol (**B**).

Le rôle du cholestérol est pensé pour fournir un degré de fluidité, et il peut élargir les transitions de phase [16.18].

1-2-2-3-Les acides gras

Les acides gras représentent environ 15% de la fraction lipidique massique du *SC*.

Tout comme les céramides, ils sont caractérisés par une grande diversité dans la longueur et le degré de saturation de leur chaîne aliphatique.

Les acides gras libres augmentent la densité de l'empaquetage des chaînes hydrocarbonées, ce qui suggère qu'ils organisent ou condensent les lipides.

Clairement, l'étendue et la nature des interactions entre les espèces lipidiques différentes sont complexes, substantiel et varié, qui donnent lieu à des propriétés uniques et complexes de la barrière lipidique de la peau [16.18].

1-2-2-4-L'organisation des lipides dans la couche cornée

Les lipides de la couche cornée humaine sont organisés en bicouches lamellaires. Plusieurs modèles de l'organisation structurale des lipides ont été proposés. Cependant, il n'existe pas encore de consensus sur la mise en place d'un modèle unique pour l'organisation des lipides. Les données expérimentales sont réalisées par mesures de diffraction des rayons X directement sur la peau ou sur des échantillons préparés à partir de lipides extraits du SC.

Trois phases différentes ont été observées. L'état cristallin (arrangement orthorhombique), un état gélifié (arrangement hexagonal) et un état lamellaire fluide (Figure 9) [1].

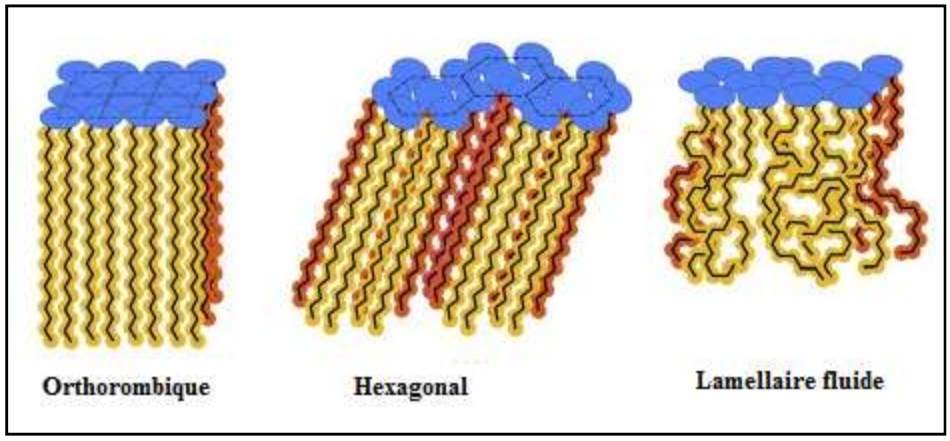


Figure 9 : Organisation moléculaire des lipides du *stratum corneum* [1].

L'état cristallin (arrangement orthorhombique) représente la conformation la plus dense conférant au *stratum corneum* des propriétés barrière optimales. La plus grande proportion de lipides dans un état gélifié (arrangement hexagonal) se situe dans les couches les plus superficielles de la surface de la couche cornée.

Des études récentes ont évalué les proportions des phases orthorhombique et hexagonale par spectroscopie ATR-FTIR en utilisant un nouveau traitement de données basé sur le spectre de la seconde dérivé. La conformation de la chaîne et l'empaquetage de la chaîne latérale dans les trois phases (orthorhombique, hexagonale et liquide) peuvent être déterminées à partir de la position et de la largeur de la bande CH2 à élongation symétrique, et la séparation de la bascule CH2 (~ 720 cm-1) et le mode de cisaillement (~ 1468 cm-1) en deux bandes distinctes. Ils ont évalué l'ampleur de phases orthorhombiques et hexagonales dans la peau humaine de l'abdomen, la peau d'oreille du porc, et l'épiderme humain reconstitué. La peau humaine de l'abdomen contenait essentiellement la phase orthorhombique (avec la coexistence d'une certaine quantité de phase

hexagonale), tandis que la peau de porc contenait principalement la phase hexagonale (mais mélangé avec une partie de la phase orthorhombique).

La relation entre l'organisation des lipides et la composition dans la peau malade a aussi été démontrée. Par exemple, dans la dermatite atopique, on observe une diminution du contenu en céramides, en acides gras oméga-6 à longue chaîne et une augmentation de la teneur en cholestérol [1, 10].

Pour résumer, la principale organisation des lipides dans le *SC* humain in vivo à 32 ° C est orthorhombique, tandis que dans les couches les plus externes du SC, les lipides sont partiellement présents sous forme d'arrangement hexagonal.

Des conclusions définitives devraient être considérées avec prudence tout en respectant le modèle expérimental examiné, et le type de peau. Les modèles utilisés ne sont pas seulement humains ou animaux (principalement de porcs ou de souris), mais aussi des lipides extraits et des phases *SC* reconstruites. Ces différences peuvent expliquer, au moins en partie, les divergences entre les différentes dispositions qui ont été proposées. Le modèle de pertinence reste la peau humaine *in vivo* [19].

2-Le derme

Immédiatement sous l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Son épaisseur peut atteindre 3 à 4 millimètres.

Parmi les cellules du derme, les fibroblastes sont les plus nombreux et ils sont responsables de la synthèse du matériel extracellulaire. Ils synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale de la matrice extracellulaire et les glycoprotéines de structure. Leur activité est intense lors de la cicatrisation.

Dans le derme on retrouve aussi des mastocytes, des macrophages et des leucocytes qui jouent un rôle dans les réponses inflammatoires et immunologiques.

La matrice extracellulaire est constituée de glycosamino-glycannes, de protéo-glycannes, de composants fibreux et de glycoprotéines de structure. Des glycosamino-glycannes (l'acide hyaluronique, entre autres) et protéo-glycannes forment un gel souple très hydraté. La pression exercée par ce gel très hydraté s'oppose aux forces de compression. Les composants fibreux sont le collagène (70 %) et les fibres élastiques d'élastine. Les glycoprotéines de structure sont la fibronectine et la ténascine.

Sa couche supérieure, le derme papillaire épais de 100 à 200 µm se compose de faisceaux de collagènes minces, de fibres d'élastine, de fibrocytes, et une substance de base composé essentiellement d'eau, d'électrolytes, des protéines du plasma, et de complexes polysaccharides-polypeptides.

En dessous de cette couche on trouve le derme réticulaire, constitué essentiellement de faisceaux de collagènes épais, et secondairement de fibres élastiques.

Le derme profond est constitué de faisceaux épais de collagène se continuant dans l'hypoderme.

Contrairement à l'épiderme le derme contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs. Outre son rôle de soutien, le derme assure la nutrition de l'épiderme (parce qu'il est richement vascularisé), mais aussi joue un rôle dans la régulation de la température, de la pression et de la sensation de douleur. Il assure également un rôle de réservoir en eau.

Toute substance qui l'atteint peut passer dans la circulation systémique [2, 11, 12].

3-L’hypoderme

L’hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et constitue 15 à 20 % du poids corporel. Situé au dessous du derme réticulaire, c’est un réseau de cellules graisseuses (adipocytes) qui sont regroupées sous forme de lobules et attachées au derme par des fibres de collagène et d’élastine. On y trouve aussi des fibroblastes et des macrophages. Elle agit comme isolant thermique, protège contre les chocs et constitue aussi un réservoir énergétique et relie la peau au tissus sous cutanée (tel les muscles et l’os) tout en permettant le mouvement [2, 11].

4-Les annexes cutanées

Dans le derme et dans la partie supérieure de l’hypoderme se trouvent les annexes cutanées : Les glandes sébacées, les glandes sudoripares et les phanères (ongles et cheveux). En règle générale, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l’ensemble constituant les follicules pilo-sébacés.

Ces annexes sont présentes sur tout le corps mais leur nombre varie beaucoup selon l’endroit. Bien qu’ils représentent seulement 0,1% de la surface cutanée, leur rôle comme voie potentielle de pénétration cutanée ne peut pas être négligé.

Les follicules pilosébacés sont des invaginations tubulaires épidermiques produisant les poils ou les cheveux et le sébum. Ils se trouvent sur le corps entier à l’exception des lèvres, de la paume des mains et la plante des pieds. La peau humaine contient environ 40 - 70 follicules pilosébacés par cm^2.

Les follicules pilo-sébacés comportent : (1) le poil et ses gaines, (2) le muscle arrecteur du poil et (3) la glande sébacée. Par définition :

– l’isthme d’un follicule pileux est la zone où s’abouchent la ou les glandes sébacées,

– le “*buldge*” est un renflement situé juste sous l’insertion du muscle arrecteur,

– la région sus-isthmique comprend la tige pilaire et l’infundibulum, cavité en communication avec la surface de la peau, bordé par un épithélium en continuité avec l’épiderme de surface,

– la région sous-isthmique comprend la racine du poil entourée de ses gaines : la gaine épithéliale externe et la gaine épithéliale interne.

Le muscle arrecteur du poil longe la face externe de la glande sébacée. La contraction du muscle arrecteur provoque une saillie du poil (érection du poil) [18, 20].

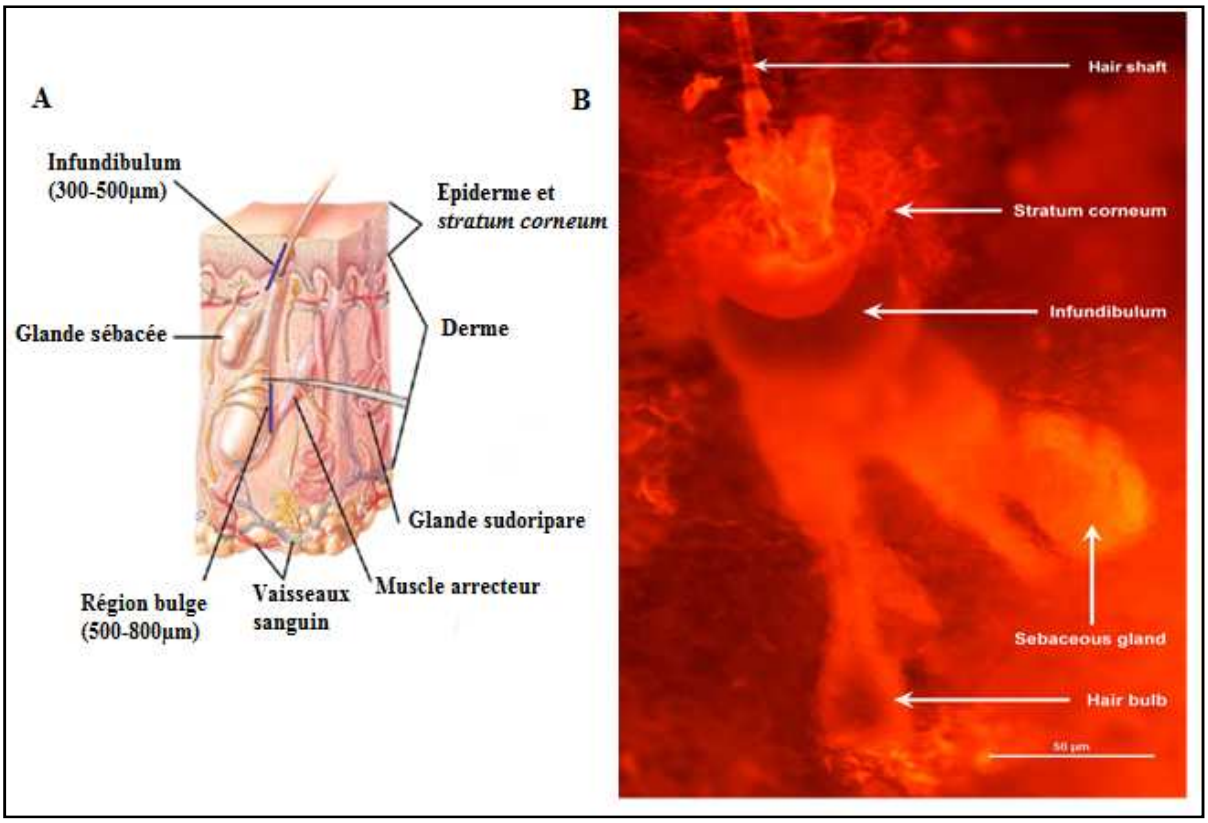


Figure 10 : A) structure du follicule pilo-sébacée ; B) imagerie fluorescente d’un follicule pilo-sébacée [20].

Les glandes sébacées sont des glandes acineuses en grappe, réparties dans le derme moyen sur toute la surface corporelle (sauf au niveau des paumes des mains et de la voûte plantaire).

Les glandes sébacées sont en nombre variable selon la région cutanée, pouvant aller jusqu'à 900 par cm^2. Les lipides du sébum sont constitués de cires, de triglycérides, d'acides gras, de squalènes et en faible quantité, de cholestérol et d'esters de cholestérol. Le sébum protège et lubrifie la peau et maintient le pH de la peau autour de 5. La surface cutanée est recouverte d'un film hydrolipidique défini comme une émulsion sébum – sueur, la phase lipidique étant composée de sébum excrété par les glandes sébacées et la phase aqueuse ayant pour origine la sueur et l'eau provenant de la perte insensible en eau.

Les glandes sébacées sont également retrouvées indépendamment des follicules pileux principalement sur le visage [21].

Les glandes sudoripares excrètent la sueur. Elles ont une structure tubulaire. Chez l'homme en moyenne on trouve 200 - 250 glandes sudoripares par 1 cm^2. On distingue deux types de glandes sudoripares:

- les glandes sudoripares eccrines, présentes sur toute la surface corporelle. Ces glandes sont responsables de la transpiration, en effet elles produisent la sueur pour aider à refroidir le corps par évaporation.
- les glandes sudoripares apocrines, annexées aux glandes sébacées et aux poils. Elles sont abondantes dans les régions axillaires (aine, aisselle) et urogénitales. Leur rôle chez l'homme reste mal connu [2].

II-Fonctions de la peau humaine

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ses fonctions peuvent être divisées en 3 catégories majeures : le contrôle de la température et la fonction de la réparation, et notamment la fonction barrière.

1-Contrôle de la température

La peau joue un rôle essentiel dans la régulation de la température ; cette dernière est régulée par la transpiration et par le flux sanguin. Le flux sanguin 250-300 cm3.min-1 peut augmenter jusqu'à 6000-8000 cm3.min-1 en réponse à une élévation de la température [11].

2-Protection contre les facteurs extérieurs

La peau contient des structures qui font d'elle un organe sensoriel (cellules de Merkel, nocirécepteurs et terminaisons nerveuses).

La peau est un organe immunitaire : fonction assurée grâce à des cellules de Langerhans, les kératinocytes et les cellules dendritiques.

En effet les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T.

Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines.

La peau assure également la protection contre les radiations UV (mélanocytes)[11].

3-La fonction barrière

La peau assure une barrière efficace entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur, et protège les organes internes d'influences externes. Elle prévient la perte en eau et empêche la pénétration des substances toxiques et pathogènes. Elle protège aussi contre les forces mécaniques (la fonction d'élasticité).

La couche cornée est l'ultime frontière entre le milieu biologique et l'environnement elle assure la fonction barrière de la peau notamment vis-à-vis de la perméation de substances [8].

3-1-Les éléments clés de la barrière cutanée

• Les céramides : existent sous forme libre intercellulaire et sous forme liée aux protéines de l'enveloppe cornée. Ils ont un rôle majeur dans l'organisation des lipides de la couche cornée.

• Les lipides inter-cornéocytaires multilamellaires : ils contribuent à l'imperméabilité de la barrière cutanée, tout en lui conférant une certaine souplesse ;

• Les protéines de l'enveloppe cornée : sont majoritairement composées de l'involucrine et de la loricrine. Ces protéines confèrent à l'enveloppe cornée une forte résistance mécanique.

• La filaggrine : c'est une protéine synthétisée dans les grains de kératohyaline de la couche granuleuse et intervient dans la structuration finale des filaments de kératine. Sa dégradation conduit à la libération d'acides aminés intervenant comme facteurs naturels d'hydratation (NMF).

Aujourd'hui, il est reconnu que la cohésion inter-cornéocytaire repose principalement sur la présence des cornéodesmosomes, jonctions protéiques intercellulaires dérivées des desmosomes. Ces jonctions comportent une

protéine spécifique de la couche cornée, la cornéodesmosine (sécrétée par les corps lamellaires et intégrée par les desmosomes peu avant leur transformation en cornéodesmosomes) [10].

• Enfin le model « brique et mortier » est principalement responsable de l'efficacité du *SC* comme étant la plus importante barrière physicochimique à l'égard de la pénétration de substance exogènes à travers la peau, et également la sortie de substances endogènes à travers la peau [2].

3-2-Les fonctions de barrière épidermique

En contact direct avec le milieu extérieur, c'est la couche cornée qui constitue la principale barrière épidermique. D'une complexité biochimique et structurale étonnante, c'est une frontière multifonctionnelle. Elle assure à l'organisme une protection mécanique via les enveloppes cornées solidement solidarisées entre elles par les cornéodesmosomes. Elle prévient la pénétration des molécules exogènes (toxines et allergènes) et des micro-organismes pathogènes. En effet, les lamelles lipidiques forment une matrice hydrophobe étanche.

La couche cornée protège les cellules épidermiques des effets nocifs des oxydants via son contenu en enzymes de détoxification des espèces réactives de l'oxygène et grâce aux protéines de l'enveloppe cornée qui fixent ces mêmes molécules.

Avec l'aide des jonctions serrées présentes dans la couche granuleuse, le *stratum corneum* s'oppose aussi à la perte des fluides corporels. L'imperméabilité n'est cependant pas totale, et une légère évaporation à travers le *stratum corneum* peut être mesurée, de l'intérieur vers l'extérieur, et constitue ce que l'on appelle la perte insensible en eau [10].

3-3-Altérations de la barrière épidermique exemple de la dermatite atopique (DA)

Chez l'homme, il existe depuis longtemps un consensus établissant un lien entre l'augmentation des pertes hydriques transépidermiques, et l'altération de la fonction de barrière.

Ainsi une augmentation de la perméabilité de l'épiderme, évaluée par la mesure de la perte insensible en eau, est une caractéristique de la peau des patients atteints de DA, elle est due à une diminution de l'expression de certains composants des jonctions serrées (claudine-1 et -23) et à des défauts des lipides dans les espaces intercellulaires (réduction de la longueur des chaînes latérales des céramides et augmentation de la proportion de cholestérol) à coté d'une augmentation du pH superficiel et réduction de l'hydratation.

Par ailleurs et depuis longtemps, l'exposition de la peau aux détergents et aux savons est connue pour induire une peau sèche et irritée, et des poussées de DA. Ces facteurs environnementaux agissent vraisemblablement en favorisant l'extraction des lipides et du facteur naturel d'hydratation à partir des couches superficielles du *stratum corneum*, et donc participent aux altérations de la barrière épidermique [22].

DEUXIEME PARTIE :

Administration par voie cutanée

I- Les enjeux de l’application cutanée

1-Objectifs

L’application d’un produit sur la peau est appelée "application topique". Cette voie d’administration concerne des formulations pharmaceutiques et cosmétiques.

La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d’administration systémique des médicaments. L’usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau dans le but :

a) D’obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux (par exemple des corticostéroïdes dans le cas de dermatite),

b) D’obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique (par exemple des patches de nicotine, des patches contenant des dérivés ostrogéniques).

c) De protéger la surface cutanée (par exemple antisolaires, désinfectants).

d) D’obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires).

Dans cette optique, la figure 11 illustre des exemples des sites potentiels pour l’effet de médicaments et des toxines, en fonction des différentes couches de la peau et les différents objectifs thérapeutiques escomptés.

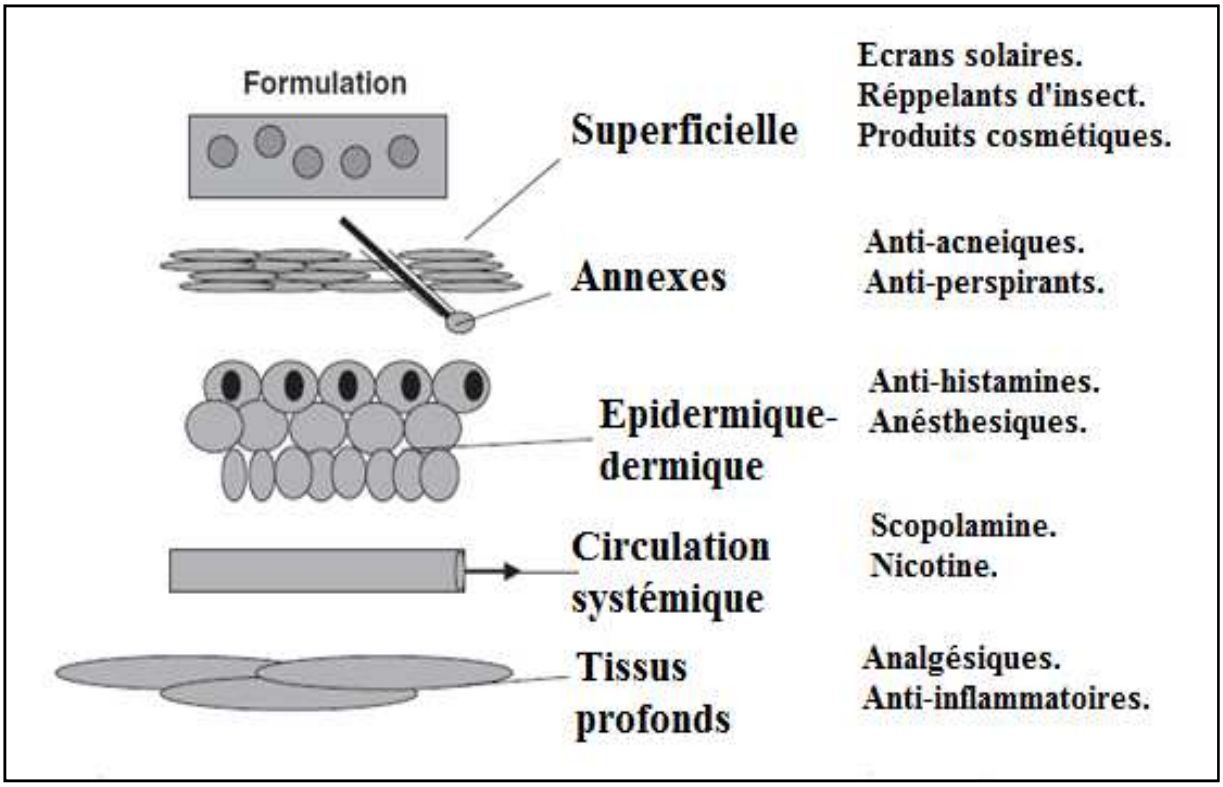


Figure 11 : sites potentiels pour l'effet de médicaments et des toxines, en fonction des différentes couches de la peau [23].

2- La complexité de la voie cutanée

L'absorption percutanée est un terme assez général qui décrit le transport de substances vers les couches profondes de la peau, voire dans la circulation sanguine. Cela prend en compte différents mécanismes :

● la pénétration – décrit l'entrée de la substance dans une couche ou structure particulière, par exemple dans la couche cornée.

● la perméation – décrit le passage d'une couche à une autre, qui est fonctionnellement et structuralement différente de la première couche.

● la résorption – décrit le transport de la substance vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques ; dans la plupart des cas, ce processus conduira la substance résorbée vers la circulation sanguine générale.

● l'absorption – concerne l'ensemble des processus mentionnés ci-dessus, elle correspond au transfert d'une substance à travers la peau depuis le milieu extérieur jusqu'au sang, indiquant ainsi la quantité finale de la substance qui se retrouve dans la circulation sanguine après son application sur la surface de la peau [24].

II- Processus d’absorption à travers la peau

Les processus d’absorption qui peuvent se produire après l'application d'une formulation topique ou transdermique sur la peau sont illustrés dans la Figure 12.

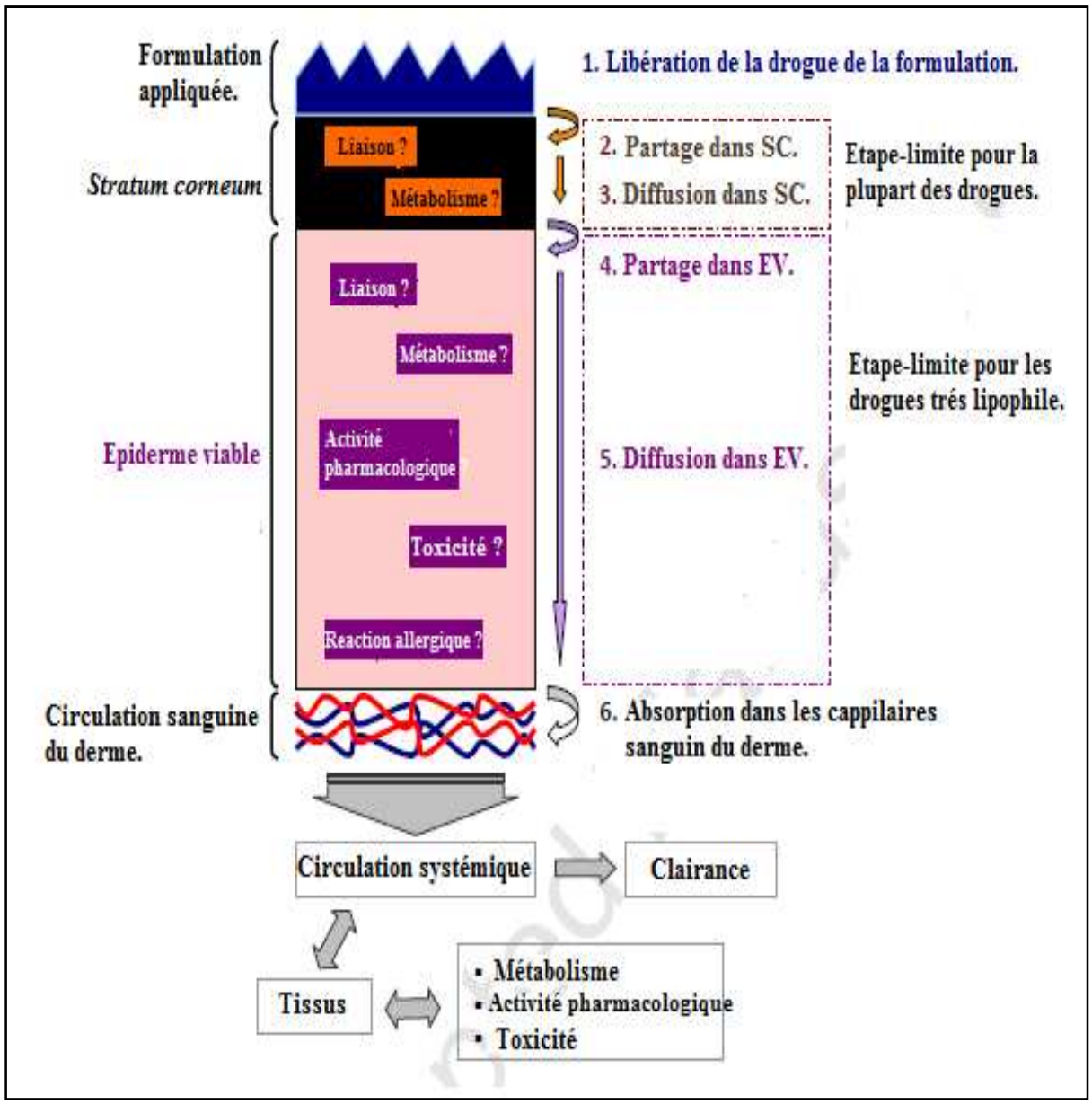


Figure 12 : Représentation schématique du processus d’absorption cutanée [25].

Initialement, le médicament doit être libéré du véhicule, suivi par le partage dans la couche cornée.

Les Molécules diffusent par la suite dans la couche cornée (en raison d'un gradient de concentration) avant un processus de séparation dans l'épiderme viable, et la diffusion à travers l'épiderme viable vers le derme.

Les vaisseaux du système vasculaire et lymphatique du derme vont éliminer le médicament de la peau. Ce procédé est efficace et produit une concentration active très faible dans les couches de la peau au-dessous de la couche cornée.

Un certain nombre de médicaments peuvent interagir avec les différentes couches de la peau au cours de la pénétration percutanée. Ces interactions peuvent être sous la forme de liaison réversible / irréversible avec plusieurs structures dans le tissu biologique, telles que la kératine des cornéocytes et / ou des sites spécifiques de la peau pour produire une réponse physiologique (par exemple une activité thérapeutique ou des réactions allergiques).

Une autre possibilité est que les deux processus peuvent contribuer à la capacité de réservoir de la peau pour certains composés, par exemple les stéroïdes. En plus, les médicaments peuvent subir des réactions de métabolisme au cours du processus de perméation [14, 25].

1-Transport à travers le *stratum corneum*

1-1-Partage

Une molécule placée sur la peau, subira d'abord le partage entre la formulation et la couche cornée.

Ce phénomène de partage (répartition), se produisant à l'interface environnement-peau, sans lequel aucun échange ultérieur n'est possible, correspond à la mise à disposition de l'organisme.

Le coefficient de partage exprime la propriété d'une substance à se séparer entre deux phases non miscibles.

Le coefficient de partage entre la couche cornée et le véhicule (K*sc*) est la suivante:

$$K_{sc} = C_{sc}/C_{v}$$

Où C*sc* et C*v* sont les concentrations dans la couche cornée et le véhicule, respectivement [23].

Le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol (K*oct/eau*) a été plusieurs fois proposé dans les modèles de prédiction de l'absorption percutanée pour exprimer le caractère lipophile du perméat. D'autres colorants organiques ont été aussi proposés comme modèles (par exemple le chloroforme et l'éther), mais le coefficient *octanol/eau* donne une très bonne corrélation avec la perméation à travers la peau (la solubilité dans les lipides du *SC* constitue un problème expérimental celle-ci est substituée par la solubilité dans l'octanol (S*oc*)).

En général, le coefficient de partage d'un solvant polaire (par exemple l'eau) avec la couche cornée est plus élevé pour les solutés lipophiles, tandis que le coefficient de partage d'un solvant apolaire (huile minérale, par exemple) avec la couche cornée est dans l'autre sens - plus bas pour les solutés lipophiles et plus élevé pour les solutés polaires.

La figure 13 montre la relation observée entre les logarithmes des coefficients de partage : *stratum corneum*-eau (K*sc-eau*) et octanol-eau (K*oct-eau*).
En règle générale, une relation linéaire existe entre ces logarithmes pour les solutés lorsque le logarithme du K*sc-eau* > 1 [26, 27].

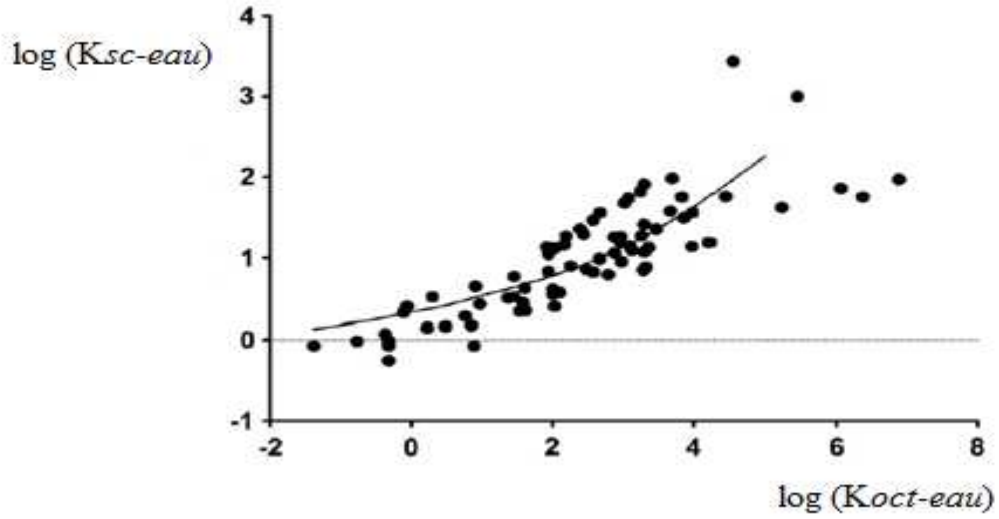


Figure 13 : Relation entre les logarithmes des coefficients de partage : *stratum corneum*-eau (K*sc-eau*) et octanol-eau (K*oct-eau*) [23].

1-2- Diffusion

La diffusion est un processus cinétique passif qui se déroule selon un gradient de concentration à partir d'une région de concentration élevée vers une région de faible concentration.
L'état d'équilibre de diffusion (c'est-à-dire lorsque le transport a eu lieu pendant une période suffisamment longue afin que se forme un gradient de concentration constant de la couche cornée à la couche la plus interne) peut être décrit par la première loi de Fick - l'équation 1 [25].

$$J = -AD\left(\frac{dC}{dx}\right)$$ Equation 1

Cette équation décrit le taux de transfert (ou de flux, J) de la substance diffusant à travers une unité de surface A de la peau (ou membrane), comme étant proportionnelle à la vitesse de mouvement moléculaire à travers le milieu diffusionnel (ou coefficient de diffusion, D) et au gradient de concentration mesurée à travers la membrane (dC/dx).

Le coefficient de diffusion décrit la vitesse à laquelle se produit la diffusion.

Le signe négatif dans l'équation 1 vient du faite que le processus de diffusion se produit dans le sens opposé à une plus grande concentration.

L'approximation de la quantité de soluté ayant pénétré (Q) à l'état d'équilibre à l'instant t après l'application d'une concentration C*v* à la surface de la peau (A) est donnée par :

$$Q(t) = Kp.A.Cv.(t - lag)$$

Ou K*p* est le coefficient de perméabilité dans la couche cornée.

Un paramètre important dans cette équation est le temps de latence (*lag*) qui varie d'environ 0,5 h pour la pénétration de l'eau à travers la couche cornée à des dizaines, voir des centaines d'heures pour les plus grandes molécules de solutés (par exemple environ 80 h pour la corticostérone) [28].

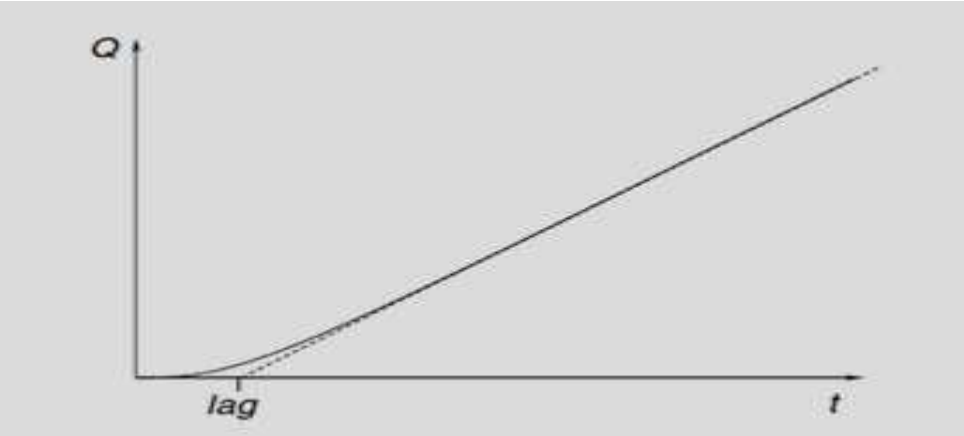


Figure 14 : Quantité de soluté ayant pénétré (Q) en fonction du temps (*t*) [23].

La seconde loi de Fick de la diffusion, l'équation 2, peut être dérivée de l'équation 1 pour décrire le transport membranaire dans des conditions 'NON' état d'équilibre. Il s'agit d'une équation différentielle partielle, relatant la modification de la concentration en fonction du temps au taux de variation du gradient de concentration :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \qquad \text{Equation 2}$$

A l'état d'équilibre, l'équation 2 peut s'écrire comme suit :

$$J = AD\frac{C_m}{h} \qquad \text{Equation 3}$$

Où C*m* est la concentration du composé à l'interface peau-formulation, et *h* est le chemin diffusionnel à travers la peau (correspond, pour la couche cornée, aux espaces intercellulaires remplis de lipides, il a été jugé beaucoup plus long que l'épaisseur de la couche cornée (~ 15 µm) et a été estimé à environ 300 à 900 µm) [29].

L’utilisation du coefficient de partage peau-formulation (K) pour remplacer C*m* dans l'équation 3, conduit à l'équation 4, une forme modifiée de la première loi de Fick de la diffusion, décrivant le flux maximal d'état d’équilibre à travers les membranes.

$$J_{ss} = \frac{ADKC_v}{h} \qquad \text{Equation 4}$$

Pour la promotion de la perméation passive d’une substance, l’analyse de l'équation 4 indique que le flux de médicament amélioré devrait être atteint par un changement dans *D*, *K* et *C*.

Par conséquent, les composés qui sont promoteurs de pénétration cutanée peuvent potentiellement changer le comportement : solubilité / partage du médicament dans la couche cornée et / ou ses propriétés de diffusion en agissant sur ces paramètres [30].

1-3- La relation entre le partage et la diffusion

Les deux phénomènes suivants sont étroitement liés:

- Le partage entre les couches de la peau (exprimé par un coefficient de partage entre l’octanol et l’eau, K*oct/eau*).
- La diffusion à travers la peau (exprimée par un coefficient de diffusion, D)

La relation entre les deux est définie par le coefficient de perméabilité (K*p*).

La valeur du coefficient de perméabilité (K*p*) exprime la vitesse avec laquelle la molécule traverse la peau. Elle dépend du chemin diffusionnel des molécules dans la peau.

N.B : Le transport par diffusion se produit dans toutes les phases de la peau et est souvent le processus de transport unique qui détermine le flux de la substance.

Ces éléments (ceux de la 1^{ére} et 2^{éme} loi) sont rencontrés lors de la première phase de la pénétration (environnement/couche cornée – ou contenu folliculaire), mais également à chaque nouveau changement de structure anatomique (interface couche cornée – contenu folliculaire/épiderme viable ; épiderme viable/ derme) [23].

2-Transport à travers l'épiderme viable

2-1-Partage

Compte tenu de la nature aqueuse de l'épiderme viable (40% d'eau), la solubilité dans l'eau est en effet nécessaire pour qu'une molécule puisse pénétrer dans ce tissu [2].

2-2-Diffusion

La diffusion des médicaments à travers l'épiderme viable peut être considérée comme une diffusion, à travers un milieu aqueux qui est entravée par la présence significative de protéines et ponctuée par le passage à travers les membranes cellulaires.

D'autre processus peuvent se produire au sein de l'épiderme viable comme la liaison, et le métabolisme des substances actives [31].

3- Transport à travers le derme et circulation systémique

Similaire a celui de l'épiderme viable, le transport des médicaments à travers le derme est principalement une diffusion à travers un milieu aqueux, cependant il existe d'importantes différences. En effet, la vascularisation du derme contribue significativement au transport et distribution des médicaments dans la peau de même que le système lymphatique.

3-1- Le transport convectif

Alors que la diffusion est le mécanisme principal pour le transport des molécules dans l'épiderme et le derme supérieur avasculaire, le transport convectif est un mécanisme clé pour la clairance des molécules dans la circulation systémique ou à des tissus plus profonds.

Le transport dans cette région implique à la fois la diffusion et le transport interstitiel dans le derme et le partitionnement aux capillaires sanguins et lymphatiques d'où résorption par la circulation sanguine ou lymphatique. Normalement, les petits solutés ayant un poids moléculaire inférieur à 1000 Da sont repris par la circulation sanguine alors que les grandes molécules telles que les peptides du venin de serpent sont absorbées par les vaisseaux lymphatiques.

Il a été suggéré que le propylène glycol peut transporter des médicaments dissous lors de sa diffusion à travers la couche cornée. Ce taux amélioré de pénétration de soluté à travers la couche cornée est un exemple de transport convectif [32, 33].

3-2- Clairance

L'absorption est instantanée pour l'administration par voie intraveineuse, et donc beaucoup plus rapide que l'élimination (c.à.d. clairance), alors que pour une

livraison topique, l'absorption peut être beaucoup plus lente que l'élimination, conduisant à ce qu'on appelle la cinétique **flip-flop** (Figure 15).

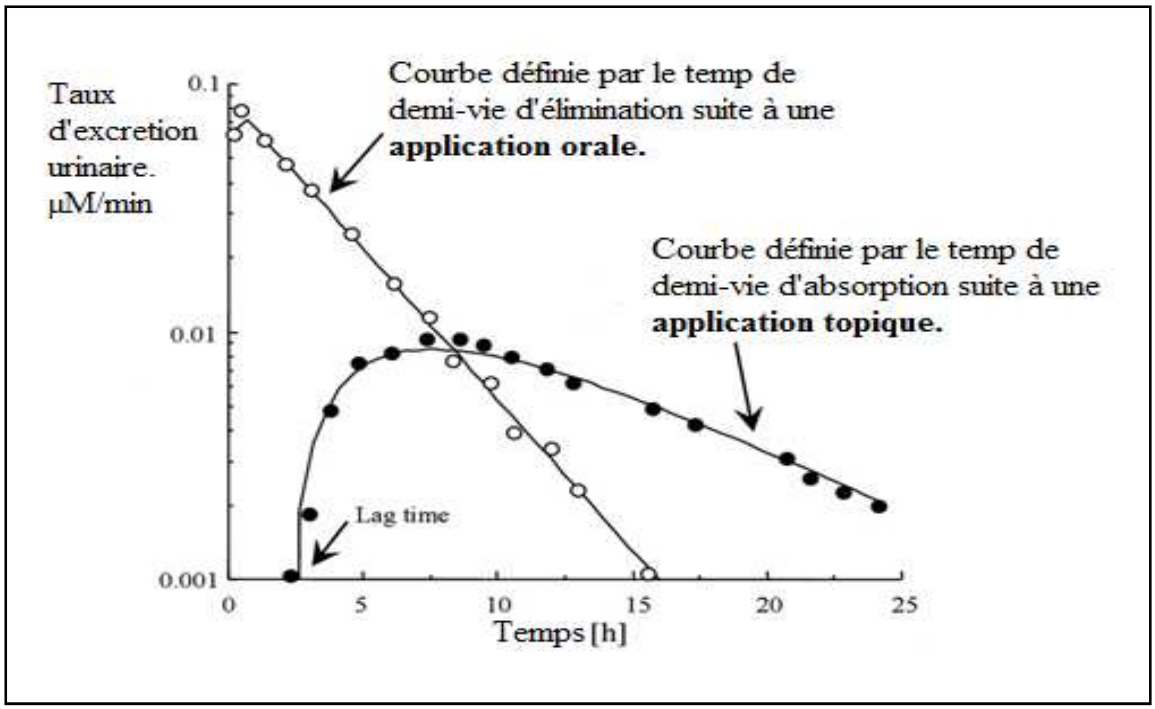


Figure 15 : Démonstration de la cinétique **flip-flop**, comparant les taux d'excrétions suite à une administration de Noréphédrine chlorhydrate par les 2 voies, orale et topique [2].

Pour l'administration par voie cutanée, la clairance représente maintenant l'élimination (et potentiellement le métabolisme) à partir du site d'action, mais le potentiel d'une substance à retourner au site d'action après absorption dans la circulation doit être pris en considération. L'équilibre de masse donne :

$$\mathbf{C}b.\mathbf{Cl}iv = \mathbf{C}skin.\mathbf{Cl}skin - \mathbf{C}b.\mathbf{Cl}r$$

Combinée a la définition à la clairance effective de la peau conduit à :

$$\mathbf{Cl}_{eff} = \mathbf{Cl}_{iv} \cdot \mathbf{C}_{b} / \mathbf{C}_{skin} = \mathbf{Cl}_{iv} \cdot \mathbf{Cl}_{skin} / \mathbf{Cl}_{iv} + \mathbf{Cl}_{r}$$

Ou **Cl***skin* représente la clairance depuis la peau vers la circulation ;

Cl*r* la clairance de retour de la circulation vers la peau ;

Cl*iv* la clairance à partir de la circulation ;

Et **C***b* et **C***skin* représentent les concentrations dans le sang (donc dans le corps) et dans la peau respectivement.

A partir de l'équation, on identifie 2 cas limites : quand la clairance a partir de la circulation est beaucoup plus importante que la clairance de retour, la clairance effective de la peau est effectivement donnée par **Cl***skin*. Cependant lorsque la clairance de retour prédomine, la clairance effective est beaucoup plus petite, **Cl***eff*<<< **Cl***skin*. Dans ce second cas, l'échange de principe actif entre la peau et la circulation est largement supérieur au passage à partir de la surface de la peau.

3-3- Métabolisme dans la peau

La peau est un organe métaboliquement actif qui contient des enzymes qui sont capables de catalyser non seulement des produits chimiques endogènes telles que les hormones, les stéroïdes et les médiateurs inflammatoires mais aussi des xénobiotiques, y compris les médicaments et les produits chimiques industriels et environnementaux.

Toutes les principales enzymes importantes pour le métabolisme systémique dans le foie et d'autres tissus ont été identifiées dans la peau. Bien que Les activités spécifiques des enzymes cutanées métabolisant les xénobiotiques, sont inférieures à celles de leurs homologues dans le foie.

En effet la peau contient des enzymes qui catalysent les réactions de la Phase **1** comme :

- Les réactions d'oxydation : hydroxylation, désamination, epoxidation, oxydation des alcools et aldéhydes.
- Les réactions de réduction : Azo-réduction, réduction des nitroxyde.
- Les réactions d'hydrolyse : hydrolyse des peptides, hydrolyse des esters sulfate.

Elle contient aussi des enzymes qui catalysent les réactions de la Phase **2** comme :

- Les réactions de conjugaison : glucuronidation, acétylation, méthylation, conjugaison au glutathion.

Les estérases sont particulièrement actives dans la peau, donc les esters peuvent être largement, sinon totalement, hydrolysés en molécules parents : alcools et acides, lors de la pénétration cutanée.

L'effet de ces estérases a été étudié de façon plus approfondie par prétraitement de la peau avec un inhibiteur de l'estérase, en modélisant la peau par un modèle de diffusion à 2 couches qui prédit la diminution du temps de latence avec l'augmentation du taux métabolique de l'enzyme [35].

Les activités des lipases, protéases, phosphatases, sulfatases et glycosidases, ont été identifiées dans le *stratum corneum*, leurs activités ont été liées à la maturation et au processus de desquamation. L'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase sont également présents dans l'épiderme.

Alors que notre compréhension des enzymes responsables du métabolisme transdermique des médicaments continue à évoluer, l'influence de ces enzymes sur la cinétique des médicaments métabolisés est difficile à déterminer.

En effet, le métabolisme cutané peut entraîner:

•L'activation de composés inertes en espèces toxicologiquement actives.

•Détoxification des substances chimiques toxicologiquement actives en métabolites inactifs.

•Conversion de produits chimiques actifs en métabolites actifs - par exemple, les médicaments tels que la testostérone et l'œstradiol. •Activation de prodrogues.

La figure.16 illustre le mécanisme d'action et le devenir de différents médicaments appliqués à la surface de la peau.

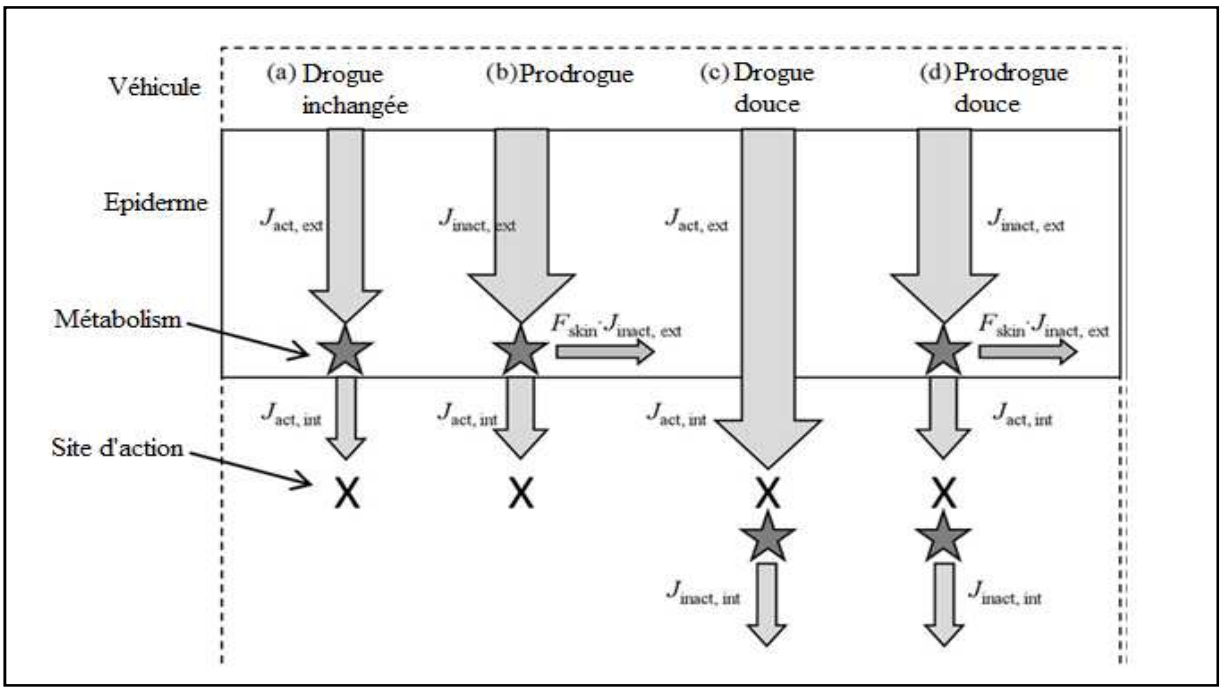


Figure16 : Mécanisme d'action des : prodrogues, drogue douce, prodrogue douce [2].

(**a**) le métabolisme peut réduire fortement le flux interne des principes actifs J*act.int* par rapport au flux externe des principes actifs J*act.ext*.

(**b**) l'approche des prodrogues consiste à fixer un pro-fragment au principe actif qui le rend inactif mais augmente sa biodisponibilité ou son flux externe. Le métabolisme cutané est mis à profit pour rendre le médicament actif. Le flux interne résultant au site d'action est supérieure à celui dans le cas d'une molécule inchangée (**F***skin* désigne la fraction de drogue inchangé dans la peau).

(**c**) une drogue douce est l'opposé d'une prodrogue. Le métabolisme cutanée est utilisé pour rendre inactive, une drogue active, qui est éliminé lors d'une action pharmacologique.

(**d**) dans l'approche d'une prodrogue douce, une drogue inactive avec un flux externe J*inact.ext* est métabolisé en composant actif qui diffuse au site d'action avec un flux interne J*act.int* (F*skin* désigne la fraction de drogue inactive non métabolisé). Suite à l'action pharmacologique est métabolisé en composant inactif et éliminé [2].

Alors que le métabolisme des médicaments peut réduire la disponibilité du médicament au site d'action, le métabolisme peut dans certains cas jouer un rôle utile dans l'amélioration de l'administration topique des médicaments, ou dans la réduction d'effets indésirables d'un médicament à partir du site d'action.

Parmi les difficultés rencontrés dans la livraison du médicament au site d'action, tels la faible perméabilité du médicament à travers la peau ; l'élimination rapide du médicament ; ou les difficultés lors de la formulation ; peuvent être évités par addition d'un pro-fragment au principe actif, conduisant à une prodrogue. Si la prodrogue est métabolisée pour produire le médicament désiré au site d'action, cette approche peut être utilisée pour délivrer les médicaments plus efficacement.

Le métabolisme peut également jouer un rôle important par la désactivation physiologique des médicaments en sous produits non toxiques, une fois l'action pharmacologique désirée au site d'action est achevée : les médicaments pour lesquels ce comportement est observé sont appelées drogues douces.

Il est également possible de rencontrer ce comportement de drogues douces avec les prodrogues : de tels composés sont connus comme prodrogues douces.

L'un des avantages clés des prodrogues pour application topique, réside dans le faite de contourner la barrière cutanée : une prodrogue de naltrexone augmente la perméabilité cutanée d'environ 8 fois.

L'application topique de prodrogue de tazarotene (rétinoïde) peut produire une livraison supérieure à celle d'une administration orale, grâce au métabolisme de l'estérase dans la peau qui génère plus de métabolites solubles dans l'eau d'acide tazarotenique.

En résumé, si les capacités enzymatiques de la peau sont qualitativement similaires à celles du foie, l'activité globale reste faible et ne représente que 2 à 6% des valeurs hépatiques.

La couche cornée qui supporte la fonction barrière est également riche en enzymes qui peuvent transformer des substances lors de l'étape de pénétration. Dans ces conditions, lors d'une administration percutanée à des fins locales ou systémiques, il convient de ne pas négliger un éventuel effet de « premier passage cutané » qui peut être responsable d'une activation pharmacologique dans le cas des prodrogues, d'une inactivation métabolique (type détoxification) et de réactions secondaires générales, mais également locales, comme une irritation, une sensibilisation ou une phototoxicité, si les substances formées sont réactives et toxiques localement [2, 33].

III- Mécanisme d'absorption cutanée

Anatomiquement, deux voies distinctes s'offrent pour la pénétration transcutanée des substances chimiques :

La voie transépidermique : à travers les espaces intercellulaires (voie intercellulaire) de la couche cornée et à travers les cellules cornées elles-mêmes (voie intracellulaire).

La voie transfolliculaire : empruntant les annexes cutanées (follicules pilosébacés et/ou glandes sudoripares).

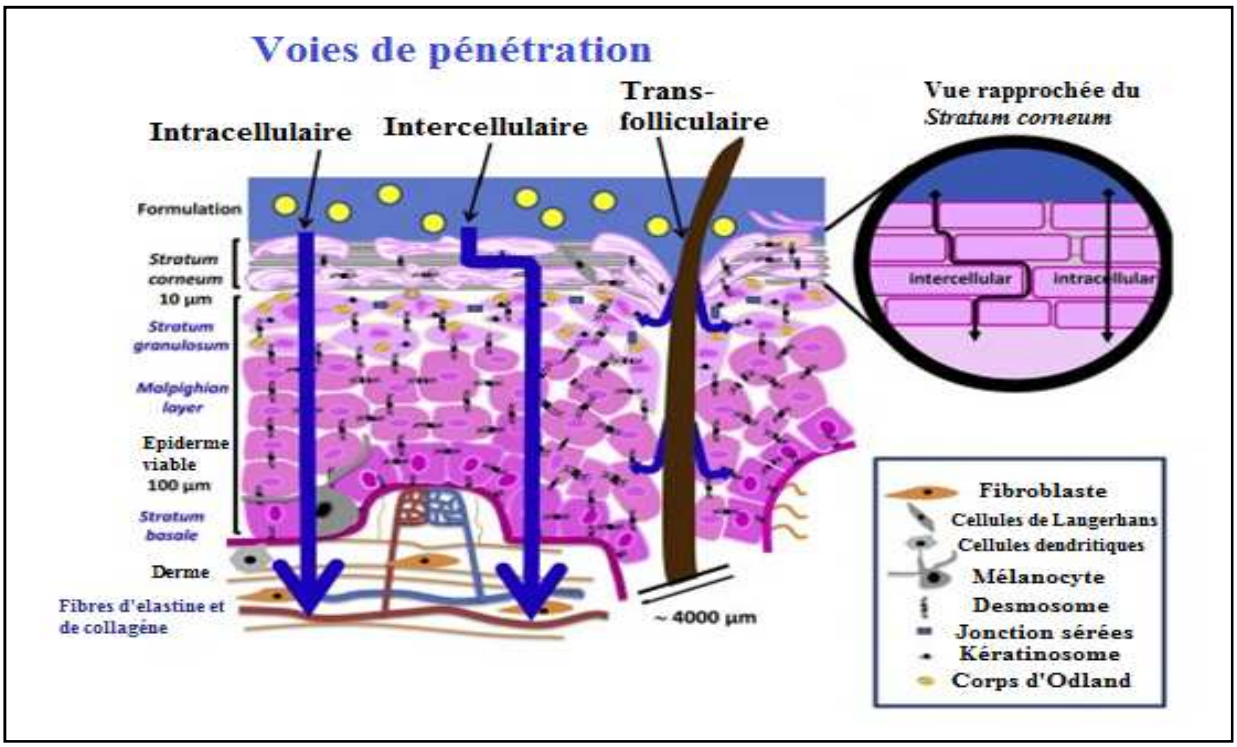


Figure 17 : Schéma des trois voies de pénétration cutanée : intracellulaire, intercellulaire, et transfolliculaire [1].

1- La pénétration transépidermique

La microstructure de la couche cornée permet de la représenter très schématiquement comme un mur de « briques », constituées par les cellules cornées de nature hydrophile par leur contenu en protéines, entourées d'un « ciment » lipophile constitué par les lipides qui remplissent les espaces extracellulaires et par les lipides des membranes cellulaires.

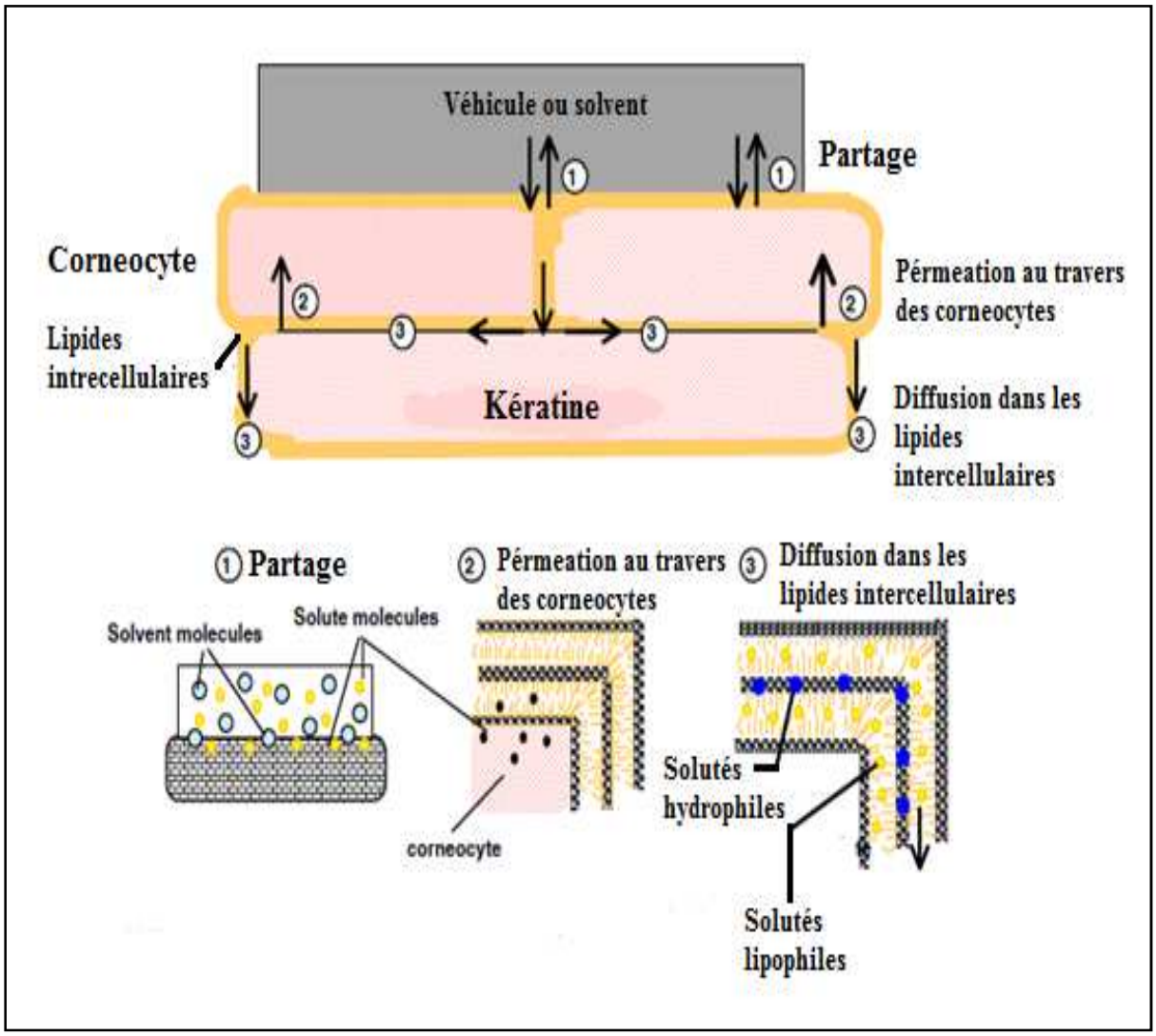


Figure 18 : Pénétration transépidermique à travers le modèle «brique et mortier » du *stratum corneum* [23].

Ce modèle sert de base pour prédire la perméabilité des molécules à travers la couche cornée, qui peut s'effectuer, soit par passage transcellulaire direct, avec traversée successive des cellules et des espaces extracellulaires, soit par passage intercellulaire dans les espaces tortueux laissés libres entre les cornéocytes.

Compte tenu de la faible surface relative des espaces intercellulaires, qui ne représente que 5 % du volume de la couche cornée, il a été longtemps admis que la diffusion par la voie la plus directe, transcellulaire, constituait l'unique route d'entrée des molécules exogènes. Or c'est la voie intercellulaire qui prédomine sur la voie intracellulaire [1].

En effet, les lipides des espaces intercellulaires (céramides, cholestérol, acides gras) sont organisés en bicouches orientées séparant des zones « hydrophiles » et des zones « lipophiles », créant ainsi un domaine de diffusion lamellaire aux propriétés physicochimiques opposées. Ainsi, les molécules polaires se dirigent vers les régions « hydrophiles » des couches lipidiques intercellulaires, alors que les régions « hydrophobes » de ces mêmes chaînes permettraient la diffusion des molécules moins polaires.

De même, les médicaments hydrophobes empruntent la voie intercellulaire. Et les médicaments hydrophiles préfèrent passer par la voie intracellulaire à travers les cornéocytes.

Certains promoteurs de pénétration cutanée qui agissent par altération de la structure de la kératine (comme le diméthylsulfoxyde), sont susceptibles de promouvoir la diffusion de nombreuses substances en augmentant leur passage transcellulaire.

Le transport du médicament est contrôlé par son coefficient de diffusion dans les lipides de la couche cornée, la rétention par adsorption à la kératine des

cornéocytes, et le coefficient de partage entre le véhicule du médicament et les lipides du *SC*.

Quatre paramètres physico-chimiques liés à la drogue ont été identifiés: la masse molaire (MW), qui détermine le coefficient de diffusion, le nombre de donneurs de liaison hydrogène (NHD) et le nombre de liaisons hydrogène accepteurs (NHA) qui contrôlent les interactions avec la surface de cornéocytes, et le coefficient de partage octanol-eau (log P) qui représente le partage *SC*-eau.

La relation entre ces paramètres et le coefficient de perméabilité stipule qu'une mauvaise absorption ou pénétration cutanée est prévu lorsque :

MW> 500, NHD> 5, NHA> 10 ou log P> 5 [37, 38].

Caractéristiques physico-chimiques du perméat favorables au passage cutané

Il a été démontré dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* que les molécules idéales pour la perméation dans les couches viables ont pour caractéristiques physicochimiques :

Un caractère lipophile modéré, une certaine solubilité dans l'eau et un relatif petit volume moléculaire (Une longueur comprise entre 0,7 et 1,5 nm et un volume moléculaire compris entre 0,2 et 1,8 nm3).

Caractéristique	**Valeur**
Solubilité dans l'eau	> 1 mg / ml
Caractère lipophile	10< K*oct/eau* <1000
Log K*oct/eau*	2 à 3
Masse moléculaire	< 500 Da
Point de fusion	<200 ° C

Tableau 1 : Caractéristiques du perméat favorables au passage cutané.

K*oct/eau* est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau [5].

Dans la majorité des cas, la pénétration ne s’effectue pas uniquement par l’une des voies, les deux participent au phénomène et la pénétration globale est la résultante d’un passage transépidermique et d’un passage par les annexes.

2- La pénétration à travers les annexes cutanées

La voie intercellulaire est certainement la voie de pénétration la plus importante, mais la pénétration à travers les annexes cutanées peut être importante dans certains cas.

La route dérivative a regagné d’intérêt parce qu'elle semble être la voie prédominante pour les nanoparticules, liposomes, mais aussi pour les médicaments hydrophiles tels que le mannitol et les grandes molécules stéroïdiques polaires.

En moyenne, les follicules pileux ne représentent que 0,1% de la surface de la peau humaine.

Alors pour concevoir une idée sur la contribution des follicules pileux dans le processus de transport transfolliculaire, des expériences récentes s'appuient sur le blocage des follicules pileux en appliquant un vernis à ongles ou avec une couche supplémentaire de lipides qui bouche ces follicules pileux [39].

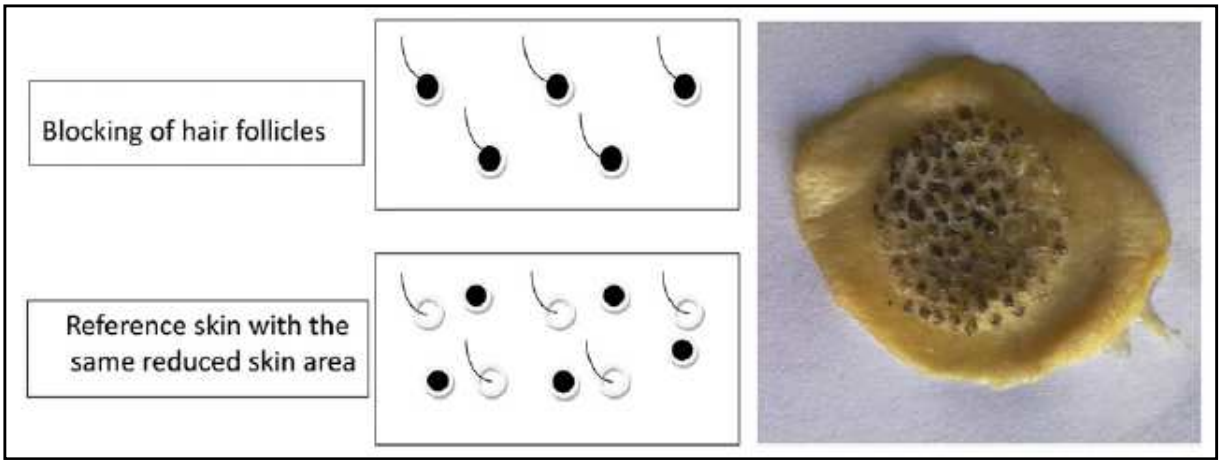


Figure 19 : Echantillon de peau après le blocage des follicules pileux avec vernis à ongles [1].

Cette méthode de vernis à ongles dite Technique à follicule fermé ou FTC est utilisée pour déterminer le degré de pénétration de la caféine par les follicules pileux. Les résultats expérimentaux obtenus en utilisant des échantillons de peau de pleine épaisseur (*full thikness*) montrent que la contribution des follicules à la pénétration de la caféine est d'environ 50% de la pénétration totale de caféine [40].

L'infundibulum est un élément clé dans les processus de pénétration transfolliculaire, car elle agit comme un réservoir à long terme qui retarde la pénétration des nanoparticules**,** en effet tous les nanovecteurs peuvent au moins atteindre l'infundibulum où ils s'accumulent et constituent un réservoir de médicament [41, 42].

Figure 20 : Coupe histologique montrant la pénétration des nanoparticules marquées par fluorescence dans un follicule pileux [43].

Alors que les follicules pileux ont été considérés comme insignifiants en tant que voies possibles pour l'administration de médicaments, ne couvrant que 0,1 à 1 % de la surface de peau humaine, leur vascularisation complexe et leur profonde invagination avec un amincissement de la couche cornée, a conduit à une réévaluation de ce point de vue. Par exemple la pénétration folliculaire de nanoparticules solides, et liposomes, chargés de minoxidil a été démontrée.

Une analyse de différents types de particules, de tailles différentes, fabriquées à partir de divers matériaux ayant des propriétés de surface différentes, a révélé que les particules d'une taille d'environ 300-600 *nm* ont montré la plus profonde pénétration dans les follicules pileux [43, 44].

Les glandes sébacées associées aux follicules pileux fournissent une autre cible potentielle pour délivrer des médicaments contre l'acné, l'alopécie androgénétique et d'autres dysfonctionnements des glandes sébacées [1].

IV- Les facteurs influençant l'absorption cutanée

Plusieurs facteurs influencent l'absorption des substances dans la peau humaine. Il s'agit de facteurs physiologiques relatifs à la peau et de facteurs galéniques, avec notamment les caractéristiques physicochimiques et ceux liés à la formulation.

Le tableau résume ces principaux caractéristiques que nous allons détailler ci-après.

Élément	Paramètre
Peau	Race, âge, sexe Site anatomique Température Hydratation et occlusion Effet réservoir Pathologie Métabolisme
Formulation	Solubilité - polarité Diffusivité Promoteurs d'absorption Volatilité Excipients Vecteurs
Application	Surface de peau exposée Dose par unité de surface Durée de contact Applications multiples
Propriétés du perméat	Poids moléculaire Flux maximal Coefficient de partage eau/huile Ionisation Distribution dans la couche cornée

Tableau 2 : Facteurs principaux influençant l'absorption dans la peau humaine, adapté de [45, 16, 46, 23].

1- Facteurs physiologiques

1-1- Espèce

Il existe des différences significatives entre l'absorption cutanée observée chez les animaux de laboratoire et chez l'homme pour la majorité des produits chimiques. La peau des animaux de laboratoire étant beaucoup plus perméable. Les différences dans la teneur en lipides, la structure et l'épaisseur de la couche cornée sont des facteurs importants. La peau des animaux de laboratoire a un nombre beaucoup plus élevé d'annexes cutanées par unité de surface que la peau humaine, et cela peut être un facteur supplémentaire à l'origine de ces différences notamment pour les composés pour lesquels le transport par la voie des annexes peut être important [45].

1-2- Age, sexe, race

Les nourrissons prématurés et de petit poids corporel ont une couche cornée très peu développée mais après 4 semaines elle se développe. Bien évidemment, il n'y a pas d'études d'absorption cutanée sur la peau de nourrisson, mais il faut être conscient de la fragilité de sa barrière cutanée.

En revanche, la peau âgée subit des changements qui comprennent les éléments suivants : une sécheresse cutanée, en raison de la diminution de la production du sébum ; des glandes sébacées moins productives en sébum ; une jonction dermo-épidermique aplatie et le réseau capillaire est atrophié.

Des écarts définis en fonction de la race et l'origine ethnique ont été décrits. En ce qui concerne la barrière épidermique, le *SC* a une épaisseur similaire aussi bien chez les individus de peau blanche que ceux de peau noire [45, 47].

1-3- Site anatomique

Les variations dans la perméation viennent de l'épaisseur variable selon les endroits du corps : sur la paupière, l'épaisseur de la peau est de 0,05 cm et sur l'intérieur de la main elle est de 0,4 cm.

Le tableau suivant montre les différences du coefficient d'absorption des médicaments topiques selon le site anatomique.

Site d'application	Coefficient d'absorption
Voute plantaire	0.1
Cheville	0.42
Paume des mains	0.83
Face antérieure de l'avant bras	1
Face postérieure de l'avant bras	1.1
Dos	1.7
Cuir chevelu	3.5
Creux axillaire	3.6
Front	6
Scrotum	42

Tableau 3 : différences du coefficient d'absorption des médicaments topiques selon le site anatomique [48].

Les coefficients d'absorption percutanée sont exprimés par rapport à celui de la face antérieure de l'avant bras pris comme référence. Les zones cutanées ou la couche externe de l'épiderme ou *stratum corneum* est la plus épaisse (voute plantaire- paumes) sont particulièrement rebelles aux traitements topiques standards. Les orifices des glandes sudoripares et des follicules pileux constituent une voie d'absorption annexe et plus rapide que le *stratum corneum*.

1-4- Température et flux sanguin

La température à la surface de la peau est de 32 ° C (contre 37 ° C à l'intérieure du corps).

Cette température a une influence sur la perméation de deux façons. Premièrement, elle augmente la diffusion dans la peau par la modification de la structure des bicouches lipidiques de la couche cornée.

Deuxièmement, l'augmentation de température augmente le flux sanguin cutané. Ce mécanisme influence la quantité de substances lipophiles absorbées.

Aussi, l'élimination de molécules absorbées par la peau peut être influencée : elle est plus rapide pour des molécules de petites tailles, moyennement lipophiles qui pénètrent la peau rapidement mais qui passent dans le sang lentement [49].

1-5- Hydratation cutanée et occlusion

L'hydratation de la peau est l'un des paramètres prépondérant de l'absorption percutanée. L'eau est le plastifiant naturel de la couche cornée, sa teneur moyenne est de 5 à 15 % et cette quantité peut atteindre 50 % lorsque la surface cutanée est recouverte par un pansement, ou un vêtement occlusif.

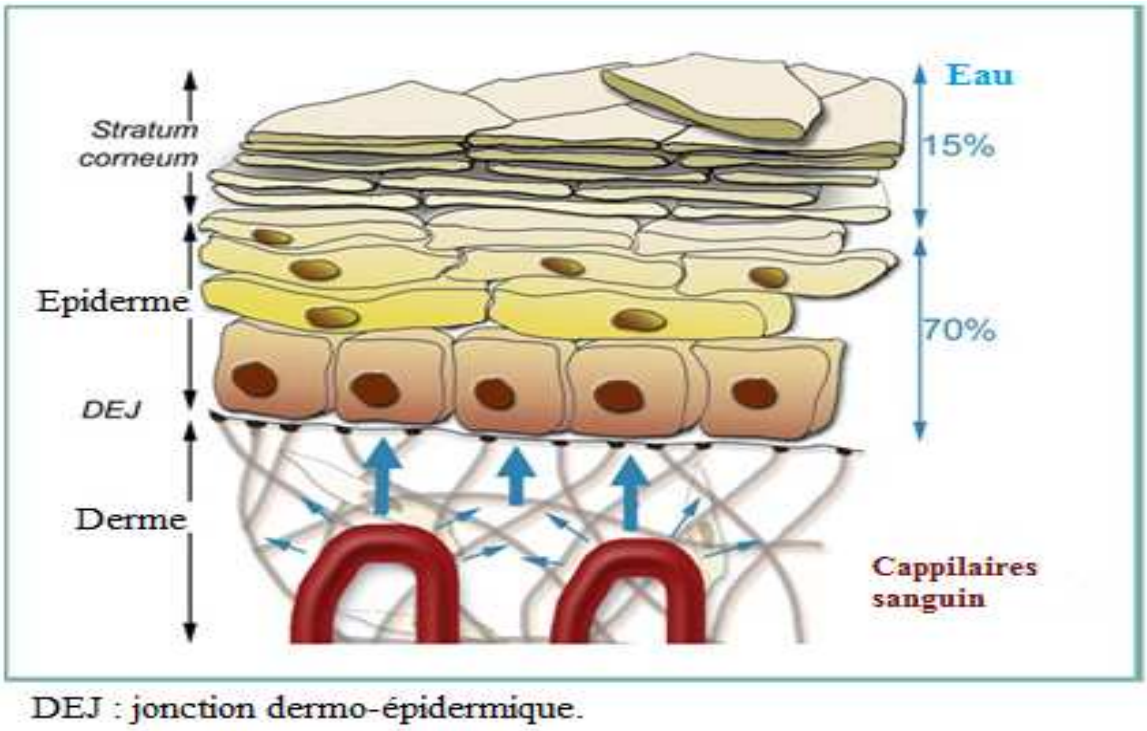


Figure 21 : L'eau dans l'épiderme [15].

La capacité de liaison d'eau intrinsèque de peau est non seulement due au Facteur Naturel d'Hydratation présent au sein des cornéocytes mais également à l'acide hyaluronique et à la régulation fine du transport de l'eau dans la peau. Les données récentes prouvent que les mouvements de l'eau entre les cellules aux différents niveaux de l'épiderme sont dus à des protéines de transport d'eau et de glycérol dénommées aquaporines.

L'occlusion, en inhibant l'évaporation de l'eau à la surface de la peau, provoque une élévation locale notable de la température cutanée, qui passe de 32 °C à 37°C.

L'imbibition des cellules cornées par l'eau accumulée entraîne un changement de la géométrie des kératinocytes dont la surface relative peut augmenter de 30 à 40 %.

L’accroissement de la quantité d’eau présente dans la couche cornée peut également favoriser la diffusion des molécules par la modification du pouvoir solvant sélectif de la membrane, donc du coefficient de partage « couche cornée-environnement », et par la diminution de la viscosité relative des protéines cellulaires, des membranes cellulaires.

De plus, l’utilisation d’un pansement occlusif en thérapeutique ou la couverture de la zone d’application par un film étanche (vêtement de travail, gants...) empêche l’évaporation des substances volatiles et la disparition des produits non volatils de la surface cutanée par exfoliation ou par frottement, ce qui augmente dans les deux cas la durée de contact du produit avec la peau, phénomène intéressant en thérapeutique et problématique en termes de sécurité, locale et/ou systémique, pour les substances à risque.

Globalement, l’hydratation de la peau, qu’elle soit obtenue par un vêtement, un pansement, un excipient, ou autre, va modifier la cinétique de pénétration en augmentant la surface de contact et, selon la solubilité du produit, favoriser ou non le partage donc l’absorption. Elle va augmenter globalement la valeur de la constante de diffusion par la fluidification de la membrane et par l’augmentation de la température cutanée liée à l’absence d’évaporation [15, 50].

1-6- Effet réservoir

Il a été établi depuis longtemps qu'une substance, au lieu de passer entièrement à travers la peau, peut rester en partie dans la peau et peut constituée un réservoir, et être libérée (ou non) à une date ultérieure. Cet effet a été utilisé dans l'application topique de médicaments, par exemple, l'acide salicylique est excrété dans l'urine plus lentement lorsqu'il est appliqué par voie topique que lorsqu'il est injecté par voie intradermique. Ceci est valable pour les

médicaments diffusant plus lentement (c'est à dire ceux avec de longs temps de latence). La fonction réservoir de la peau signifie que la peau peut aussi agir comme un dépôt de médicaments (ou produits chimiques).

Le potentiel d'une molécule pour la création d'un effet réservoir peut être en partie prédit par sa liaison avec les protéines de la peau, le taux d'absorption percutanée et les propriétés de solubilité. L'effet réservoir est très important pour de nombreuses molécules lipophiles.

Ainsi, la nicotine, la caféine, les bétabloquants cationiques, les tensioactifs et la testostérone, peuvent être stockés dans la peau [51].

1-7- Pathologie

Les perturbations de perméabilité cutanée induites par de nombreuses dermatoses influencent la biodisponibilité locale et systémique des molécules. De même, l'apparition de troubles de la microcirculation cutanée est susceptible d'induire une clairance cutanée anormale, et donc des variations de biodisponibilité systémique. Les modifications du flux sanguin observées, dans le cas d'érythèmes provoqués par agression chimique (tensioactifs, solvants, irritants divers, acides et bases) ou aux ultraviolets vont accroître l'absorption systémique par une augmentation du drainage sanguin au niveau du derme papillaire. Ces modifications sont à ajouter à celles relevant des variations structurales de la couche cornée (extraction des lipides intercellulaires, dénaturation des protéines, élimination du film lipidique de surface, exfoliation).

Dans le psoriasis par exemple, caractérisé par une parakératose et une élévation du flux sanguin cutané, la concentration en hydrocortisone et en triamcinolone dans la peau au niveau des plaques psoriasiques est plus importante que celle

des zones non malades, l’absorption systémique est également plus grande après application du produit sur une telle zone pathologique.

De même, les déficiences alimentaires en acides gras essentiels, la prise de médicaments hypolipémiants provoquent des modifications de la composition des lipides de la couche cornée associées éventuellement à une acanthose avec hyperkératose, ce qui entraîne une augmentation superposable de la perte en eau transépidermique et de l’absorption percutanée d’une substance telle l’hydrocortisone [10, 2, 52].

2- Facteurs physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques d'un composé et de son véhicule ont une influence décisive sur sa pénétration à travers la peau.

2-1- Etat physique

La disponibilité à la surface de la peau peut être à l’origine de différences dans le taux d’absorption. L'absorption cutanée de substances chimiques dans des solutions peut être plus rapide que l'absorption de principe actif sous forme de particules. La taille des particules serait susceptible d'avoir un effet, avec un taux d'absorption plus lent pour les grosses particules en rapport avec la surface de contact [18].

2-2- Poids moléculaire

Le poids moléculaire est un facteur important dans la perméation membranaire. Le degré d'absorption de composés ayant une masse moléculaire supérieure à 500 daltons à travers la peau humaine normale est faible [5].

2-3- Flux maximal

Le flux maximal d'un soluté à travers la peau définit le risque d'exposition le plus élevé à un produit chimique. Le flux maximal, est soit mesuré ou estimé, et constitue une meilleure jauge d'absorption cutanée qu'une propriété physico-chimique donnée d'un soluté.

Le flux maximum de perméation chimique à travers la peau devrait avoir lieu à la limite de solubilité de la substance chimique. Ainsi, une estimation du flux maximum d'une substance chimique est : le produit de la limite de solubilité de la substance dans l'eau, et le coefficient de perméabilité de la peau de la substance chimique dans l'eau.

Par exemple en utilisant le flux cutané maximal on déduit l'efficacité clinique probable de divers anti-inflammatoires non stéroïdiens avec différentes valeurs du logarithme du coefficient de partage octanol-eau (log *P*).

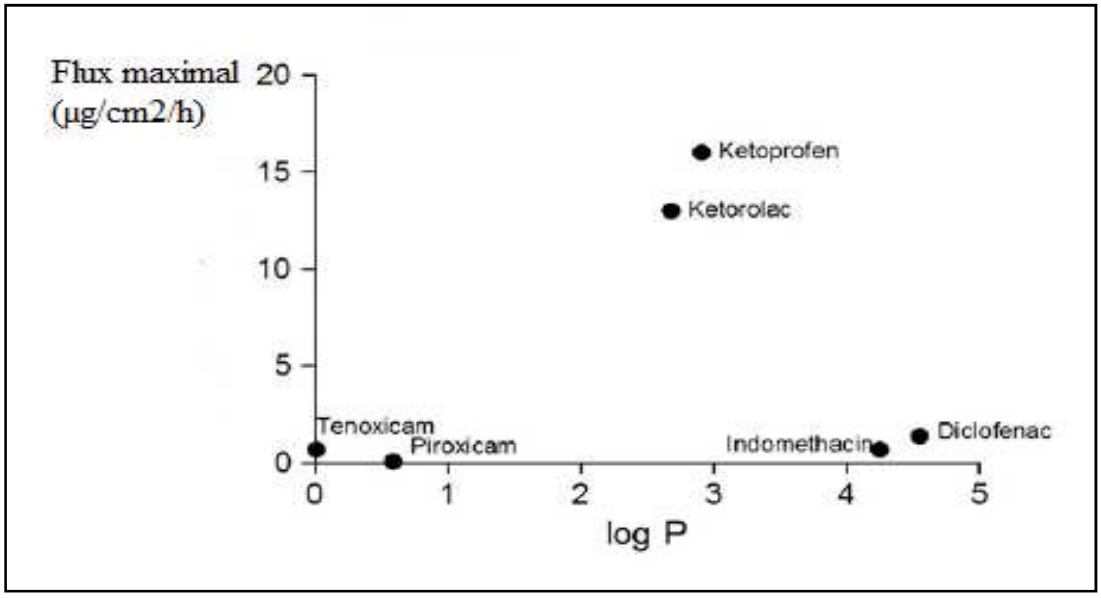


Figure 22 : Efficacité clinique probable de divers anti-inflammatoires non stéroïdiens, en fonction du flux cutané maximal avec différentes valeurs de coefficient de partage octanol-eau logarithme (*log P*) [2].

Il est évident que la pénétration optimale dans la peau se produit à une valeur du logarithme du coefficient de partage octanol-eau (log *P*) de 2 à 3 [27].

2-4- Ionisation

Les espèces ionisées ne pénètrent pas très bien la peau. Le coefficient de perméabilité du *SC* en cas de composés non-ionisés est souvent 1-2 fois plus grand que les coefficients de perméabilité pour les formes ionisées d'un même composé.

Intuitivement, le taux de pénétration des formes non ionisées et ionisées de la même substance chimique doit être plus similaire lorsque l'espèce non ionisée est hydrophile et moins similaires quand elle est lipophile [39].

3- Facteurs liés à la formulation

La perméation d'un principe actif à travers la peau dépend grandement des paramètres de la formulation.

Dans la mesure où certaines molécules sont destinées à pénétrer dans les couches profondes de la peau (par exemple les œstrogènes pour obtenir une phase de résorption par des vaisseaux sanguins du derme) alors que la pénétration d'autres principes actifs n'est pas souhaitable (désinfectants, filtres solaires), la modification des paramètres de la formulation est cruciale afin d'obtenir l'effet‹‹ thérapeutique›› escompté.

Les effets de la formulation ou du véhicule sur le taux et le degré d'absorption ont été noté beaucoup plus grande pour la livraison de médicament topique plutôt que de toute autre voie d'administration. Ceci est illustré par la fourchette de puissance large (de I à V) de divers produits commercialisé de bétaméthasone dipropionate 0,5% [46].

3-1- Diffusivité de la molécule dans la peau

Dans le cas de la diffusion d'une molécule dans la couche cornée, la diffusion est expliquée par la théorie "du volume libre", où la diffusion se traduit par l'échange des molécules avec des volumes libres existants dans la membrane. Ce processus est dépendant de la taille des molécules.

$$D_m = D_o \cdot \exp(-\beta . M_V)$$

Où D*m* est la diffusivité du perméat dans la membrane, D*o* est la diffusivité d'une molécule hypothétique de volume moléculaire nul, β est une constante caractéristique de la membrane, M*v* est le volume moléculaire du perméat.

La diffusivité du perméat diminue exponentiellement quand le volume moléculaire (donc la masse moléculaire) augmente. Cela explique la très bonne pénétration des petites molécules non-ionisées.
La diffusivité peut être modifiée par l'ajout de promoteurs d'absorption dans la formulation [53].

3-2- Solubilité de la molécule dans la peau

Afin de subir la diffusion ou autres processus de transport, un médicament (soluté) doit se dissoudre dans différentes phases physiologiques ou solvant. En raison de la nature des interactions moléculaires soluté-solvant, la concentration maximale du soluté est limitée par la valeur de sa solubilité (*S*; mêmes unités que la concentration) dans un solvant donné.
Cette solubilité est souvent nettement inférieure à la concentration du soluté dans sa forme liquide ou solide pure.
Elle dépend du caractère lipophile de la molécule. Cette caractéristique décide de la perméation d'une molécule dans la couche cornée mais aussi de sa libération de cette couche. Donc le transport à travers la peau n'est pas favorisé pour des molécules très lipophiles : elles seront stockées dans les structures de la couche cornée.
Le caractère lipophile d'une molécule peut être modifié chimiquement par la synthèse des prodrogues.
La Solubilité des solutés dans la couche cornée dépend aussi du partage dans la phase-cornéocytes et donc des coefficients de liaison aux kératines de la couche cornée [23].

3-3- Degré de saturation

Peut être changé par l'augmentation de la concentration du principe actif dans la formulation ou par la diminution de sa solubilité. Cela augmente l'activité thermodynamique de la molécule dans la formulation.

Les formulations saturées (avec une activité thermodynamique égale à 1) donnent le flux maximal à travers la peau. Par exemple, une formulation super-saturée d'hydrocortisone est dermatologiquement aussi active qu'une formulation 20 fois plus concentrée utilisée habituellement.

Les solutions super-saturées peuvent être obtenues par évaporation du solvant volatile, par utilisation des mélanges de co-solvants, par changements de la température et par absorption de l'eau dans la formulation de la surface de la peau.

Les formulations super-saturées sont thermodynamiquement instables, c'est à dire qu'il y a un risque de précipitation. Cela peut être empêché par l'ajout de polymères qui empêchent la nucléation, par exemple l'hydroxy-propyle-méthyl cellulose qui améliore la stabilité pour plusieurs heures. La super-saturation peut être obtenue aussi par évaporation des composantes volatiles de la formulation au moment de l'application ou bien par le système de co-solvants mélangés immédiatement avant administration [6].

4- Les formulations utilisées dans l'application topique [54, 55, 56]

La "formulation à l'usage topique" consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau.

On peut distinguer différentes formes : solides (par exemple patches), semi-solides (pommades, crèmes, gels, pates) et liquides (par exemple lotions, laits et shampooings). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses.

Dans les formulations pour application topique on peut incorporer des vecteurs de substances actives. Cela peut considérablement modifier la biodisponibilité d'un actif. On peut accélérer son passage à travers la peau, cibler une couche particulière ou favoriser un effet réservoir avec une libération modifiée. Parmi les vecteurs de substances actives il existe les nanoparticules lipidiques solides (SLN), les liposomes, les émulsions multiples, les microémulsions, les micro- et nanoparticules polymériques.

Un rappel des différents types de formes galéniques est décrit ci-dessous, classées en formes classiques et en formes particulières plus innovantes :

Poudres pour application cutanée : c'est une forme galénique simple constituée de particules solides (< 100 mm). Les poudres contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non d'excipients, possèdent des pouvoirs lubrifiants et elles peuvent être desséchantes. Les poudres sont utilisées surtout dans les plis pour assécher, et éviter la macération. Toutefois cet effet asséchant diminue l'hydratation du *stratum corneum*, et donc la pénétration transcutanée du principe actif.

Pommade : forme galénique semi-solide, composée d'un excipient mono-phase dans lequel peuvent être dispersés des principes actifs liquides ou des solides. Il existe des pommades le plus souvent lipophiles (vaseline, paraffine liquide) mais aussi des pommades hydrophiles (dans lequel une petite quantité d'eau peut-être incorporée grâce à certains excipients comme le polyéthylène glycol ou la lanoline). Les pommades présentent l'avantage, par rapport aux crèmes et aux gels de ne pas nécessiter de conservateurs, et d'être très hydratants par l'effet occlusif. Elles ont l'inconvénient de ne pas pouvoir être appliquées sur les régions pileuses et dans les plis du fait de la macération.

Pâte : Les pâtes sont des préparations semi-solides contenant de très fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient. Les pâtes sont utilisées pour des propriétés absorbantes, émollientes et protectrices.

Crèmes : sont des préparations multi-phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Dans les crèmes lipophiles, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau dans huile tels que les esters de sorbitan.

Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans eau tels que les esters d'acides et d'alcools gras.

Émulsion : système galénique à deux phases non miscibles, liquides et huileuses, dont la stabilité est assurée par des émulsifiants. En fonction de la nature des phases dispersées et dispersantes, les émulsions sont de type huile dans eau (*H/E*) ou de type eau dans huile (*E/H*). Les dénominations lait ou crème sont fonction de la consistance du produit. Les émulsions sont qualifiées de grossières si la taille des globules est supérieure à 1µm, et de submicroniques si la taille est inférieure à 1µm.

Gel : système galénique transparent à phase unique dont la consistance est obtenue par addition de gélifiants. Il existe des gels aqueux (hydrogels) et huileux (oléogels).

Suspension : système galénique fluide dans lequel le principe actif ou certains adjuvants ne sont pas solubilisés.

Mousses sont des produits constitués par la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide contenant généralement un ou plusieurs principes actifs, un agent de surface, assurant leur formation et divers autres adjuvants. Elles sont destinées le plus souvent à être appliquées sur la peau ou les muqueuses.

Les formes galéniques particulières seront discutées dans la section : techniques passives de promotion de la pénétration cutanée.

TROISIEME PARTIE : Méthodes d’étude de l’absorption cutanée

Les méthodes de mesure de l'absorption cutanée se divisent en deux grandes catégories: les méthodes *in vivo* et *in vitro*.

Les méthodes *in vivo* d'étude de l'absorption cutanée sont bien connues et fournissent des informations pharmacocinétiques sur un large éventail d'espèces animales.

Les méthodes *in vitro* mesurent la diffusion d'une substance dans et à travers la peau jusqu'à un réservoir de fluide. On peut utiliser une peau non-viable pour mesurer la diffusion seule, ou une peau fraîche et métaboliquement active pour mesurer simultanément la diffusion et le métabolisme cutané.

Ces méthodes conviennent particulièrement pour comparer le transport des substances chimiques dans et à travers la peau, pour différentes préparations, mais elles proposent aussi des modèles utiles pour l'évaluation de l'absorption percutanée chez l'homme.

Les méthodes *in vitro* ne conviennent pas nécessairement pour toutes les situations et classes de substances, mais on peut les utiliser pour une première évaluation qualitative de la pénétration cutanée. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de compléter l'étude par des données *in vivo*.

Alors que les expériences *in vivo* sont par nature difficiles à réaliser et évaluer en raison du grand nombre de processus impliqués, des expériences *in vitro* facilitent l'étude d'absorption cutanée en réduisant la complexité dans l'ensemble.

Nous allons présenter les principes généraux pour mesurer l'absorption cutanée et la diffusion d'une substance d'essai à partir d'une peau excisée. Dans ce contexte, la peau de nombreuses espèces de mammifères, y compris l'homme, peut être utilisée. Les propriétés de perméabilité de la peau sont conservées

après l'excision et le prélèvement, dans la mesure où c'est le *stratum corneum* non-viable qui constitue le principal obstacle à la diffusion [14].

I- Méthodes *in vitro* [57, 58]

Les études *in vitro* ne remplacent pas les études *in vivo* mais elles ont un rôle spécifique permettant l'investigation des mécanismes d'interaction au cours de l'absorption, elles présentent également l'avantage de pouvoir multiplier les essais ce qui permet la comparaison entre les formulations d'un même principe actif mais aussi d'étudier l'influence des mélanges ou de vérifier les effets des doses multiples.

1- Principe de l'essai

La substance d'essai, le cas échéant radiomarquée, est appliquée à la surface d'un échantillon de peau séparant les deux chambres d'une cellule à diffusion. La substance chimique reste sur la peau pendant un temps donné et dans des conditions spécifiques, avant d'être retirée selon une procédure de nettoyage appropriée. Au cours de l'étude, on échantillonne le fluide receveur à des moments donnés, puis on l'analyse pour y doser la substance d'essai et/ou des métabolites.

Lorsque des systèmes métaboliquement actifs sont utilisés, les éventuels métabolites de la substance d'essai peuvent être analysés selon les méthodes appropriées. A la fin de l'expérience, la distribution de la substance d'essai est déterminée et ses métabolites sont quantifiés, le cas échéant.

On mesure l'absorption d'une substance d'essai au cours d'une période de temps donnée en analysant le fluide receveur et la peau traitée. La substance d'essai restant sur la peau doit être considérée comme étant absorbée, à moins qu'il soit

démontré que l'on puisse déterminer l'absorption sur la seule base des valeurs relatives au fluide receveur. L'analyse des autres éléments (matières récupérées par nettoyage de la peau et matières restant à l'intérieur des couches dermiques) permet d'enrichir l'évaluation des données, en précisant notamment l'évacuation totale de la substance d'essai et le pourcentage de récupération.

Pour démontrer les performances et la fiabilité du système d'essai dans le laboratoire chargé de l'étude, les résultats, relatifs aux substances chimiques de référence, pertinentes, doivent être tenus disponibles et être conformes à la littérature publiée pour la méthode utilisée. Pour répondre à cette exigence, on peut procéder à un essai simultané de la substance d'essai et d'une substance de référence appropriée (présentant de préférence une lipophilie proche de celle de la substance d'essai).

2- Descriptions de la méthode d'essai

2-1- Les cellules de diffusion

Les essais *in vitro* sont développés sur des cellules de diffusion en verre ou en téflon en modes statiques ou dynamiques.

Une cellule à diffusion se compose d'un compartiment donneur et d'un compartiment receveur entre lesquels on place la peau (ou une membrane), le produit chimique est appliquée sur la surface de la peau et diffuse à partir du compartiment donneur vers le compartiment récepteur.

La cellule doit répondre à plusieurs objectifs : assurer une bonne étanchéité sur le pourtour de la peau, permettre un échantillonnage aisé et un bon mélange de la solution dans le compartiment receveur en contact avec le dessous de la peau, et garantir le maintien de la température voulue au niveau de la cellule et de son contenu.

Les cellules de diffusion sont du type vertical ou de type horizontal, avec un volume de la chambre réceptrice d'environ 0.5-10ml, la surface des membranes exposées est d'environ 0,2 à 2 cm2. Les cellules verticales sont utiles pour étudier l'absorption des formulations semi-solides réparties sur la surface de la membrane et sont optimales pour simuler les performances *in vivo*.

Les cellules de diffusion de type horizontal sont utiles pour étudier les mécanismes de diffusion à travers la peau, comme la perméation à partir d'une solution agitée à travers la membrane dans une autre solution agitée.

Deux types de cellules de diffusion sont couramment utilisés pour l'évaluation de l'absorption percutanée:

Les cellules de diffusion statique (c'est à dire pas de débit), exemple : cellule de Franz, qui est la plus utilisée.

Et les cellules de diffusion dynamique (c'est-à-dire avec un flux continu), exemple cellule de Bronaugh [46].

2-1-1- Cellules de diffusion statique

La cellule de diffusion Franz est l'un des systèmes les plus utilisés pour des études de perméation cutanée *in vitro*. Ils sont relativement simples dans la conception, le récepteur liquide sous la peau est échantillonné manuellement en retirant des aliquotes périodiquement pour analyse afin de mesurer le flux de pénétration.

Pour des scénarios d'exposition plus réalistes, soit on applique 5-10ml d'un véhicule liquide contenant la substance test appliquée par centimètre carré de peau ou 2-5 mg d'un véhicule non-liquide contenant le composé d'essai appliquée par centimètre carré. Un facteur important qui doit être pris en considération, en particulier dans les systèmes de diffusion statique, est la

solubilité du composé d'essai dans le fluide récepteur. Cela peut affecter la capacité d'absorption et aurait une influence sur les dimensions de la chambre de récepteur ou de la fréquence d'échantillonnage.

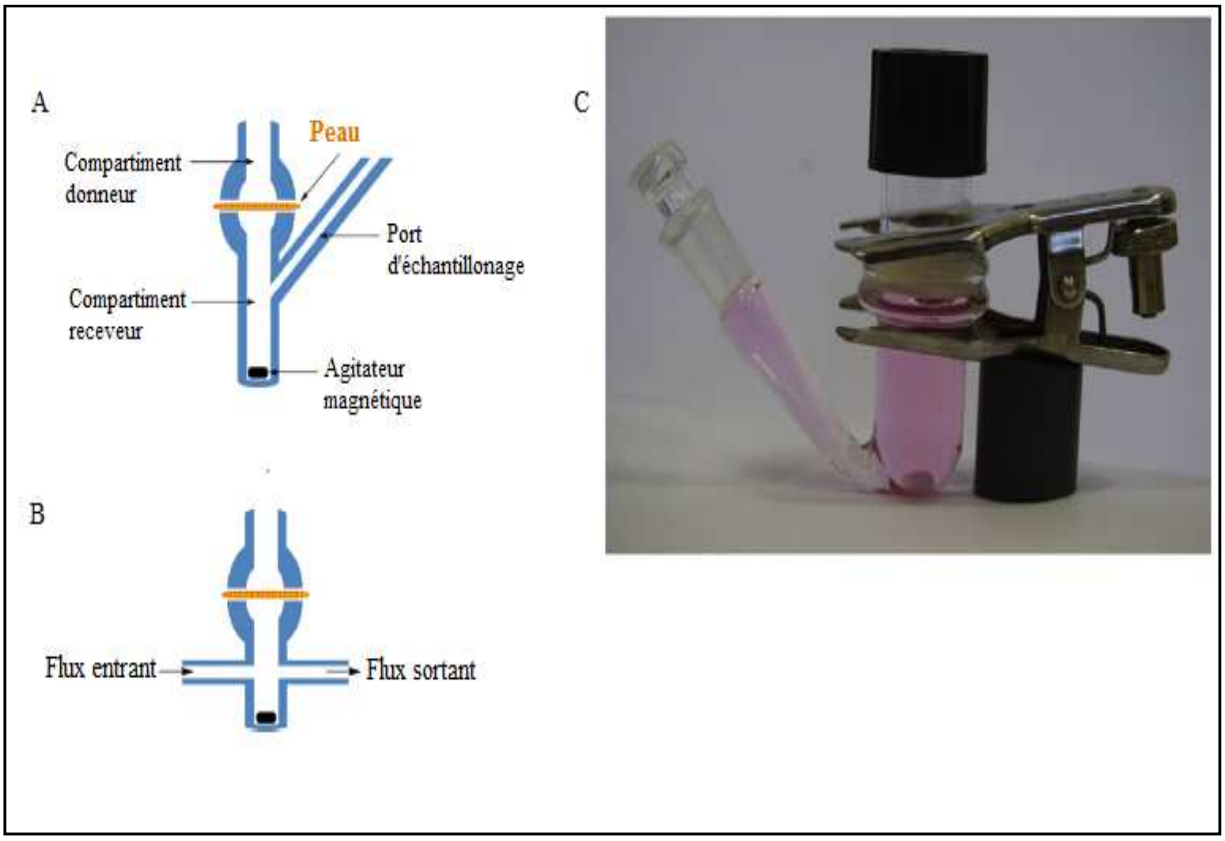


Figure 23 : A) et **C)** une cellule de Franz à diffusion statique. **B)** Cellule de diffusion de Franz à flux continu.

Tout au long de l'étude la solution réceptrice est agitée au moyen d'un agitateur magnétique, et maintenue à une température de 37°C (par exemple en plaçant les cellules dans un bain d'eau) ce qui permet de conserver la surface de la peau (ou membrane) à 32°C, [1, 14].

Comme on peut voir sur la figure 23, ces cellules de diffusion peuvent être utilisées en mode statique mais également en mode à flux continu.

Lorsque l'on utilise des cellules de diffusion de Franz, l'échantillonnage et le remplacement de la quantité prélevée après l'échantillonnage sont le plus souvent réalisés à partir d'un bras latéral de la cellule et il faut prendre soin de ne pas introduire de bulles d'air sous la membrane lors de l'échantillonnage. Généralement, la solution d'accepteur est agitée par des barres d'agitation magnétique et le système dans son ensemble est thermostaté [14].

2-1-2- Cellules de diffusion dynamique

Les Cellules à flux continu type cellule de Bronaugh, sont caractérisées par un récepteur de fluide continuellement remplacé à l'aide d'une pompe appropriée (à un taux d'environ 1,5 ml / h), ce qui représente, plus ou moins, les conditions *in vivo*.

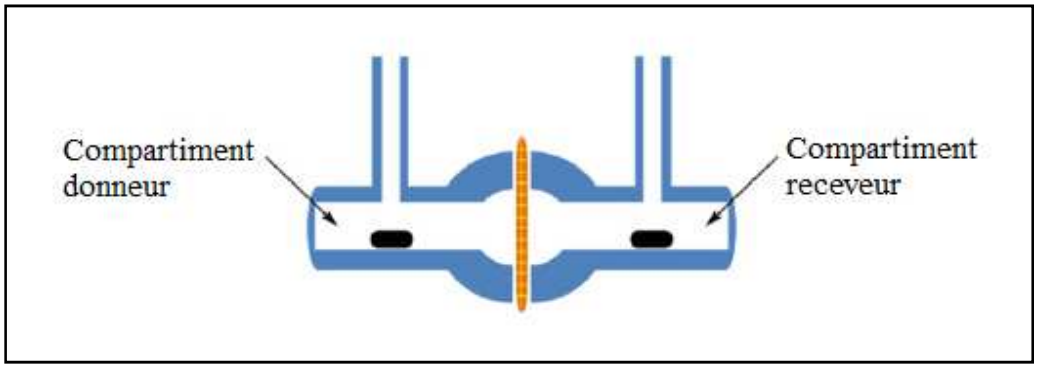


Figure 24 : Cellule de diffusion à flux continu de Bronaugh type horizontale [14].

Cette méthode peut être utile quand le perméat présente une très faible solubilité dans le milieu récepteur.

Le fluide récepteur et /ou le débit sont choisis sur la base des considérations de solubilité.

Pour établir un débit convenable, il faut que la concentration dans le fluide récepteur ne soit pas supérieure à environ 10% de la limite de solubilité mais être assez grande pour être détecté.

Dans tous les cas, la peau excisée est montée comme une barrière entre le compartiment donneur et le compartiment récepteur, et la quantité de produit chimique d'essai et / ou de ses métabolites pénétrant du côté du donneur vers le récepteur est déterminée en fonction du temps.

Normalement, les compartiments donneurs sont laissés sans occlusion pendant l'exposition à une dose finie d'une préparation d'essai. Toutefois, pour les applications infinies et pour certains scénarios avec des doses finies, l'occlusion du compartiment donneur peut être envisagée.

2-1-3- Comparaison des différents systèmes de cellules *in vitro*

Les cellules statiques sont plus simples dans la conception et leurs coûts sont moins élevés que les cellules dynamiques.

Un avantage supplémentaire pour les cellules statiques est le rapport : peau-appareil plus élevé ce qui améliore le signal d'absorption et la distribution de l'équilibre de masse. En outre, les problèmes de pompe, des difficultés de connexion, et la liaison potentielle du perméat à la tuyauterie ne se produisent pas en utilisant des cellules statiques.

Contrairement aux cellules statiques, les cellules dynamiques fournissent le remplacement continu d'un milieu nutritif nécessaire pour maintenir des conditions physiologiques et sont donc recommandés pour les études sur le métabolisme.

2-2- Fluide receveur

L’emploi d’un fluide receveur compatible avec des éléments physiologiques doit être privilégié, mais d’autres fluides peuvent être utilisés à condition que ce choix soit justifié.

Le fluide receveur le plus préféré et couramment utilisé est un tampon phosphate salin pH 7,4.

La bonne solubilité de la substance d’essai dans le fluide receveur doit être démontrée, de façon à garantir qu’il ne fait pas obstacle à l’absorption. En outre, le fluide receveur ne doit pas affecter l’intégrité de la préparation cutanée.

Dans un système dynamique, la vitesse de l’écoulement ne doit pas gêner la diffusion de la substance d’essai dans le fluide receveur. Dans un système statique, le fluide doit être remué en permanence et échantillonné régulièrement. Si le métabolisme entre également dans le cadre de l’étude, le fluide receveur doit garantir la viabilité de la peau pendant toute la durée de l’expérience.

Le fluide récepteur ne doit pas agir comme un facteur limitant dans le processus de pénétration en raison de la solubilité limitée du composé test dans le milieu, une solubilité suffisante peut être obtenu par l'ajout de certains agents de solubilisation (tensioactif, éthanol…). En outre, le fluide receveur ne doit pas porter atteinte à l'intégrité de la barrière cutanée. Pour les composés hydrosolubles, l'utilisation d'une solution saline normale ou une solution saline tamponnée isotonique est suffisante. Pour les substances lipophiles, le fluide receveur peut contenir des mélanges de solvants tels que l'éthanol-eau, ou du sérum albumine bovine 5 %.

Les études sont conduites durant 24°heures en général, mais peuvent être poursuivies sur un temps plus long, dans ce dernier cas, une petite quantité d’antibiotique est ajoutée au liquide récepteur afin de limiter la prolifération des

germes dans le milieu, par exemple, la gentamycine a été utilisées, à ce propos avec succès.

La composition de la phase réceptrice est importante en effet celle-ci ne doit pas être rapidement saturée en principes actifs, ce qui biaiserais les résultats [59].

2-3- Préparation de la peau

Les peaux humaines correspondent aux échantillons de choix, ils proviennent la plupart du temps de la chirurgie esthétique. Toutefois, il est reconnu que l'emploi de la peau humaine dépend de considérations et conditions d'ordre éthique nationales et internationales, c'est pourquoi on pourrait faire recourt à des échantillons de peau d'origine animale.

Ainsi, la perméabilité cutanée est décroissante partant du lapin, au rat, au cobaye, au porc, puis à l'homme. Il est de consensus que la peau humaine est la moins perméable aux substances chimiques que les peaux animales classiquement utilisées dans l'évaluation.

L'utilisation d'une peau viable est préférable, mais une peau non-viable peut aussi être utilisée dès lors que son intégrité est démontrée. Des membranes d'épiderme (séparées par procédé enzymatique, chimique ou à la chaleur) ou certaines strates de peau (d'une épaisseur généralement comprise entre 200 et 400 μm) préparées avec un dermatome, peuvent être utilisées.

Par exemple : *stratum corneum* seul préparé à partir des membranes épidermique par traitement enzymatique à la trypsine.

Des épaisseurs de peau complètes peuvent être utilisées, mais les épaisseurs excessives (environ > 1 mm) doivent être évitées, sauf si elles sont spécifiquement requises pour examiner la substance d'essai dans les couches de la peau.

Par exemple : Peau *Full-thickness* (500–1000 μm) incorporant, le *stratum corneum*, l'épiderme viable et de derme.

Les différents choix effectués (espèce retenue, site anatomique et technique de préparation) doivent être justifiés. Des données acceptables pour un minimum de quatre essais répétés par préparation d'essai doivent être fournies [46].

2-4- Intégrité de la peau

Il est essentiel que la peau soit correctement préparée. Toute manipulation inappropriée peut endommager le *stratum corneum*, auquel cas il convient de contrôler l'intégrité de la peau préparée.

Si le champ de l'étude englobe le métabolisme de la peau, une peau fraîchement excisée doit être utilisée dans les plus courts délais, et dans des conditions propres à soutenir l'activité métabolique. De manière générale, la peau fraîchement excisée doit être utilisée dans les 24 heures, mais la période de stockage acceptable peut varier selon le système enzymatique impliqué dans la métabolisation et les températures de stockage.

2-5- Substance d'essai

La substance d'essai est le produit dont on étudie les caractéristiques de pénétration. Dans l'idéal, cette substance d'essai doit être radiomarquée (de préférence au carbone-14). Si le radiomarquage n'est pas possible, des procédures adéquates d'analyse validées doivent être établies telles que la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et la chromatographie en phase gazeuse (CG).

2-6- Préparation d’essai

La préparation de la substance d’essai (c’est-à-dire la préparation pure, diluée ou le mélange contenant la substance d’essai à appliquer sur la peau) doit être identique (ou représenter un substitut réaliste) aux produits auxquels peuvent être exposés l’homme ou les autres espèces cibles.

2-7- Concentrations et formulations des substances d’essai

Normalement, plusieurs concentrations de la substance d’essai sont utilisées dans les formulations habituelles, de façon à couvrir une gamme réaliste d’expositions humaines potentielles. De la même manière, on peut envisager d’étendre l’étude à un éventail de formulations classiques.

2-8- Application sur la peau

Les conditions d’application sur la peau répondent à 2 régimes de dosage : Fini et infini.

Le régime de dose finie est utilisé lorsque l'application se veut plus représentatif du scénario "en utilisation", la dose de solution est appliquée en un volume suffisant pour couvrir la peau et reste normalement sans occlusion.

Avec l'utilisation de ce régime, l’épuisement de la dose, est susceptible de se produire.

Par exemple dans les conditions normales de l’exposition humaine aux produits chimiques, l’exposition porte généralement sur des doses finies. Par conséquent, il convient d’utiliser des quantités correspondant à une exposition humaine potentielle, soit généralement 1 à 5 mg/centimètre carré pour une substance solide.

Dans les conditions d'une dose finie, le taux d'absorption maximale peut être atteint pour une partie du temps, mais elle n'est pas maintenue, ou il peut ne pas être atteint. La concentration du produit chimique dans le fluide donneur change en raison de l'absorption de la substance dans la peau ou de l'évaporation, et elle peut également augmenter l'évaporation du fluide donneur. Cette situation se produit dans la cellule *in vitro* quand elle n'est pas sous occlusion, ce qui peut être plus compatibles avec les expositions les plus professionnelles.

L'étude dose finie permet d'estimer à la fois le taux d'absorption maximale (exposition maximale) et l'absorption totale (exposition globale).

Dans le régime de dose infinie, la dose de solution est appliquée en excès et peut être recouverte pour un effet occlusif pendant toute la durée de l'étude. L'épuisement de la dose est peu probable.

Une dose infinie est définie comme la quantité de la préparation essaie appliquée seule ou dans un véhicule à la peau, de façon à ce qu'un taux maximum d'absorption de la substance d'essai (par unité de surface de la peau) est atteint et maintenu.

En principe, le volume d'application devrait être assez grand pour que la concentration de la substance chimique ne soit pas épuisée. Cependant, une diminution apparente près de la peau peut se produire lorsque le véhicule est suffisamment visqueux pour provoquer une limitation difusionnelle.

La dose infinie ne reflète pas la situation pour de nombreux scénarios d'exposition professionnelle. Toutefois, l'exposition dose infinie peut se produire chez les humains. Par exemple, l'exposition à des produits chimiques tels que biocides dans les piscines ou de l'eau de baignade est une exposition dose infinie de l'ensemble du corps. Les principaux paramètres d'absorption cutanée

déterminées dans une étude dose infinie sont le flux d'état d'équilibre et le coefficient de perméabilité.

On peut aussi définir une dose semi-infinie, qui est un cas intermédiaire entre la dose réelle infinie (pas de diminution de la concentration dans le véhicule lors de l'expérience d'exposition) et une dose finie (dans laquelle la concentration dans le véhicule est réduite à moins de 10% de la concentration initiale après environ 20-24 heures d'exposition) [14, 60].

2-9- Température

La température a une incidence sur la diffusion passive des produits chimiques (et ainsi sur leur absorption cutanée). Par conséquent, la cellule à diffusion et la peau doivent être maintenues à une température constante proche de la température normale de la peau, soit 32 +/- 1 °C. Selon la conception de la cellule, la température du bain ou du bloc de chauffage pourra varier, l'objectif étant de maintenir la peau et le compartiment receveur à leur norme physiologique. De préférence, l'humidité doit être maintenue entre 30 et 70%[14].

2-10- Durée de l'exposition et échantillonnage

L'exposition de la peau à la préparation d'essai peut durer tout le temps de l'expérience, ou moins longtemps (par exemple, pour correspondre à un type spécifique d'exposition humaine). La peau doit être lavée, à l'aide d'un agent lavant approprié, pour éliminer les excédents de la préparation d'essai, et les produits de rinçage utilisés doivent être collectés pour analyse.

Normalement, une période d'échantillonnage de 24 heures est nécessaire pour permettre une caractérisation adéquate du profil d'absorption. Sachant que

l’intégrité de la peau peut commencer à se détériorer au-delà de 24 heures, la durée d’échantillonnage ne doit normalement pas excéder 24 heures. Cette durée n’est pas nécessaire pour les substances d’essai qui pénètrent rapidement la peau, mais pour celles qui pénètrent lentement, des temps plus importants peuvent se révéler nécessaires. La fréquence d’échantillonnage du fluide receveur doit permettre d’établir une représentation graphique du profil d’absorption de la substance d’essai [61, 14].

3- Procédures terminales

Tous les éléments du système d’essai (compartiment donneur, produits de rinçage de la surface de la peau, préparation cutanée et compartiment/fluide receveur) doivent être analysés et le niveau de récupération déterminé.

4- Résultats

L’analyse du fluide receveur, la distribution de la substance d’essai dans le système d’essai et le profil d’absorption en fonction du temps doivent être présentée. Dans des conditions d’exposition à une dose finie, la quantité récupérée dans le nettoyage de la peau, la quantité présente dans la peau (et dans les différentes couches dermiques si celles-ci ont fait l’objet d’une analyse) et la quantité présente dans le fluide receveur (taux et quantité ou pourcentage de la dose appliquée) doivent être calculées. Parfois, l’absorption cutanée peut être exprimée à partir des seules données relatives au fluide receveur. Toutefois, lorsqu’un peu de substance d’essai reste dans la peau à la fin de l’étude, il peut être nécessaire de l’inclure dans la quantité totale absorbée. Dans des conditions d’exposition à une dose infinie, les données peuvent permettre de calculer une constante de perméabilité. Dans ce dernier cas, le pourcentage absorbé n’est pas pertinent.

II- Méthode *in vivo* [62, 58, 63, 46]

L'étude d'absorption cutanée *in vivo* offre les éléments nécessaires pour extrapoler les résultats des études avec l'administration par voie orale, lors des évaluations en matière de sécurité suite à une exposition cutanée.

De manière générale, la peau des rats et des lapins est plus perméable que celle de l'homme, tandis que celle des cobayes, des porcs et des singes se rapproche de la peau humaine.

1- Etudes réalisées sur les animaux de laboratoire

1-1- Considérations initiales

Les méthodes *in vivo* fournissent des bonnes informations sur l'absorption cutanée sur différentes espèces de laboratoire. Mises au point plus récemment, les méthodes *in vitro* se fondent sur le transport d'une substance à travers tout ou partie de l'épaisseur de la peau humaine ou animale jusqu'à un réservoir de fluide.

Les méthodes *in vivo* permettent de déterminer que la substance d'essai a traversé la peau pour pénétrer dans le compartiment systémique. La technique est largement utilisée depuis de nombreuses années. Alors que les études *in vitro* d'absorption percutanée conviennent dans de nombreux cas, il existe certaines situations dans lesquelles seule une étude *in vivo* permet d'obtenir les données voulues.

Les avantages de la méthode *in vivo* sont les suivants : utilisation d'un système intact sur le plan physiologique et métabolique, utilisation d'une espèce commune à bon nombre d'études de toxicité, et possibilité de modification pour une utilisation sur d'autres espèces.

En revanche, elle présente certains inconvénients : utilisation d'animaux vivants, utilisation de matière radiomarquée pour garantir la fiabilité des résultats, difficultés à déterminer la phase d'absorption précoce, et différences de perméabilité entre la peau humaine et celle des espèces les plus communément utilisées (exemple : rat). En effet, la peau animale est généralement plus perméable, ce qui peut conduire à une surestimation de l'absorption percutanée chez l'homme.

1-2- Principe de l'essai

La substance d'essai, de préférence radiomarquée, est appliquée sur la peau rasée des animaux, à la dose ou aux différentes doses appropriée(s), sous la forme d'une préparation d'usage représentative. La préparation d'essai est maintenue au contact de la peau pendant une période donnée, sous un timbre adapté (non occlusif, semi-occlusif ou occlusif) de façon à prévenir l'ingestion de la préparation. Au terme de la période d'exposition, le timbre est retiré et la peau est nettoyée à l'aide d'un agent lavant approprié. Le timbre et le matériel utilisés pour appliquer l'agent lavant sont conservés pour analyse, et un timbre neuf est posé. Avant, pendant et après la période d'exposition, les animaux sont hébergés dans des cages métaboliques individuelles, et les excrétions et l'air expiré au cours de ces périodes sont collectés pour analyse. Le cas échéant, si l'on dispose d'une information suffisante confirmant l'absence ou la formation limitée de métabolites radioactifs volatils, la collecte de l'air expiré peut être omise. Normalement, chaque étude porte sur plusieurs groupes d'animaux exposés à la préparation d'essai. Un groupe est euthanasié à la fin de la période d'exposition, et les autres groupes sont euthanasiés par la suite à des intervalles déterminés. A la fin de la période d'échantillonnage, les animaux restants sont

euthanasiés, le sang est collecté pour analyse, la zone d'application est prélevée pour analyse, et la carcasse est analysée pour rechercher toute matière non excrétée. Les échantillons sont analysés selon les méthodes appropriées et on estime le degré d'absorption percutanée.

1-3- Mode opératoire

1-3-1- Sélection de l'espèce animale

Le rat est l'espèce la plus communément utilisée, mais des souches et espèces sans poils présentant un taux d'absorption cutanée plus proche de celui de l'homme peuvent aussi être utilisées. Des jeunes adultes sains du même sexe (mâles par défaut) d'une souche communément utilisée en laboratoire sont utilisés. Au début de l'étude, les animaux retenus ne doivent pas présenter un écart de poids de ± 20 % par rapport au poids moyen. Par exemple, des rats mâles de 200 à 250 grammes conviennent tout à fait, en particulier ceux présentant un poids dans la moitié supérieure de cette plage.

1-3-2- Nombre et sexe des animaux

Un groupe d'au moins quatre animaux du même sexe doit être utilisé pour chaque préparation d'essai et chaque durée programmée. Chacun des groupes est euthanasié à un intervalle de temps différent, par exemple à la fin de la période d'exposition (généralement de 6 à 24 heures) et à différentes échéances suivantes (48 et 72 heures par exemple).

1-3-3- Conditions d’hébergement et d’alimentation

La température du local expérimental doit être de 22 °C (± 3 °C). Si l’humidité relative doit atteindre au moins 30 % sans excéder de préférence 70 %, en dehors des heures de nettoyage du local, on s’efforce de maintenir le taux d’humidité autour de 50 à 60 %. On applique un éclairage artificiel, alternant 12 heures de lumière et 12 heures d’obscurité. Les animaux sont nourris avec un mélange classique pour animaux de laboratoire disponible à volonté et boivent de l’eau potable à volonté. Pendant l’étude, et de préférence également pendant la phase d’acclimatation, les animaux sont placés dans des cages métaboliques individuelles.

1-3-4- Préparation des animaux

Les animaux sont marqués pour permettre une identification individuelle, et placés dans leurs cages cinq jours au moins avant le début de l’essai, pour qu’ils s’acclimatent aux conditions du laboratoire.

A l’issue de la période d’acclimatation (et 24 heures environ avant l’application de la substance d’essai), la région dorsale des épaules de chaque animal est tondue à ras. La perméabilité d’une peau endommagée étant différente de celle d’une peau saine, un soin tout particulier doit être apporté pour ne pas « égratigner » la peau. Après la tonte (et 24 heures environ avant l’application de la substance d’essai sur la peau), la surface de la peau est délicatement nettoyée à l’acétone pour retirer le sébum. La surface tondue doit être suffisamment grande pour permettre un calcul fiable de la quantité de substance d’essai absorbée par centimètre carré de peau, soit de préférence au moins 10 centimètres carrés.

1-3-5- Substance d’essai

La substance d’essai est le produit dont on étudie les caractéristiques de pénétration. Dans l’idéal, cette substance d’essai doit être radiomarquée.

1-3-6- Préparation de l’essai

La préparation de la substance d’essai (c’est-à-dire la préparation pure, diluée ou le mélange contenant la substance d’essai à appliquer sur la peau) doit être identique (ou représenter un substitut réaliste) aux produits auxquels peuvent être exposés l’homme ou les autres espèces cibles. Le cas échéant, la substance d’essai est dissoute ou mise en suspension dans un véhicule adapté. Lorsqu’un véhicule autre que l’eau est utilisé, ses caractéristiques d’absorption et son interaction potentielle avec la substance d’essai doivent être connues.

1-3-7- Application sur la peau

Un endroit (« site ») d’application d’une superficie spécifique est défini sur la surface de la peau. Une quantité connue de la préparation d’essai est ensuite uniformément appliquée sur ce site. Normalement, cette quantité doit correspondre à une exposition humaine potentielle, soit généralement 1 à 5 mg/cm2 pour une substance solide.

Par exemple pour les écrans solaires, des doses de 2 mg/cm2 ont été recommandés pour l'évaluation du facteur de protection solaire. Pour évaluer le risque de pénétration d’une émulsion solaire, l'utilisation de doses environ 3 mg/cm^2 pendant 30 min et 6 h a été suggérée [14].

L’application de toute autre quantité doit être justifiée par les conditions d’utilisation attendues, les objectifs fixés pour l’étude, ou les caractéristiques physiques de la préparation d’essai. Après l’application, le site doit être protégé contre les frottements.

Généralement, on protège le site d'application à l'aide d'un timbre/tampon non occlusif (par exemple, une compresse de gaze nylon perméable). Ceci dit, pour des applications infinies, le site d'application doit être recouvert d'un timbre occlusif. Il est essentiel que les dispositifs d'application utilisés n'endommagent pas la peau, et qu'ils n'absorbent pas non plus la préparation d'essai ni n'entrent en réaction avec elle. Les animaux sont ensuite replacés dans leurs cages individuelles pour la collecte de leurs excrétions.

1-3-8- Durée de l'exposition et échantillonnage

La durée de l'exposition correspond à l'intervalle de temps entre l'application de la préparation d'essai et son retrait par nettoyage de la peau. Une période d'exposition pertinente (généralement de 6 à 24 heures) doit être retenue, en fonction de la durée éventuelle de l'exposition humaine. A l'issue de la période d'exposition, les animaux sont maintenus dans leurs cages métaboliques jusqu'au terme prévu.

Pendant toute la durée de l'étude, il convient d'observer les animaux à intervalles réguliers, pour détecter tout signe de toxicité ou toute réaction anormale. Après la période d'exposition, les éventuels signes visibles d'irritation doivent être observés sur la peau traitée.

Les cages métaboliques doivent permettre la collecte séparée des fèces et de l'urine pendant toute la durée de l'étude, ainsi que la collecte du dioxyde de carbone marquée au C14 et des composés volatils C14 qu'il convient d'analyser lorsqu'ils sont produits en quantité (>5 %). L'urine, les fèces et autres fluides (par exemple, le dioxyde de carbone C14 et les composés volatils C14) doivent être collectés individuellement pour chaque groupe et à chaque étape d'échantillonnage. Sur la base d'informations suffisantes confirmant l'absence

ou la formation limitée de métabolites radioactifs volatils, on peut le cas échéant utiliser des cages ouvertes.

Les excrétions sont collectées pendant la période d'exposition, soit 24 heures maximum après la première application sur la peau, puis ensuite chaque jour jusqu'à la fin de l'expérience. Si trois intervalles de collecte des excrétions suffisent normalement, des points de collecte supplémentaires ou plus appropriés peuvent être définis pour une étude, selon l'objectif envisagé pour la préparation d'essai ou en fonction de données cinétiques existantes.

A la fin de la période d'exposition, le dispositif de protection est retiré de chaque animal et conservé individuellement aux fins d'analyse. La peau traitée de tous les animaux doit être nettoyée au moins trois fois à l'aide d'un agent nettoyant approprié. Un soin particulier doit être apporté de façon à ne pas contaminer d'autres zones du corps des animaux. Enfin, la peau doit être séchée. Tous les tampons et matériel de nettoyage utilisés doivent être conservés pour analyse. Un timbre propre doit être appliqué sur le site traité des animaux formant les derniers groupes, avant leur retour dans les cages métaboliques individuelles.

1-4- Procédures terminales

Pour chaque groupe, les animaux doivent être euthanasiés à l'échéance préétablie et leur sang collecté pour analyse. Le timbre ou le dispositif de protection doit être retiré pour analyse. La peau du site d'application et une surface de peau équivalente mais provenant d'une zone rasée non traitée doivent être prélevées sur chaque animal, et des analyses distinctes doivent être conduites. Le cas échéant, le site d'application peut être fractionné pour séparer le *stratum corneum* de l'épiderme sous-jacent, de façon à fournir des

informations supplémentaires sur l'évacuation et le comportement de la substance chimique d'essai. En effet, déterminer le comportement/élimination du produit au cours d'un laps de temps donné après la période d'exposition donne une indication sur le devenir de n'importe quelle substance chimique dans le *stratum corneum*. Pour faciliter le fractionnement de la peau (après le dernier nettoyage et l'euthanasie des animaux), il faut d'abord retirer tous les timbres de protection. Ensuite, on prélève la peau du site d'application sur le rat, plus une bande circulaire autour du site, puis on épingle le tout sur une planche. On applique alors, par quelques pressions légères, une bande de ruban adhésif à la surface de la peau. Cette bande est ensuite retirée, avec une partie du *stratum corneum*. On renouvelle l'opération jusqu'à ce que la bande n'adhère plus à la surface de la peau, lorsque tout le *stratum corneum* a été retiré.

Pour chaque animal, on peut combiner toutes les bandes d'adhésif dans un seul récipient, dans lequel on ajoute un digestif pour solubiliser le *stratum corneum*. Le cas échéant, on récupère tout éventuel tissu cible pour procéder à des mesures séparées, avant analyse de la carcasse résiduelle et mesure de la dose absorbée. Les carcasses des animaux doivent être conservées pour analyse. En règle générale, l'analyse du contenu total de la carcasse est suffisante, mais certains organes peuvent être retirés pour des analyses séparées (par exemple, si cela est indiqué par d'autres études). L'urine présente dans la vessie au moment de l'euthanasie doit être ajoutée à celle collectée auparavant. Après collecte des excrétions dans les cages métaboliques au moment de l'euthanasie, les cages et leurs trappes doivent être nettoyées avec un solvant approprié. Les autres équipements potentiellement contaminés doivent également être analysés.

1-5- Résultats

Les mesures suivantes de la substance d'essai et/ou des métabolites doivent être effectuées sur chaque animal et à chaque point d'échantillonnage. Tous les résultats doivent être présentés individuellement, mais aussi groupés par point d'échantillonnage sous forme de moyenne.

- quantité associée aux dispositifs de protection ;
- quantité pouvant être récupérée de la peau ;
- quantité présente sur ou dans la peau et impossible à retirer par nettoyage ;
- quantité dans les échantillons de sang ;
- quantité dans les excrétions et l'air expiré (le cas échéant) ;
- quantité restant dans la carcasse et tout organe éventuellement retiré pour analyse.

Les quantités de substance d'essai et/ou de métabolites trouvées dans les excrétions, l'air expiré, le sang et la carcasse permettent de déterminer les quantités totales absorbées à chaque point. A partir de ces données, on peut calculer la quantité de substance d'essai absorbée par centimètre carré de peau exposée à la substance au cours de la période d'exposition.

2- Etudes réalisées sur des volontaires humains

Un certain nombre d'étude *in vivo* peuvent être réalisées sur des volontaires humains comme : tape stripping ; perte insensible en eau ; microdialyse cutanée ; biopsie cutanée.

Pour des raisons d'éthiques, l'usage de certaines études à caractère invasives reste limité et répond à une réglementation rigoureuse.

2-1- Tape stripping

L'une des expériences à la fois *in vitro* et *in vivo* les plus couramment effectuées pour évaluer la pénétration de substance dans la couche cornée est la tape stripping.

Les formulations pharmaceutiques sont appliquées sur la peau et après un temps prédéterminé, la tape stripping est effectuée, il consiste en l'application de bandes adhésives sur la surface de la peau, qui vont permettre de récupérer les cellules du *stratum corneum* (en fonction de la force d'application et du nombre de bandes appliquées), qui vont permettre de mesurer les concentrations du principe actif au sein du *stratum corneum* et d'en prédire la quantité absorbée.

En effet, la quantité de médicament qui a pénétré dans la couche cornée peut être quantifiée par pesée des bandes adhésives, ou la mesure de l'absorption de la couche cornée enlevée, par densitométrie infrarouge [64].

Cette technique permet la réalisation des profils concentration-profondeur en fonction du temps et varient selon les propriétés physico-chimiques du perméat.

L'élimination des couches successives de la couche cornée à l'aide des bandes adhésives est considérée comme peu invasive et adaptée aux études de bioéquivalence. Une bonne corrélation entre la quantité de médicament récupéré sur les bandes et celle, ayant atteint la circulation systémique a également été trouvée. *In vivo,* la bande d'enlèvement peut être effectué avec un minimum d'inconfort et une relative aisance sur l'avant bras chez des volontaires sains. Pour améliorer le contact de la bande sur la peau *in vitro,* une pression sur la bande adhésive peut être appliquée à l'aide d'un rouleau ou d'un poids défini.

La tape stripping peut être inadaptée, pour les produits chimiques de diffusion rapides car elle peut conduire à des coefficients de perméabilité artificiellement réduits, de même, pour les substances volatiles.

2-2 Perte insensible en eau ou pertes hydriques transépidermiques

La fonction barrière empêche l'évaporation par diffusion passive de l'eau de la peau, appelée *PIE* ou perte insensible en eau. Chez un sujet sain, cette évaporation est inférieure à 15 g.cm-2.h-1. La fonction barrière et la relative imperméabilité à l'eau de la couche cornée dépendent largement de la composition du ciment lipidique et de ses propriétés structurales uniques.

En effet, l'élimination totale du *stratum corneum* par délamination avec un ruban adhésif (stripping) conduit à l'obtention d'une perte insensible en eau équivalente à celle intervenant à la surface de l'eau libre, et à l'augmentation de la pénétration des agents chimiques avec une amplitude d'autant plus grande que les substances sont hydrophiles.

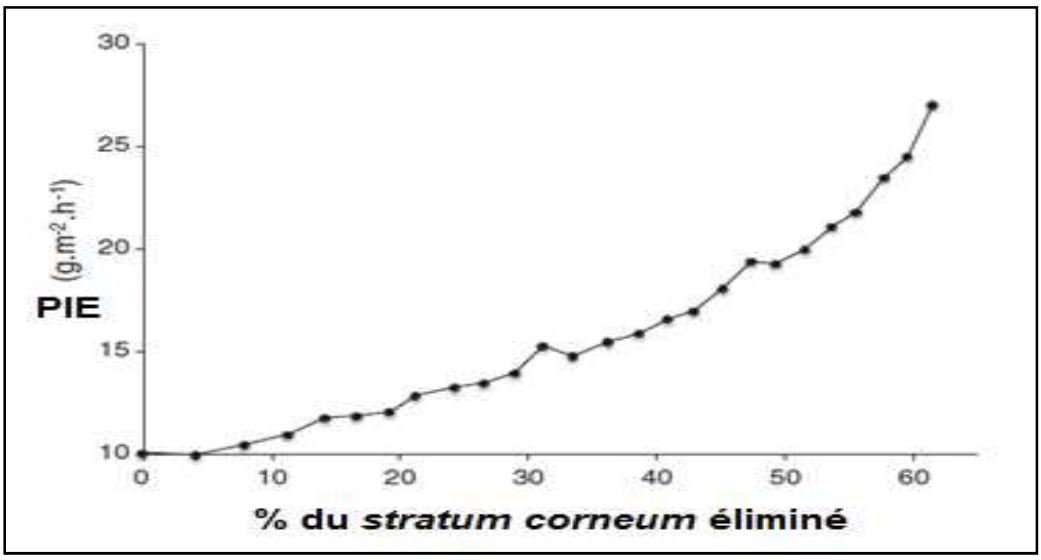


Figure 25 : relation entre perte insensible en eau et tape stripping [23].

La perte insensible en eau (*PIE*) pourrait être directement liée à l'inverse de l'épaisseur de la couche cornée.

Ces pertes hydriques transépidermiques ou pertes insensibles en eau peuvent être mesurées à l'aide d'évaporimètres à chambres ouvertes (les plus employés

chez l'homme) (Evaporimeter®, Tewameter®) ou fermées (les plus récents) [65].

2-3- Microdialyse cutanée

Le principe de cette technique est d'insérer dans le derme une microsonde stérile pourvue à son extrémité d'une membrane semi-perméable perfusée en continu par un liquide physiologique stérile. Cette membrane permet, par gradient de concentration, d'analyser le fluide interstitiel dermique, que ce soit pour des composés endogènes ou pour des composés exogènes (Figure 26).

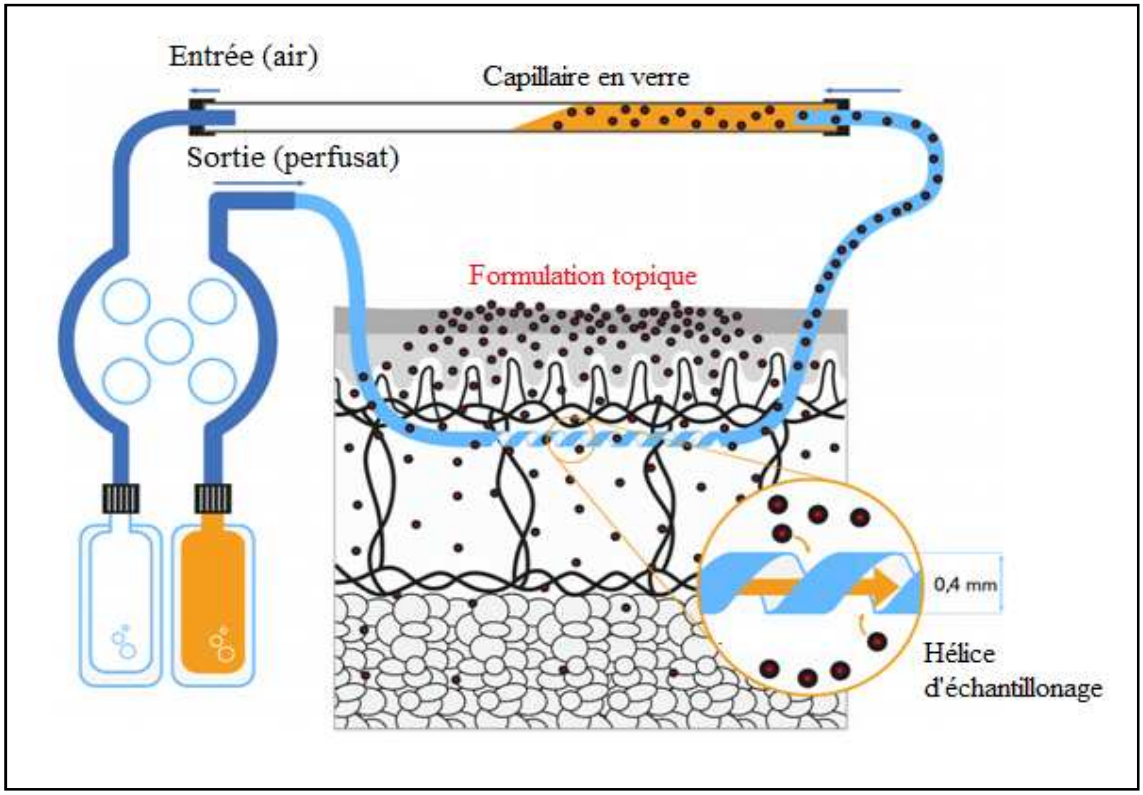


Figure 26 : Schéma du dispositif de microdialyse cutanée [66].

3- Résultats *in vivo* versus *in vitro*

La plupart des données de pénétration cutanée des médicaments disponibles sont obtenus à partir d'expériences *in vitro* réalisés sur peau excisé, de ce faite la corrélation entre les valeurs obtenues de ces expériences *in vitro* et les valeurs attendues *in vivo* est une question importante.

Un nombre d'études de pénétration à la fois *in vitro* et *in vivo* ont été réalisé, aux fins d'une comparaison explicite, en comparant le pourcentage de la dose appliquée absorbé par le compartiment récepteur de l'expérience *in vitro* au pourcentage de la dose appliquée absorbé et excrété dans l'urine pour l' expérience *in vivo*.

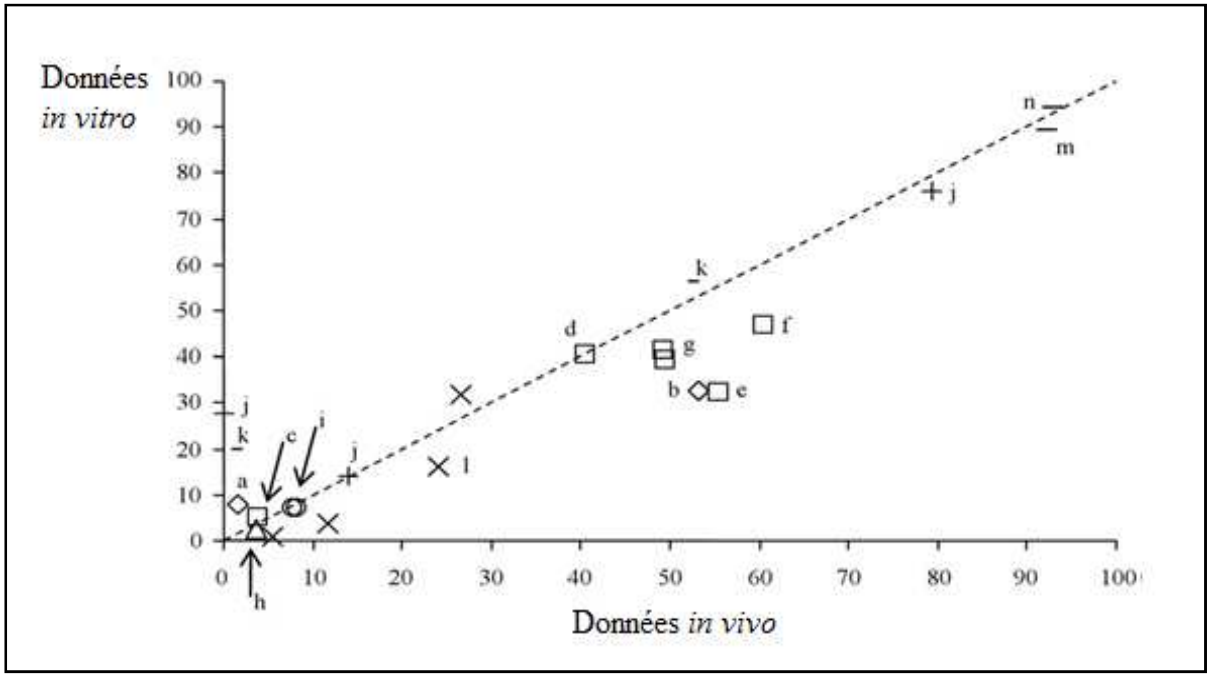


Figure 27 : Comparaison des données de pénétration cutanée *in vitro* et *in vivo*, obtenus lors d'expériences réalisés sur peau humaine. Les produits étudiés sont : **a**) Nitrobenzène ; **b**) di-nitrichlorobénzène ; **c**) caféine en gel aqueux ; **d**) caféine dans le petrolatum ; **e**) caféine en gel d'éthylène glycol ; **f**) caféine dans l'acide benzoïque ; **g**) testostérone, **h**) isofenphose ; **i**) chloroforme ; **j**) lindane ; **k**)

chlorpyrifos ; **l**) ortho-phenylphenole ; **m**) méthylène bis-benzo-triazoyl tetra-méthylbutylphénole ; **n**) dioxyde de titanium.

Le tableau d'ensemble est vers une bonne corrélation entre les données *in vitro* et *in vivo* [2].

QUATRIEME PARTIE :

Stratégies pour la promotion de la pénétration cutanée

Stratégies de promotion de la pénétration cutanée [14, 67, 68, 69]

En vue de la remarquable fonction barrière de la peau, assuré en grande partie par le *stratum corneum* qui constitue l'étape limite pour la pénétration de nombreuses molécules médicamenteuses, nombreuses stratégies ont été élaborées afin de contourner ou de franchir cette remarquable barrière et délivrer des médicaments par voie cutanée :

Aussi bien par livraison locale, régionale ou dermique, destinée à traiter la peau (par exemple, l'acné), ou de manifestations cutanées d'une maladie générale (par exemple, le psoriasis), que par livraison systémique, ou transcutanée, destinée à traiter une maladie systémique et visant à atteindre des niveaux thérapeutiques de la molécule médicamenteuse dans la circulation systémique.

Ces différentes stratégies de promotion de la pénétration cutanée peuvent être classées selon différentes approches.

Une approche se basant sur la structure anatomique de la peau :

- Pénétration de la couche cornée : promoteurs chimiques de pénétration, formulations galéniques ou vecteurs, prodrogues.
- Perforation de la couche cornée/épiderme : microaiguilles cutanées, ionophorèse, magnétophorèse, sonophorèse, électroporation, méthodes balistiques (injecteurs).
- Elimination de la barrière cutanée : ablation thermique, lasers.

Pour ce travail nous avons choisi de classer ces stratégies de promotion de la pénétration cutanée, en techniques de promotion passives et techniques de promotion actives.

Le diagramme suivant donne une vue d'ensemble sur ces stratégies :

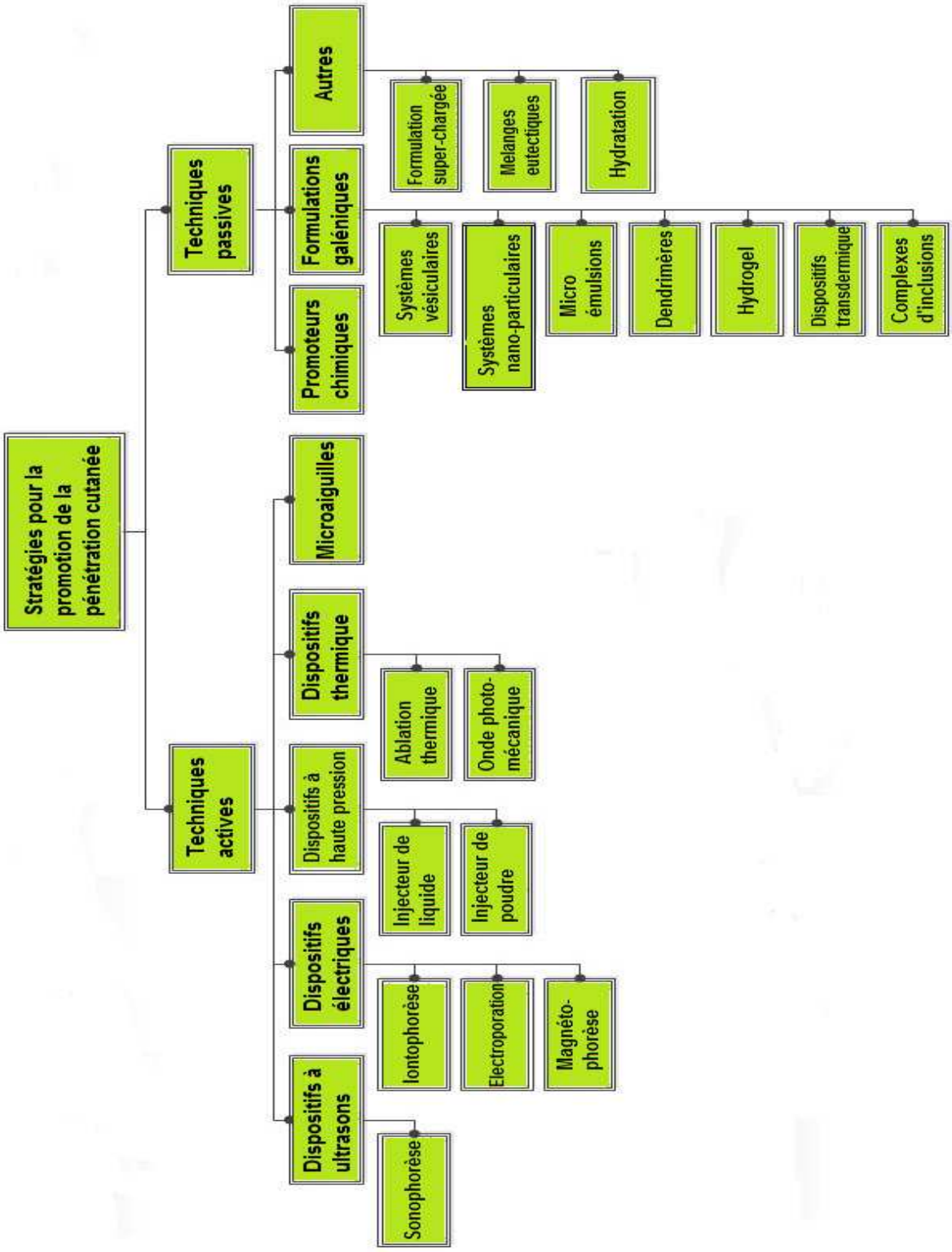


Figure 28 : Diagramme des stratégies de promotion de la pénétration cutanée.

I- Techniques actives de promotion de la pénétration à travers la peau

Les techniques actives de promotion de la pénétration sont basées sur des méthodes physiques, on distingue :

- Les dispositifs à ultrasons : sonophorèse.
- Les dispositifs électriques : iontophorèse, électroporation, magnétophorèse.
- Les dispositifs à haute pression : injecteurs de liquide, injecteurs de poudre.
- Les dispositifs thermiques : ablation thermique, les ondes photomécaniques.
- Les microaiguilles.

Ces techniques présentant une grande capacité pour la livraison de substances actives y compris les macromolécules et les vaccins, et présentent l’avantage de pouvoir contrôler la dose administré et de stocker ou transmettre des informations.

Bien qu’elles impliquent généralement l'utilisation de dispositifs complexes, coûteux et nécessitent une formation à l'emploi, et peuvent être limitées par la dépendance à une source d'alimentation à l’exception des microaiguilles et des injecteurs.

1- Dispositifs à ultrasons

1-1- Sonophorèse [67, 6, 70, 71]

L'utilisation des ultrasons pour administrer des médicaments à travers la peau a une longue histoire qui remonte au milieu du 20ème siècle, un phénomène qualifié de sonophorèse ou phonophorèse.

Dans cette technique, le médicament est mélangé à un agent de couplage habituellement un gel mais parfois une crème ou pommade, cet agent de couplage permet le transfert de l'énergie ultrasonore produite par le générateur de fréquence (haute ou basse) et acheminée par le transducteur, à partir du dispositif vers la peau (Figure 29).

Les mécanismes d'action de cette exposition cutanée aux ultrasons peuvent inclure: La cavitation (production et l'oscillation de bulles de gaz) ; les effets thermiques (augmentation de la température) ; l'induction de transport convectif ; les effets mécaniques (apparition de contraintes dues à la variation de pression induite par ultrasons).

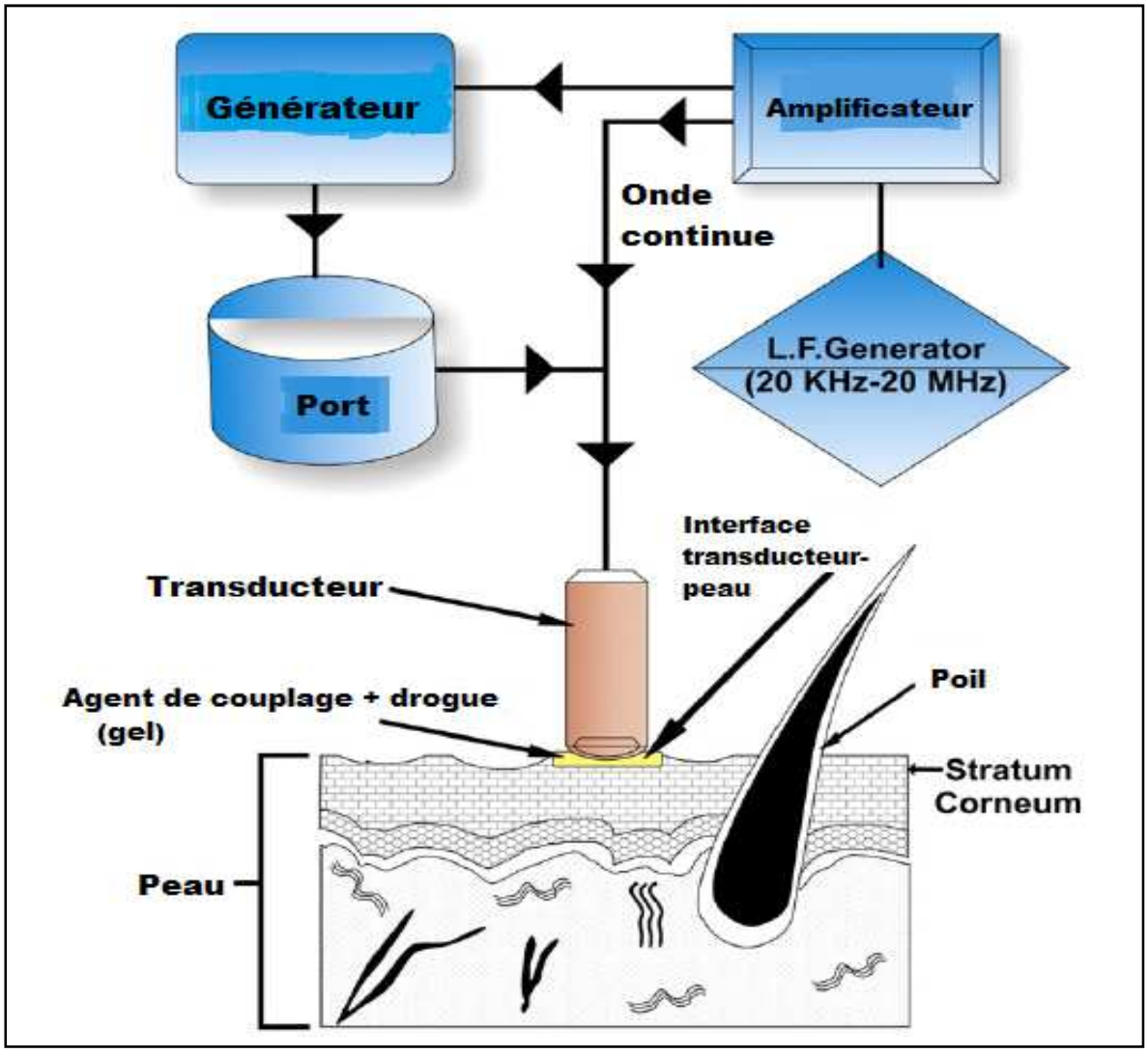


Figure 29 : Dispositif de sonophorèse appliqué à la peau [6].

Les fréquences habituellement utilisées sont généralement de 2 types : la sonophorèse basse fréquence (SBF), qui inclut des fréquences dans la gamme de 20-100 kHz, et la sonophorèse haute fréquence (SHF), qui comprend les fréquences de la gamme de 0,7 à 16 MHz.

En effet, les ultrasons basse fréquence (20-100 kHz) se sont avérés plus efficaces par rapport aux ultrasons hautes fréquences avec la capacité de délivrer des médicaments de haut poids moléculaire, y compris les protéines et les nucléotides.

Les ultrasons à basse fréquence ont également été utilisés dans des applications au-delà de livraison de médicaments transdermique. Il a été utilisé pour l'extraction d'analytes à partir de la peau à des fins diagnostiques. Cela ouvre la possibilité d'utiliser ces ultrasons dans le traitement du diabète par contrôle continu du taux de glucose sanguin et la livraison d'insuline simultanée. On parle de moyen théranostique, utilisés à des fins thérapeutiques et diagnostiques à la fois [72].

L'intérêt de la livraison de molécules médiée par ultrasons est basée sur : la capacité d'augmenter l'efficacité des formulations transdermiques existantes (par exemple, des anesthésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) en améliorant l'action topique du médicament et l'observance du patient dans des domaines thérapeutiques tels que le diabète et la psychiatrie ainsi que dans la livraison des vaccins.

2- Dispositifs électriques

2-1- Iontophorèse [67, 6, 73]

L'iontophorèse est le mouvement facilité d'ions à travers une membrane sous l'influence d'une application externe d'une faible différence de potentiel électrique (0,5 mA/cm2 ou moins).

Cette application de courants électriques de faible amplitude présente un effet promoteur du transport transdermique de médicaments ayant une faible absorption cutanée, en particulier pour les molécules chargées (Figure 30).

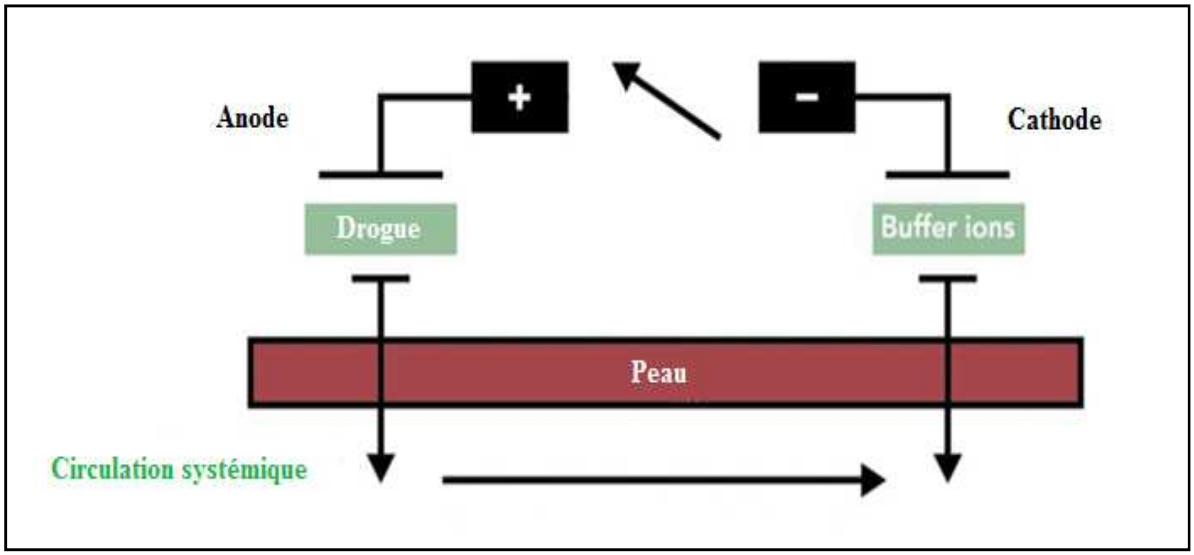


Figure 30 : principe de l'iontophorèse.

Lorsque le courant est appliqué, les cations de drogue sont repoussés ; ils se déplacent à travers la peau, et sont absorbés dans la circulation systémique [73].

Encore appelée ionophorèse, galvano-ionisation, galvanothérapie, galvanisation, ou encore médication ionique, l'iontophorèse a été utilisée pour l'administration transdermique de divers médicaments de faible poids moléculaire dont la lidocaïne et la dexaméthasone ainsi que des médicaments de haut poids moléculaire, dont l'insuline, les peptides et d'oligonucléotides, ce qui peut élargir l'horizon de délivrance transdermique de médicaments contrôlée, ciblant des thérapies systémiques.

Les mécanismes de l'ionophorèse transdermique comprennent l'électrophorèse, l'électro-osmose (flux de solvant induit par un champ électrique) et l'électroporation (augmentation de la porosité de la peau due à un champ électrique).

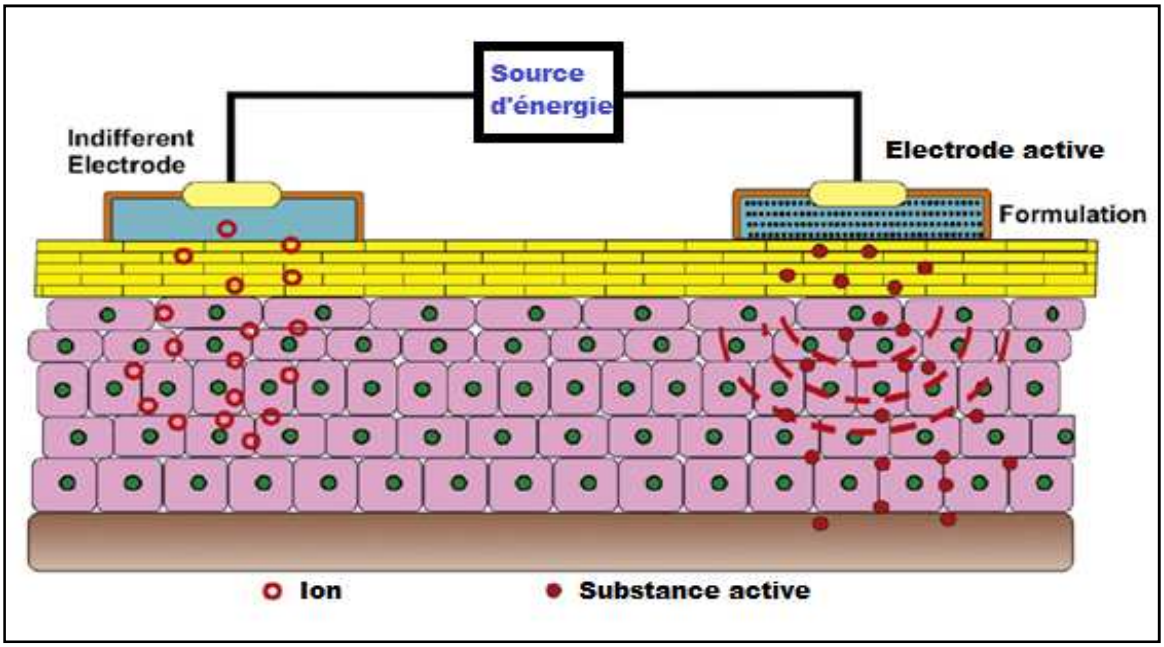


Figure 31 : Iontophorèse appareillage et mécanismes d'action**.**

Délivrance par iontophorèse en appliquant un potentiel électrique qui mobilise le transfert de médicaments (substance active) à travers les couches de la peau, et implique trois phénomènes fondamentaux, électrophorèse, électro-osmose et l'électroporation [6].

L'appareillage comprend : Deux électrodes ; un générateur de courant électrique, alimenté par piles, accumulateur rechargeable ou courant secteur, permet à l'aide d'un potentiomètre de moduler l'intensité du courant entre 0 et 20 mA sous 50 volts (Figure 31).

Il est souhaitable que l'intensité ne dépasse pas 20 mA sous peine de rendre la séance douloureuse, le courant traversant le corps humain, les objets métalliques doivent être retirés. L'existence d'un pacemaker contre-indique cette technique de même qu'un dispositif intra-utérin, ou la grossesse.

Une telle dépendance de cette technique au courant rend l'absorption du médicament par ionophorèse moins dépendante des variables biologiques, contrairement à la plupart des autres systèmes de délivrance de médicaments.

2-2- Electroporation

L'électroporation est la perturbation momentanée de la structure des bicouches lipidiques cutanées en raison de l'application d'impulsions haute tension pour une durée de temps très courte (quelques microsecondes en millisecondes), pour améliorer la perméabilité de la peau.

Le transport moléculaire à travers la peau perméabilisée de façon transitoire par électroporation résulte essentiellement de la diffusion renforcée et l'électrophorèse.

L'efficacité du transport dépend des paramètres électriques et des propriétés physico-chimiques des médicaments.

Les paramètres électriques sont : la forme de l'onde, la tension (V 50-1500), la durée (quelques microsecondes à millisecondes), et l'intervalle entre les impulsions. Ces paramètres électriques peuvent être optimisés en fonction des besoins et des applications cliniques d'expérimentation de l'électroporation.

La technologie a été utilisée avec succès pour accélérer la perméabilité des molécules avec différentes tailles et lipophilies (petites molécules, protéines et oligonucléotides), y compris les produits biopharmaceutiques avec des poids moléculaires de plus de 7 kDa.

Des réactions bénignes telles que l'érythème, des contractions musculaires et la douleur ont été observées après les séances d'électroporation.

Alors que les appareils d'électroporation ne sont pas commercialement exploités pour l'administration transdermique, ils continuent à être largement utilisés pour

l'administration de médicaments dans les tumeurs et dans les cellules à un niveau expérimental. Plusieurs tumeurs ont été traitées en clinique par l'application de courants électriques [6, 70].

2-3- Magnétophorèse

La magnétophorèse est un procédé de renforcement de la pénétration des médicaments à travers les barrières biologiques, par l'application d'un champ magnétique, en effet le coefficient de partage octanol / eau de médicaments augmente lorsqu'ils sont exposés au champ magnétique.

Le champ magnétique statique a permis le renforcement de la pénétration transdermique de médicaments tels que l'acide benzoïque, sulfate de salbutamol et la terbutaline.

Une approche combinatoire innovante : le système patch- Magnétophorèse (Figure 32) est constitué d'aimants disposés en parallèle sur une membrane de support adhésif.

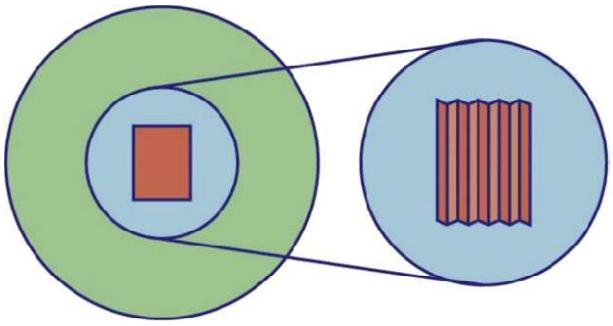


Figure 32 : Système patch- Magnétophorèse [73].

Cette combinaison des promoteurs chimiques au sein d'un patch transdermiques et de la magnétophorèse aboutit à une promotion du flux de perméation nettement élevée de la substance active en question (lidocaïne). Parmi les

promoteurs chimiques utilisés, le menthol et le lauryl sulfate de sodium et le diméthylsulfoxyde.

Le flux de lidocaïne à partir du système patch- Magnétophorèse est 3 fois plus élevé que celui du témoin (patch non-magnétophorétique) [74].

3- Dispositifs à haute pression : injecteurs de liquide et poudre [67, 69]

En principe, toute petite entité qui heurte la surface de la peau peut passer à travers la couche cornée, si la force motrice (vitesse ou dynamique) est suffisamment élevée.

Ce principe a été mis à profit pour la conception d'injecteurs de liquide, pour lesquels des gouttelettes (par exemple une solution d'insuline) et des injecteurs de poudre pour lesquels des particules solides (par exemple vaccin à base d'ADN) respectivement, sont propulsées avec des vitesses de 100-900 ms-1, afin de permettre une livraison de médicaments (ou substance active) à travers la peau, sans l'utilisation d'une aiguille.

Ce type de livraison constitue une alternative sans aiguille en contraste avec les injections traditionnelles, et le résultat est dans tous les cas régi par le rapport entre l'énergie cinétique et le travail mécanique nécessaire pour franchir la barrière.

La conception de base des injecteurs jet liquide est constituée d'un gaz comprimé ou un ressort, un compartiment contenant le médicament, et un orifice avec des tailles allant typiquement entre 150 et 300 µm.

Lors du déclenchement du mécanisme d'actionnement (Figure 33), la source d'alimentation pousse le piston qui impacte le compartiment chargées de médicament, ce qui conduit à une augmentation rapide de la pression. Cela force la solution de médicament à travers l'orifice avec des vitesses comprises entre

100 et 200 m / s. En percutant la peau, le jet perce à travers la peau et délivre le liquide dans les couches profondes de la peau ainsi que dans les tissus sous-cutanés y compris la graisse et les muscles. Les principaux avantages des injecteurs à jet incluent la possibilité d'utiliser des formulations actuellement approuvés, et la capacité de travailler sans alimentation électrique [75].

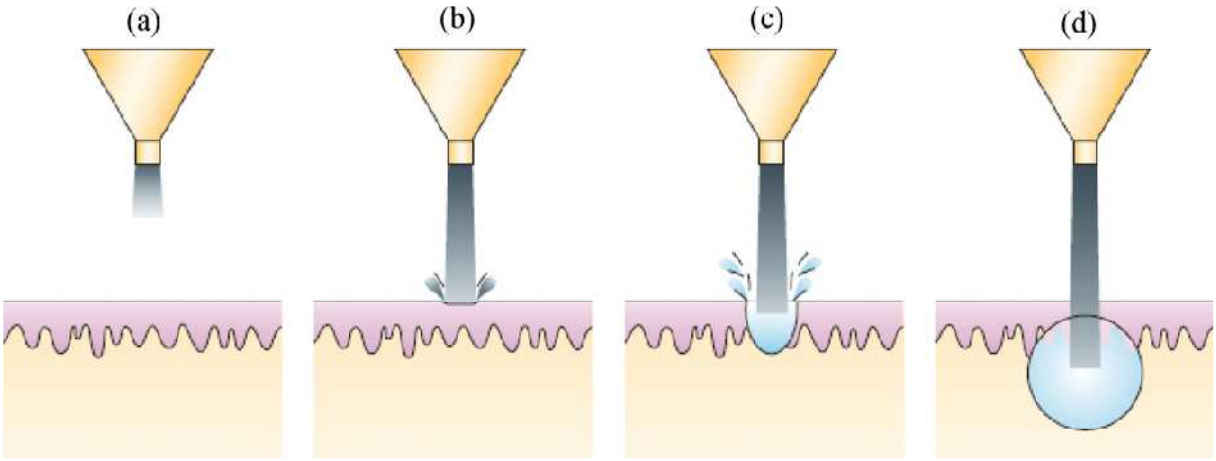


Figure 33 : Schéma d'administration de médicaments utilisant un injecteur jet liquide sans aiguille. **a**) formation du jet liquide ; **b**) le jet impacte la surface de la peau ; **c**) formation d'un pore à la surface de la peau ; **d**) déposition de médicament à la fin du pore donnant lieu à une forme sphérique [76].

Quelques exemples d'injecteurs jet liquide de protéines sont disponibles Vitajet (Bioject), Biojector (Bioject) et Medi-projecteur systèmes.

Ces produits sont actuellement commercialisés pour l'administration d'insuline sans aiguille, ou encore de l'hormone de croissance recombinante humaine.

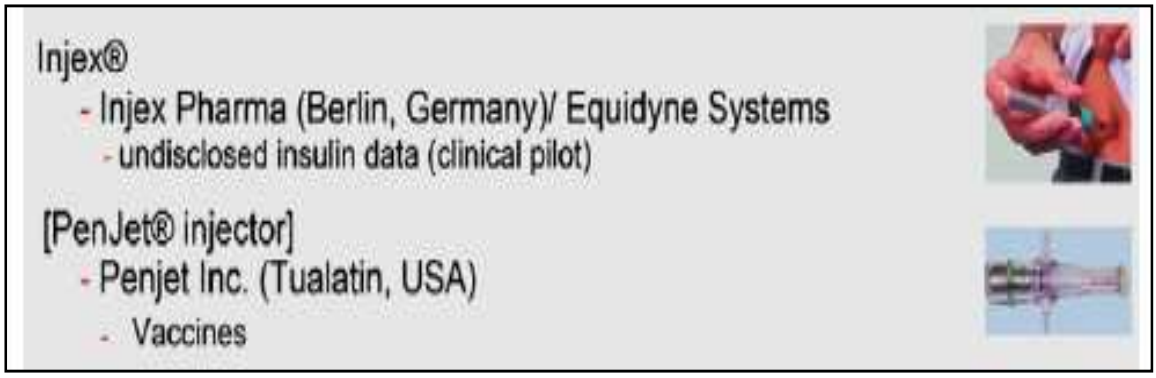


Figure 34 : Exemple d'injecteur jet liquide pour l'administration de l'insuline, disponibles dans le commerce [69].

Les profils pharmacocinétiques sont identiques à ceux observées dans le cas des injections de seringues. Un avantage clé de ce système est qu'il est moins douloureux que les aiguilles traditionnelles par conséquent, l'amélioration de l'observance du patient en particulier pour les enfants atteints de diabète [6].

Les injecteurs de poudre accélèrent les vaccins ou les médicaments sous forme de poudre sèche pour permettre leur entrée dans les couches superficielles de la peau (Figure 35). Ces appareils utilisent un gaz comprimé comme source d'énergie pour forcer le passage de la poudre de médicament à travers un orifice en direction de la peau. Lors de l'impact sur la peau, les particules percent la couche cornée en raison de leur élan et se déposent généralement dans la couche cornée ou l'épiderme viable.

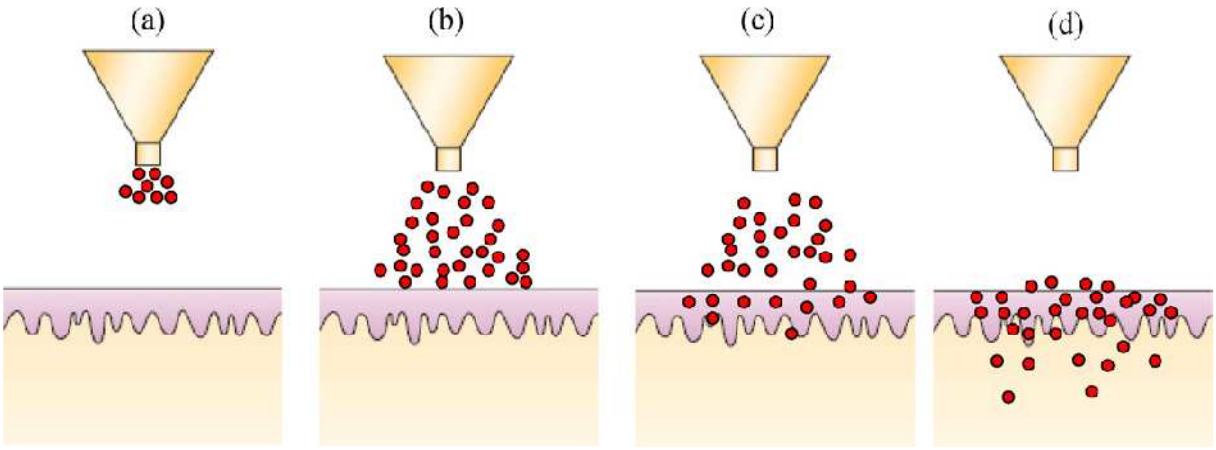


Figure 35 : Schéma d'administration de médicaments utilisant l'injecteur de poudre. a) éjection des particules de l'orifice de l'injecteurs ; **b**) les particules impactent la surface de la peau ; **c**) les particules pénètrent le *stratum corneum* ; **d**) les particules atteignent l'épiderme viable [76].

Dans une étude représentative, des particules d'or (2r = 1,5 à 3 µm) qui peuvent être chargées de substance active, ont été tirées dans la peau humaine. Les particules balistiques alors atteignent l'épiderme viable.

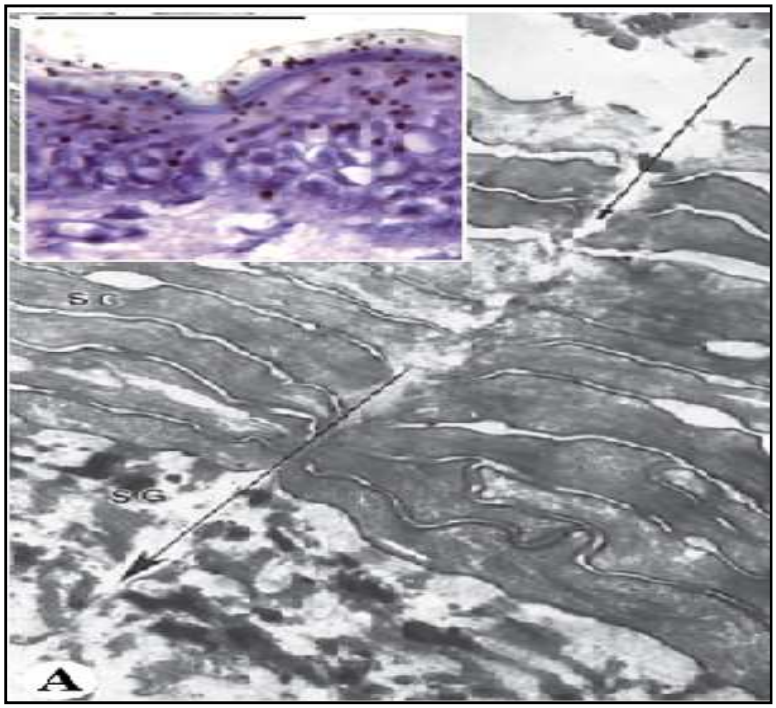


Figure 36 : Perforation du *stratum corneum* (flèches) par une particule d'or à un grossissement × 8000 fois [69].

Les injecteurs jet ont été utilisés pour les programmes de vaccination de masse pour des maladies comme la rougeole, la variole, le choléra, l'hépatite B, la grippe et la poliomyélite.

Toutefois, l'acceptation des injecteurs a été faible en raison de la douleur et des saignements occasionnels sur le site de l'injection [69].

4- Microaiguilles : solides, creuses et dégradables [67, 69, 6, 4]

La plupart des biothérapies et vaccins sont injectés à l'aide d'une injection par aiguille hypodermique, cette injection fournit un moyen peu coûteux, rapide et direct pour fournir presque n'importe quel type de molécule dans le corps.

Cependant, les aiguilles hypodermiques ne peuvent pas être facilement utilisées par les patients eux-mêmes et sont donc principalement utilisées en clinique ou à

domicile par les patients qui ont reçu une formation spéciale sur la méthode d'injection correcte, l'élimination de seringues et d'autres questions. L'observance du patient est en outre limitée par la douleur et la phobie des aiguilles vécue par de nombreux patients.

Le rétrécissement des aiguilles traditionnelles à une taille micrométrique (aiguille hypodermique standard disponible dans le commerce (34Gauge = 0,1842 mm) ; ou aiguille hypodermique d'insuline (31G = 0,2604 mm)), donnant lieu aux microaiguilles modernes (diamètre extérieur environ 0,1mm - 150µm) permettra de pallier a ces problèmes [68].

La figure.37 illustre ces différences de la taille :

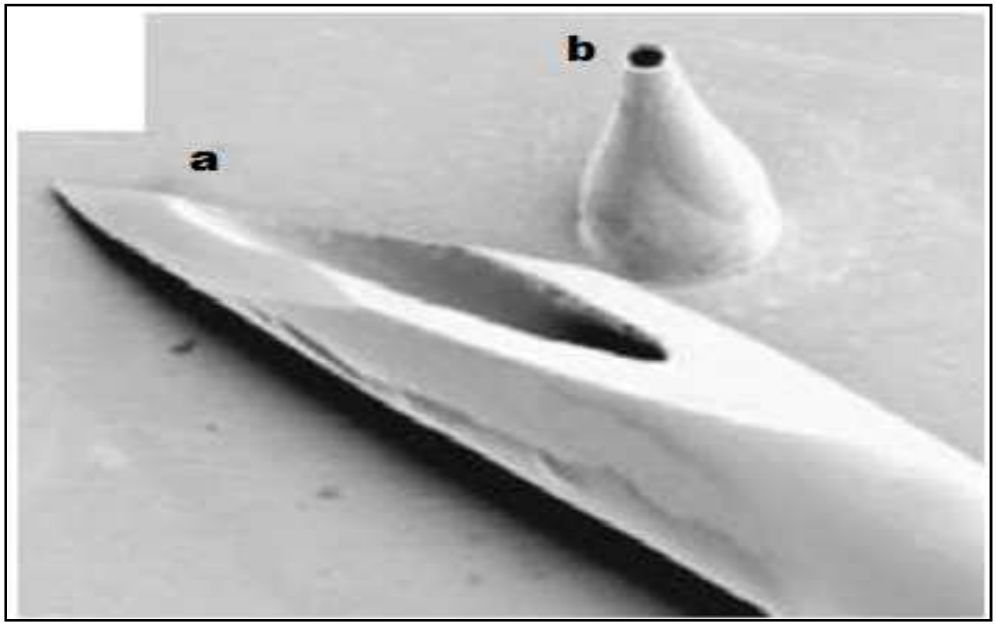


Figure 37 : a) Aiguille hypodermique de 27 gauge, **b**) microaiguille creuse de 500µm [3].

Les microaiguilles sont constituées de rangées de petites aiguilles courtes et minces qui, lorsqu'elles sont appliquées sur la peau provoquent des lésions du *stratum corneum*, créant ainsi des micro-canaux dans la peau qui permettent la livraison et l'administration de médicaments par voie transcutanée.

Ces microaiguilles peuvent être fabriquées à partir de divers métaux et de polymères organiques, y compris les matériaux biodégradables.

Quatre différents types de conceptions de microaiguilles ont été développés:

- Les microaiguilles solides qui percent la peau et améliorent la perméabilité cutanée.
- Les microaiguilles solides qui sont revêtues avec des médicaments en poudre sèche ou vaccins qui se dissolvent dans la peau lors du perçage.
- Les microaiguilles biodégradables ou hydrosolubles faites de polymères qui encapsulent les médicaments et les livrent à la peau.
- Les microaiguilles creuses qui insufflent le médicament dans la peau.

Comme le montre schématiquement la figure.38 chacune de ces conceptions de microaiguilles permet l'administration de médicaments par des mécanismes différents.

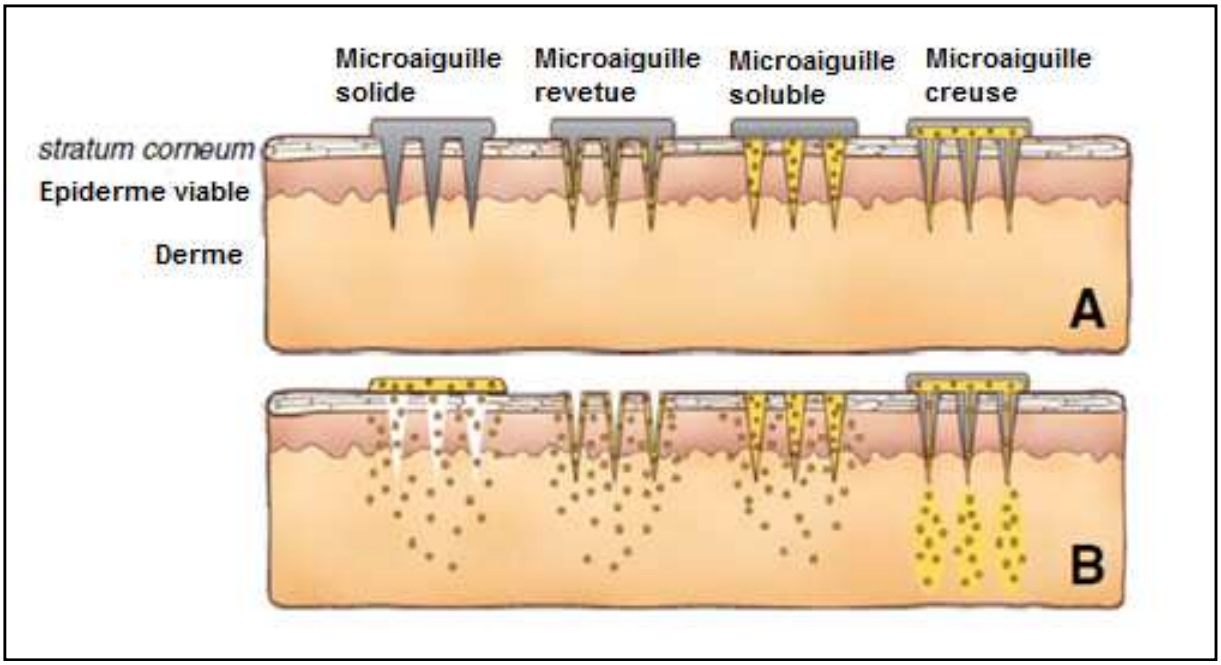


Figure 38 : Méthodes d'administration de médicaments à travers la peau en utilisant des microaiguilles. (A) les microaiguilles sont d'abord appliqués sur la peau, (**B**) et ensuite utilisées pour l'administration de médicaments. Le médicament peut être appliqué à la surface de la peau en utilisant une formulation topique semi-solide, par exemple sous forme de pommade, de crème, de gel ou de lotion, ou à l'aide d'un patch transdermique contenant la substance à administrer [69].

4-1- Les microaiguilles solides

Les microaiguilles solides (Figure 39) peuvent être utilisées en tant que prétraitement de la peau : après avoir inséré et enlevé les microaiguilles pour former des pores micrométriques à la surface de la peau, une formulation médicamenteuse peut être appliquée sur la peau pour une diffusion lente du médicament à travers les pores et dans le corps.

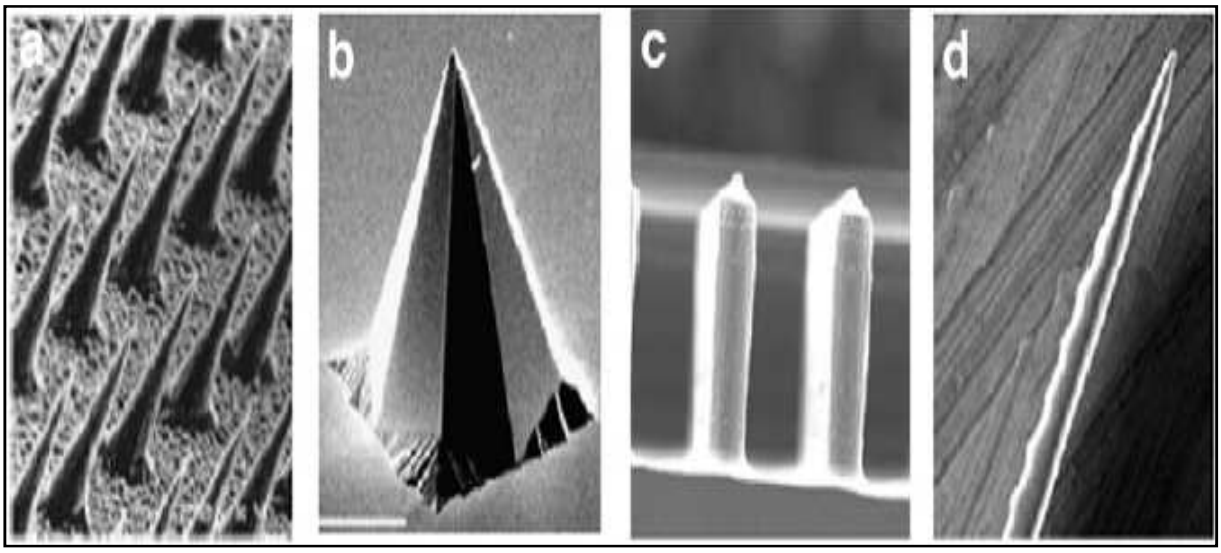


Figure 39 : Microaiguilles solides [68].

4-2- Les microaiguilles solides revêtues

Les microaiguilles peuvent également être revêtue d'un médicament généralement à l'aide d'une formulation soluble dans l'eau (Figure 40). Après l'insertion de ces microaiguilles dans la peau, le revêtement de médicament est dissout à partir des microaiguilles dans la peau, après quoi on élimine les microaiguilles.

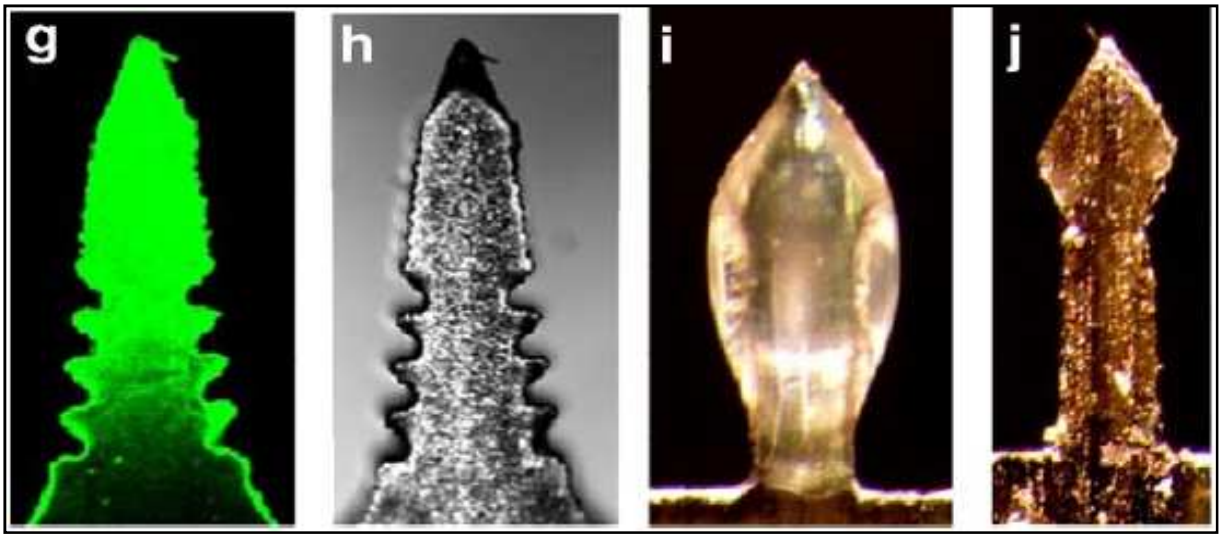


Figure 40 : Microaiguilles solides revêtues [68].

4-3- Les microaiguilles biodégradables ou hydrosolubles

Alternativement, les microaiguilles peuvent être complètement faites de polymère hydrosoluble ou biodégradable qui encapsule le principe actif au sein de la matrice de la microaiguille. De cette façon, les microaiguilles se dissolvent complètement ou se dégradent dans la peau, libérant ainsi la charge utile du médicament encapsulé et ne laissant aucun résidu piquant ou tranchant.

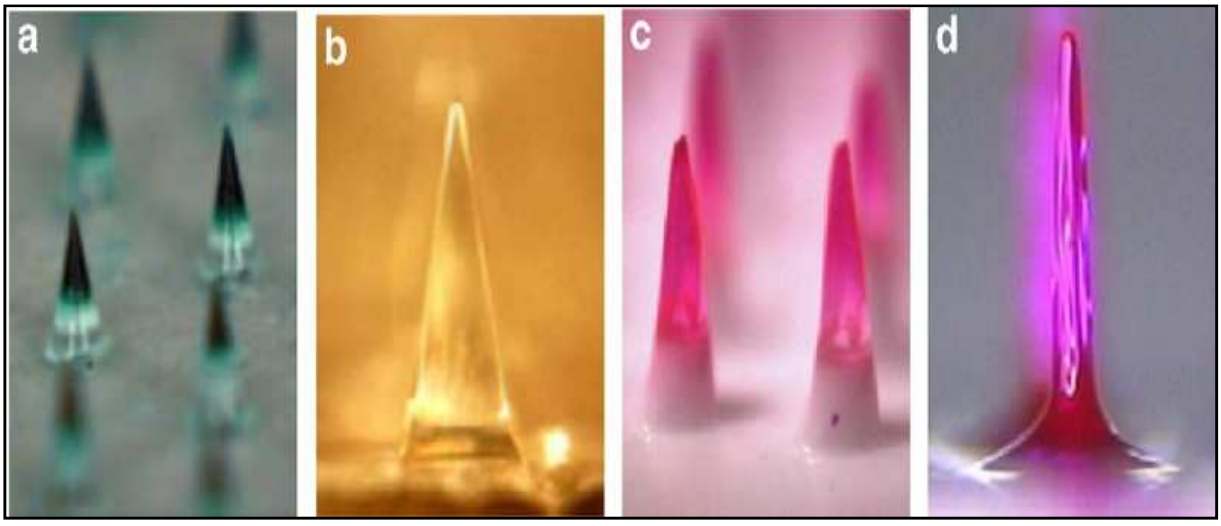


Figure 41 : Microaiguilles solubles ou biodégradables [68].

4-4- Les microaiguilles creuses

Enfin, les microaiguilles creuses (Figure 42) peuvent être utilisées pour la perfusion de formulations liquides dans la peau ou, alternativement, pour une diffusion dans la peau à travers l'orifice de l’aiguille.

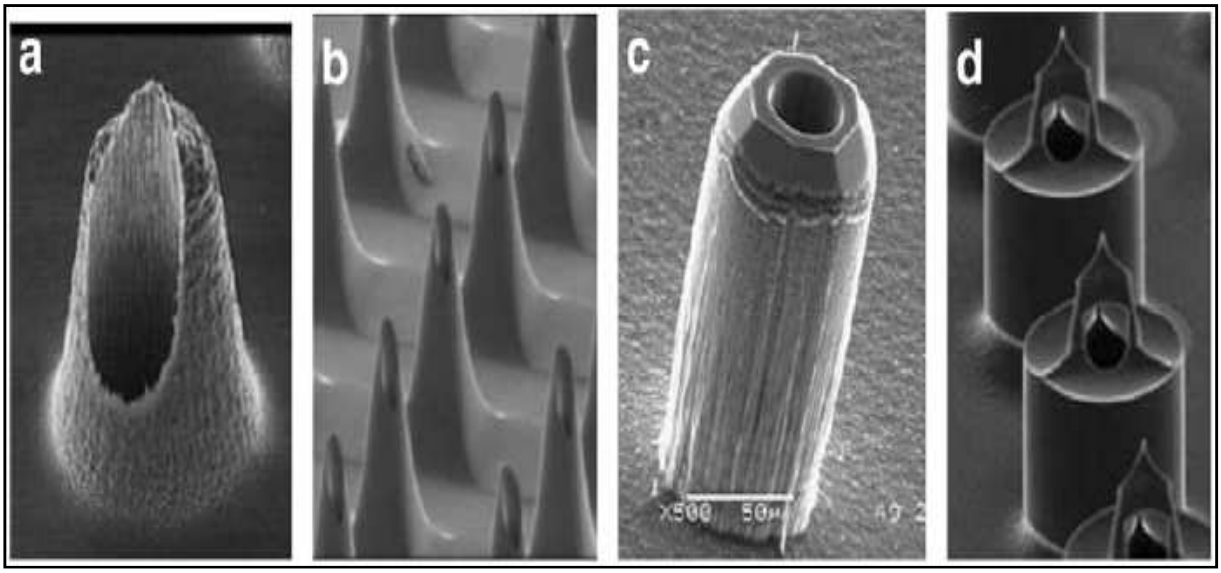


Figure 42 : Microaiguilles creuses [68].

Les microaiguilles sont minimalement invasives et indolore car ils ne pénètrent pas jusqu'au derme papillaire où les terminaisons nerveuses sont situées. Seule une légère irritation cutanée, aucun saignement n'a été signalé après l'application des microaiguilles.

En outre, la cinétique de re-fermeture des pores après l'insertion de microaiguilles a été étudiée par mesure d'impédance électrique sur des sujets humains, qui a montré que les pores formés par microaiguilles récupéraient leurs propriétés de barrière en moins de 2 h quand la peau n'a pas été occultée, mais a pris 3 à 40 h pour récupérer lorsque la peau est sous occlusion, en fonction de la géométrie des microaiguilles [77].

Le premier produit utilisant la technologie des microaiguilles, est le Dermaroller ®, qui est un rouleau cylindrique recouvert sur sa surface de microaiguilles métalliques solides, qui mesure de 0,2 à 2,5 mm de longueur. Les aiguilles courtes sont conçues spécialement pour une utilisation à domicile par les patients.

Plus récemment, MicronJet ® a reçu l'autorisation de la FDA. Cet appareil contient une rangée de quatre microaiguilles creuses de silicone, monté sur un adaptateur en plastique compatible avec les seringues standards [3].

Les études humaines ont montré la livraison transcutanée avec sucées des médicaments : naltrexone, lidocaïne et de l'insuline [78, 79].

L'administration *in vivo* a été approuvée pour les peptides, comme l'insuline et la desmopressine, le matériel génétique, y compris l'ADN plasmidique et les oligonucléotides [80].

Du point de vue du thérapeute, les microaiguilles offrent la possibilité de délivrer les vaccins dans l'épiderme de la peau riche en cellule du système immunitaire.

Du point de vue du patient, les microaiguilles offrent l'avantage de la facilité d'utilisation et l'absence de la douleur, sans effets indésirables importants, et aucune infection n'a été causée par des microaiguilles [3].

5- Dispositifs thermiques et optiques

5-1- Ablation thermique

Plusieurs études ont rapporté l'utilisation de sources thermiques et laser pour l'ablation des barrières biologiques.

L’ablation thermique de la peau élimine sélectivement la couche cornée sans endommager les tissus profonds (Figure 43), elle est réalisée par un contrôle minutieux de la température de surface de la peau pendant une courte durée de temps.

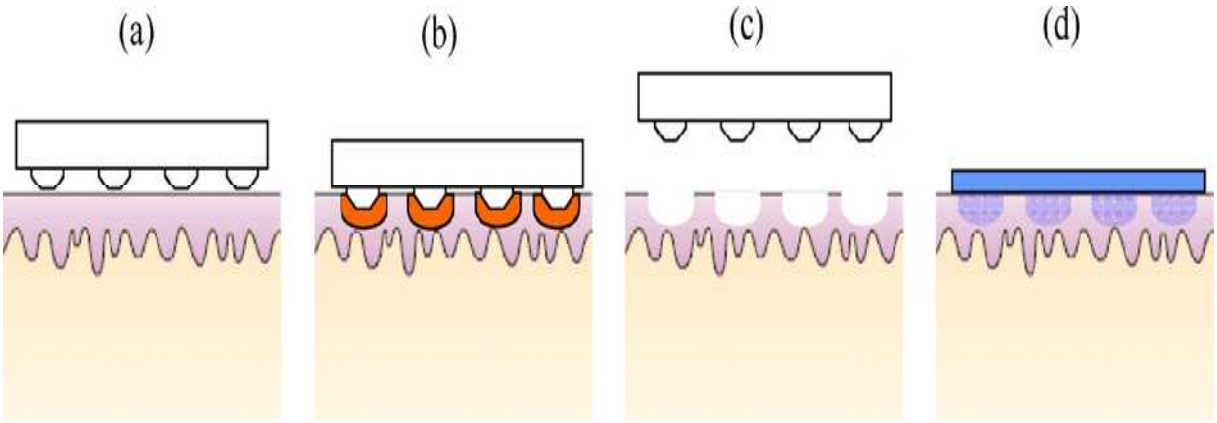


Figure 43 : Schéma d'administration de médicament par ablation thermique ; (a) des microélectrodes sont pressées contre la peau, (**b**) la peau subit une ablation par chauffage résistif dans les électrodes, (**c**) retrait du dispositif d'ablation, (**d**) formation des micropores qui sont recouverts de patch transdermique pour la livraison de la substance active [76].

5-2- Ondes photomécaniques

Les lasers ou ondes photomécaniques ont été utilisés pour améliorer l'administration de médicaments dans la peau. Les lasers sont utilisés pour réaliser l'ablation de la couche cornée de la peau, par dépôt de l'énergie optique, qui provoque l'évaporation instantanée de l'eau conduisant à la formation de

micro-canaux dans la peau. La profondeur des canaux peut être contrôlée par la durée d'exposition.

Ce sont essentiellement des ondes de compression. Leur durée est de l'ordre de quelques nanosecondes à quelques microsecondes, tandis que l'amplitude est de quelques centaines d'atmosphères (bars). Les ondes de pression interagissent avec les cellules et les tissus d'une manière qui diffère de celles des ultrasons.

Par la suite, le médicament peut être placé sur la peau perforée pour une administration transdermique renforcée [6].

II- Techniques passives de promotion de la pénétration

Représentées par les promoteurs chimiques, et les formulations galéniques : microémulsions, systèmes vésiculaires, systèmes nanoparticulaires, dendrimères, hydrogels, dispositifs transdermiques, complexes d'inclusion, ainsi que les formulations super-chargés, et les mélanges eutectiques.

1- Promoteurs chimiques de la pénétration cutanée

L'absorption cutanée peut être augmentée par des moyens chimiques, ce sont les promoteurs chimiques de pénétration cutanée qui permettent de modifier les propriétés barrières du *stratum corneum* en agissant par exemple sur la fluidité des lipides intercellulaires.

Le promoteur de pénétration cutanée idéal doit être pharmacologiquement inerte, non toxique, non irritant, non allergène et devraient idéalement avoir une action réversible sur la peau. De plus, le promoteur doit correspondre à la substance active dans la mesure où, si la perméation et /ou le temps de séjour du promoteur dans la peau est très différente de cette substance, une amélioration de perméation cutanée efficace peut ne pas être atteinte.

A cet égard, le paramètre de solubilité est un point de départ utile pour identifier les promoteurs pour la conception de la formulation. Comme pour le médicament, le promoteur de pénétration doit être stable et esthétiquement acceptable dans la formulation.

Enfin, le promoteur devrait être relativement pas cher et facile à se procurer. Mais en dépit de décennies d'enquête, le nombre de modificateurs de pénétration possédant toutes ou une partie de ses propriétés restent limitées à la disposition des chercheurs [25].

1-1- Classification chimique et mécanismes d'action

Ces promoteurs vont interagir avec les lipides de la couche cornée et/ou la kératine des cornéocytes par différents mécanismes d'action impliquant :

- Fluidisation des lipides
- Extraction des lipides
- Séparation des phases lipidiques
- Effets sur la kératine (dénaturation).

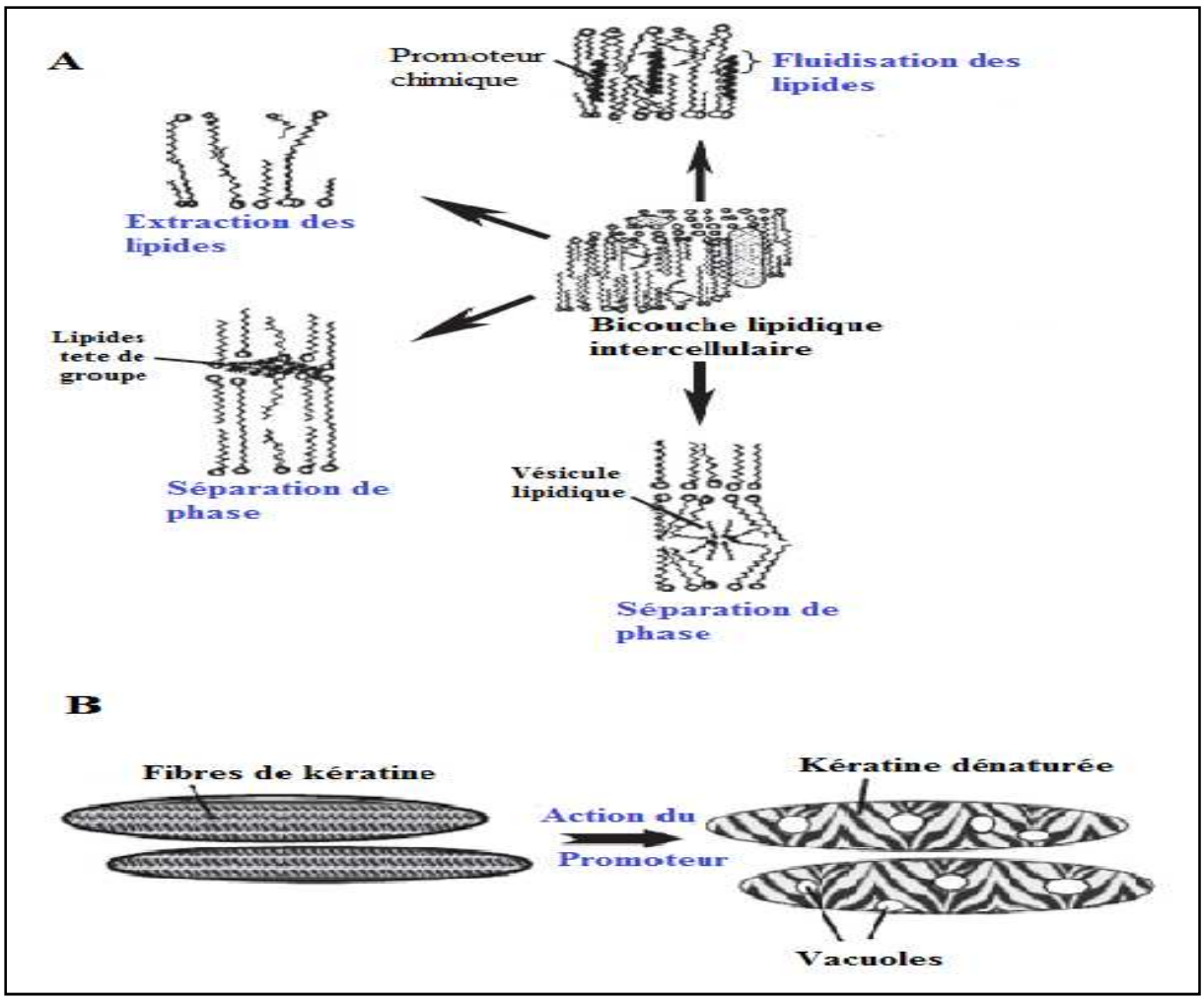


Figure 44 : différents mécanismes d'action des promoteurs de pénétration [53]. **A**) Action des promoteurs chimiques sur les lipides intercellulaires. **B**) Action sur la kératine des cornéocytes.

La nature chimique des promoteurs d'absorption est variable : on distingue des alcools, des polyalcools, des pyrrolidones, des amines, des amides, des acides gras, des sulfoxides, des esters, des terpènes, des alcanes, des tensioactifs et des phospholipides.

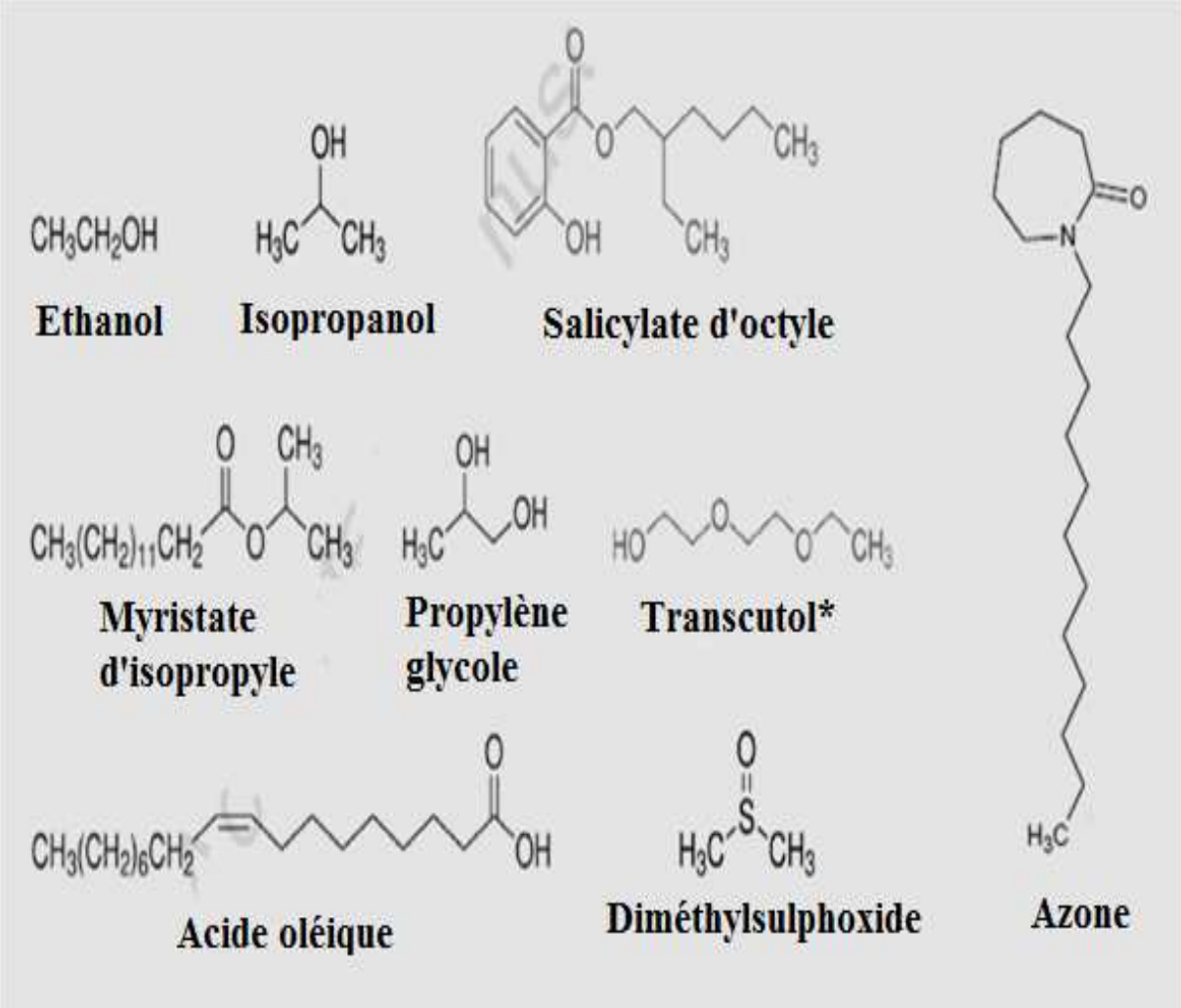


Figure 45 : Exemples de structures chimiques des promoteurs de pénétration [25].

Le tableau 4 donne la classification chimique des promoteurs de pénétration les plus souvent utilisés avec leurs mécanismes d'action (tableau non exhaustif).

Classification chimique	Promoteur	Mécanismes d'action principaux
Alcools	Alcools à chaine courte : Ethanol ; Alcool isopropylique. Alcools à chaine longue : Décanol ; Hexanol ; Alcool laurylique ; Octanol; Alcool oléique.	Fluidisation des lipides. Extraction des lipides. Effets sur la kératine [81].
Amides	Amides cycliques : Azone.	Interaction direct avec les lipides de la peau. Fluidisation des lipides.
Esters	Acétate d'éthyle ; Salicylate d'octyle ; Les esters d'acides gras ; Oléate d'éthyle ; Glycérol mono-oléate ; Myristate d'isopropyle ; Palmitate d'isopropyle, Monolaurate de propylène glycol ; Propylène glycol monocaprylate ;	Acétate d'éthyle : Le mécanisme n'est pas bien compris. Salicylate d'octyle : réduction de l'ordre conformationnel des bicouches lipidiques [82].
Ether alcools	Transcutol ® (éther mono-éthylique du diéthylène glycol).	Mal connus
Les Acides gras	L'acide laurique ; L'acide linoléique ; L'acide myristique ; L'acide oléique ; L'acide palmitique ; L'acide stéarique ; L'acide isostéarique ;	Désordre sur les lipides de la peau.
Les Glycols	Le dipropylène glycol, le propylène glycol, le 1,2-butylène glycol, le 1,3 - butylèneglycol	Mal connus
Pyrrolidones	N-méthyl-2-pyrrolidone ; La 2-pyrrolidone	Risque de toxicité cutanée.

Sulfoxydes	Diméthylsulfoxyde	Extraction des lipides de la peau. Changements dans la conformation de la kératine. Risque d'irritation et formation d'un métabolite malodorant et toxique.
Surfactants	Les tensioactifs anioniques : Lauryl sulfate de sodium Les tensioactifs cationiques : Halogénures d'alkyle ammonium diméthylbenzyle ; Alkyle halogénures de triméthylammonium ; Alkyle halogénures de pyridinium ; Les tensioactifs non ioniques : Brij 36T (polyoxyéthylène alkly) ; Tween 80 (polyoxyéthylène ester de sorbitane) ;	Surfactants anioniques : interaction avec les lipides et la kératine de la peau. Risque d'irritation.
Terpènes	Monoterpènes : L'eugénol ; le D-limonène ; le menthol. sesquiterpènes : Farnesol, Neridol	Effet promoteur controversé.

Tableau 4 : classification chimique des promoteurs de pénétration les plus souvent utilisés avec leurs mécanismes d'action [25].

A coté de ces promoteurs chimiques, l'eau reste le promoteur naturel de pénétration cutanée, en effet l'augmentation de l'hydratation du *stratum corneum*, augmente le flux transdermique de divers produits chimiques.

1-2- Les promoteurs de pénétration dans les formulations commerciales

Les tableaux 5 et 6 donnent des exemples de promoteurs de pénétration utilisés dans les préparations commerciales topiques et transdermiques.

De toute évidence, la nature et le but de la formulation va influencer la sélection du promoteur. Les formulations topiques sont destinées à cibler l'action locale et la substance active vers les couches externes de la peau alors que l'objectif d'une formulation transdermique est de délivrer le médicament dans la circulation systémique. Les Sprays et gels sont plus dynamiques et moins occlusif que les patches, et les promoteurs de pénétration dans les premiers doivent avoir un temps de contact avec la peau plus court par rapport à celui des seconds. Il est évident que le nombre et la diversité chimique des promoteurs employés dans les produits transdermiques est beaucoup plus grande que pour les formulations topiques.

Le mécanisme d'action d'un certain nombre de promoteurs est lié à leur capacité à interagir avec les lipides cutanés. Lorsque cette interaction permet au promoteur d'augmenter la solubilité du médicament dans la peau, la connaissance du paramètre de solubilité du médicament peut orienter le choix des promoteurs chimiques appropriés. Toutefois, le paramètre de solubilité ne devrait pas être considéré isolément pour le développement de la formulation optimale. Des travaux récents indiquent que, pour les doses finies, les paramètres critiques pour l'administration transdermique et topique efficace sont: (i) la solubilité du principe actif dans le promoteur et (ii) le temps de séjour du promoteur chimique dans la peau [81, 82].

Principe actif	Nom commercial	Promoteurs
Adapalène	Differin Gel	Propylène glycol
Diclofénac	Voltaréne Emulgel	L'alcool isopropylique Propylène glycol
Kétoprofene	Feldene	Ethanol Propylène glycol
Lidocaïne	Lidoderm	Propylène glycol

Tableau 5 : Exemples de promoteurs de pénétrations utilisés dans les produits topiques commerciaux [25].

Principe actif	Nom commercial	Promoteurs
Estradiol	Elestrin	Diéthylène glycol Monoéthyléther Ethanol Propylène glycol
Fentanyl	Fentalis	Ethanol
Testostérone	Androderm	Ethanol Mono-oléate de glycérol Oléate de méthyle
Nitroglycérine	Minitran	Oléate d'éthyle Monolaurate de glycéryle

Tableau 6 : Exemples de promoteurs de pénétration utilisés dans des produits transdermiques commerciaux [25].

2- Formulations galéniques

2-1- Les systèmes vésiculaires

Les vésicules sont des particules colloïdales qui sont composés de bicouches concentriques formées à partir de l'auto-assemblage de molécules amphiphiles. Les vésicules ont pris beaucoup d'importance comme promoteur de perméation cutanée.

Ces systèmes vésiculaires comprenant : les liposomes, les niosomes, les ethosomes, et les transferosomes, présentent un véritable intérêt pour l'administration par voie cutanée.

En effet, ils pourraient (**a**) agir comme vecteurs de médicaments pour fournir des molécules médicamenteuses piégées, dans ou à travers la peau; (**b**) agir comme promoteurs de pénétration par modification des lamelles lipidique intercellulaire à l'intérieur de la couche cornée, (**c**) servir comme un dépôt pour la libération prolongée des composés actifs par voie dermique [6].

- **Liposomes**

Les liposomes sont constitués de lipides tels que le cholestérol et les phospholipides généralement encapsulant des médicaments dans leur cœur dont ils augmentent le dépôt dans le *stratum corneum*.

Ils se forment spontanément quand des lipides (en général des phospholipides) sont dispersés dans un milieu aqueux. Leur dimension est très variable selon la façon dont ils sont préparés. Leur diamètre peut aller de quelques dizaines de nanomètres à quelques dizaines de microns. Dans la grande majorité des cas, les étapes générales d'obtention des liposomes sont les suivantes :

- dissolution des lipides dans un solvant organique
- évaporation du solvant organique

- dispersion des lipides séchés dans une solution aqueuse

Les différents types de liposomes sont les suivants :

Les vésicules multilamellaires (*multilamellar vesicles* : MLV) qui ont un diamètre allant de 0,1µm à 10µm. Les MLV sont constituées de couches membranaires superposées concentriques.

Les petites vésicules uni-lamellaires (*small unilamellar vesicles* : SUV) qui ont un diamètre de 15nm-25nm. Ce sont les plus petites structures vésiculaires qui peuvent être obtenues.

Les grandes vésicules uni-lamellaires (*large unilamellar vesicles* : LUV) qui ont un diamètre de l'ordre du micromètre.

Dans la pratique, les liposomes renforcent le dépôt cutané de l'hydrocortisone, d'autres corticostéroïdes, la lidocaïne, la trétinoïne, la cyclosporine, entre autres. Les concentrations de l'acétonide de triamcinolone dans la peau ont été observées 4 à 5 fois plus élevée lors de la livraison transcutanée à partir de liposomes par rapport aux formulations classiques [83].

- **Niosomes**

Les niosomes sont des sphères de 1 micron constituées de surfactants non-ioniques (exemple éthers d’alkyle ; esters d’alkyle) et de cholestérol. Leur architecture est similaire à celle des structures lipidiques incluses dans l'espace intercellulaire de la couche cornée.

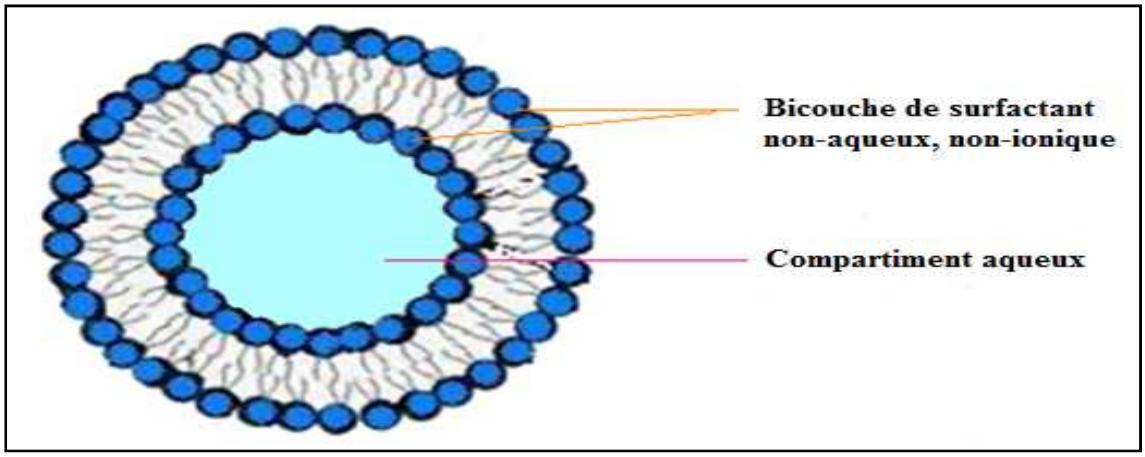


Figure 46 : Structure d'un niosome (vésicule de surfactant non ionique) [84].

Les niosomes vont franchir la couche cornée pour s'intégrer dans les couches plus profondes de l'épiderme, y libérant ainsi d'éventuels principes actifs. Ces systèmes, analogues aux liposomes, sont capables de vectoriser des principes actifs hydrophobes insérés dans leur bicouche ainsi que des substances hydrophiles, encapsulées au sein de leur cavité aqueuse.

En général les niosomes sont bien adaptés pour la livraison des médicaments hydrophobes par rapport aux médicaments hydrophiles.

Contrairement aux liposomes formés de phospholipides, les niosomes, formés de tensioactifs, ne sont pas sensibles à l'hydrolyse et à l'oxydation, ce qui est un atout pour leur utilisation en milieu biologique. Les niosomes ont donc été développés pour atteindre les mêmes objectifs de délivrance spécifique de principes actifs qu'avec les liposomes, tout en remédiant aux désavantages liés à l'utilisation des phospholipides.

Des niosomes à base de cholestérol, Span 60 (Figure 47) et dicétylphosphate se sont avérés efficaces dans la promotion de pénétration cutanée de furosémide à travers la peau de la souris par rapport à des formulations classiques [85].

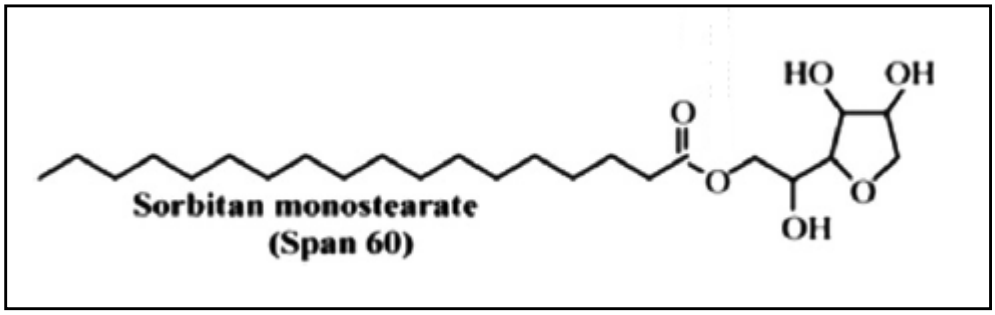


Figure 47 : structure du mono-stéarate de sorbitan (Span60) [84].

Une pénétration cumulée de médicament et un flux d'état d'équilibre transdermique élevés ont été observés à partir d'une préparation de gel niosomal d'acéclofénac par rapport à une simple formulation gel. De même, un gel niosomal méloxicam a produit une plus grande réduction de l'œdème chez les rats albinos par rapport au gel classique de méloxicam en raison de la pénétration des niosomes dans les couches profondes de la peau [86].

En fin les niosomes sont biodégradables, biocompatibles et non-immunogéniques, ils augmentent les performances thérapeutiques de la substance active dont ils sont vecteurs en évitant la clairance systémique, en protégeant la substance active de l'environnement biologique et en limitant l'effet thérapeutique aux cellules cibles [87].

- **Ethosomes**

Les ethosomes sont un type de systèmes vésiculaires relativement nouveaux, principalement composé d'eau, d'éthanol et de phospholipides, et dont le cœur contient la substance à administrer.

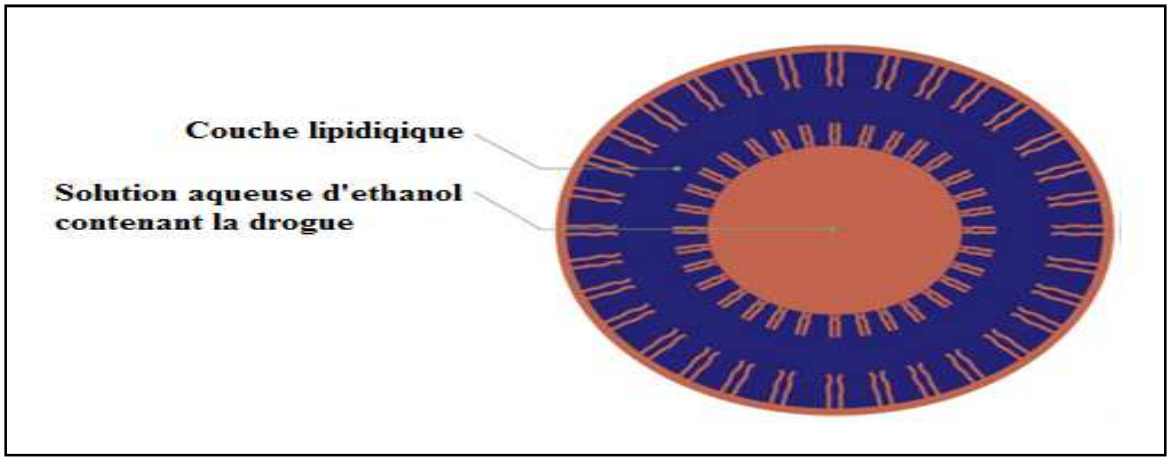


Figure 48 : structure d'un ethosome [73].

Les ethosomes se sont avéré efficaces dans la livraison des molécules à travers la peau et dans la circulation systémique.

Rao et al, ont montré que le flux transdermique de fénasteride à partir d'une formulation ethosomal était 2 à 7 fois plus élevé par rapport aux formulations aqueuses [88].

Des recherches similaires portant sur le clotrimazole en formulation ethosomal, conclut que les ethosomes agissent par fluidisation des lipides de la couche cornée, et constituent des supports efficaces pour la livraison dermique et transdermique [89].

- **Transferosomes**

Les transferosomes sont des vésicules lipidiques hydrophiles ultra-déformables qui traversent la peau sous l'influence d'un gradient d'activité transépidermique d'eau.

Les transferosomes se composent de phospholipides et d'un agent qui augmente la déformabilité des bicouches. Souvent des agents tensio-actifs comme : le

cholate de sodium, le désoxycholate de sodium, le Span 60, Span 80, le Tween 60, ou le Tween 80, sont utilisés dans ce but.

Ces nouveaux vecteurs sont appliqués sous forme de suspension semi-diluée à la surface de la peau sans occlusion, et en raison de leurs grande déformabilité, ils sont capables de pénétrer la peau intacte des mammifères constituant ainsi une excellente alternative pour une administration transcutanée non-invasive [87].

Des transferosomes chargés d'insuline ont été préparés et évalués pour une livraison transcutanée, les résultats ont été pour une efficacité de pénétration à travers la peau, allant de 50 à 80%, et les premiers signes d'hypoglycémies ont été observés dans 90 à 180*min* après chaque application, selon la composition spécifique de chaque transferosome [90].

Des vésicules ultra-déformables chargées de 5 - fluoro-uracile, lidocaïne, tétracaïne, cyclosporine A, insuline, et diclofénac, ont permis le transport et livraison à travers la peau humaine avec succès [83].

2-2- Les systèmes nanoparticulaires

Une nouvelle approche dans le développement de médicaments à usage topique consiste à associer des substances actives à des systèmes particulaires de taille nanométrique.

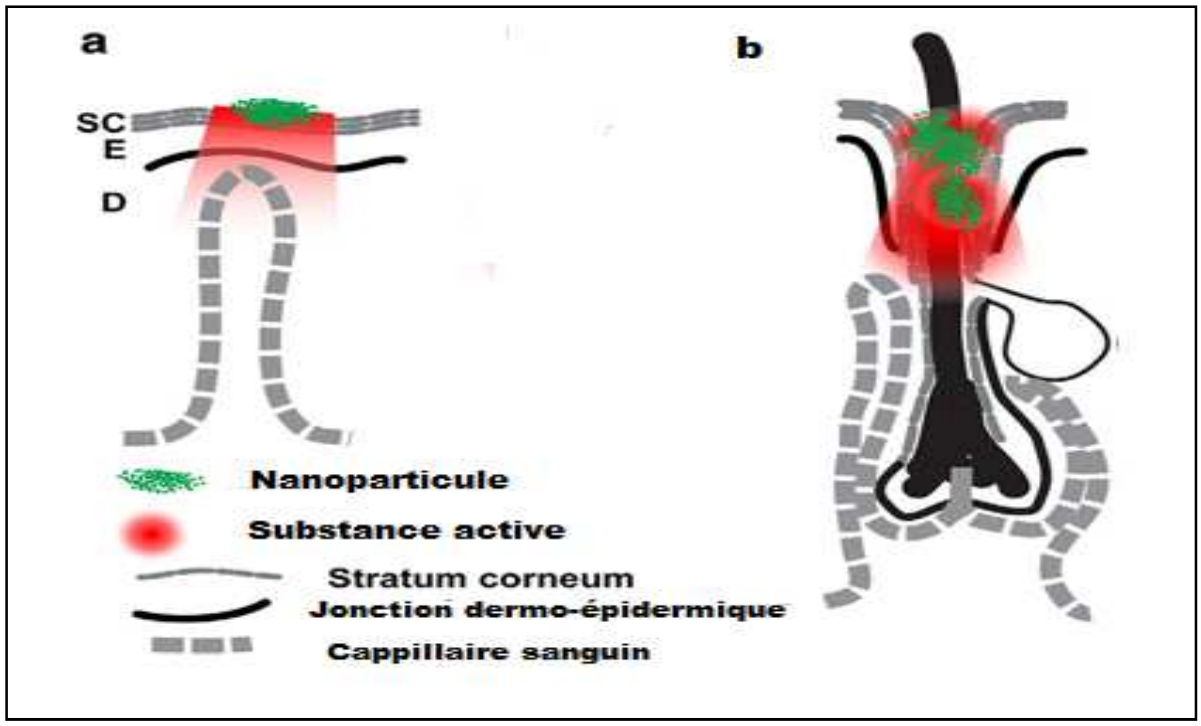
Les systèmes vecteurs particulaires obtenus présentent de nombreux avantages comme :

– la protection des molécules encapsulées de leur environnement extérieur ;

– le comportement d'effet réservoir et ainsi la modulation de la biodisponibilité cutanée (libération du médicament pendant une période de temps prolongée);

– l'amélioration de la pénétration cutanée de certaines substances actives [6].

Le mécanisme de pénétration des systèmes nanoparticulaires à travers la peau est donné par la figure suivante :



Fig**ure 49 :** Sites cutanées potentiels pour la livraison de nanoparticules. L'administration topique des nanoparticules peut prendre place en : **a**) surface du *stratum corneum*, **b**) les ouvertures des follicules pileux (infundibulum). Les nanoparticules sont indiquées en vert et le médicament en rouge. (E) : épiderme viable et (D) : le derme [18].

2-3- Les dendrimères

Les dendrimères sont caractérisés par trois régions bien spécifiques : le cœur central, les branches dendritiques et la périphérie. Leur structure est schématiquement représentée dans la figure 50. Le nombre de branches dendritiques connectées au cœur central polyvalent est défini par la connectivité

du cœur N***c***, et chaque unité de branchement de multiplicité N***b***, caractérise une génération, **G**, du dendrimère.

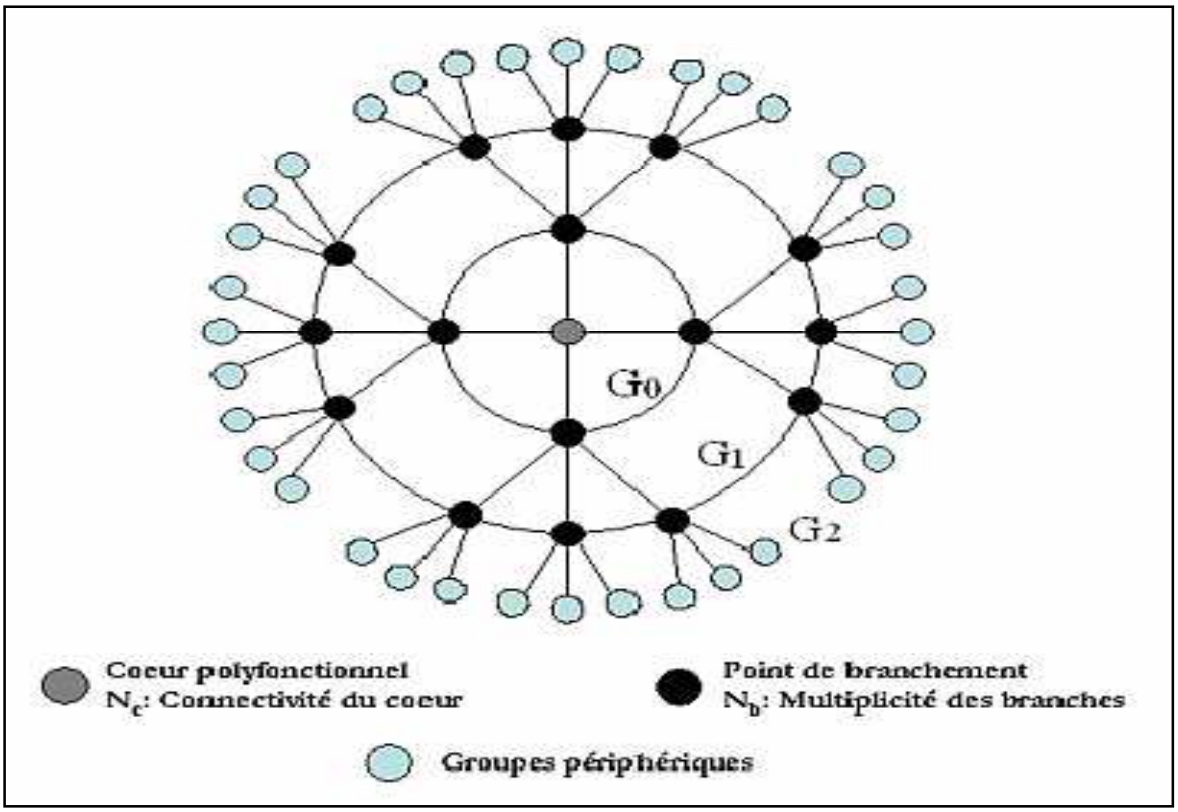


Figure 50 : Représentation schématique de la structure d'un dendrimère [91].

Les dendrimères offrent donc de nombreuses possibilités pour la vectorisation de principes actifs hydrophobes ou hydrophiles grâce à leur structure globulaire et à leur nombre élevé de fonctions de surface.

Trois mécanismes différents possibles ont été très récemment examinés et discutés par Y. Zhao et al [92].

Le premier mécanisme : implique les dendrimères qui agissent comme des modificateurs de libération de médicament pour lequel l'activité biologique du médicament est liée à la concentration du médicament dans le véhicule.

Le deuxième mécanisme possible implique une promotion de la pénétration véhicule-dépendante et par conséquent amélioration de la pénétration cutanée du complexe dendrimères-drogue.

Le dernier mécanisme concerne la pénétration transcutanée des dendrimères par voie transfolliculaire.

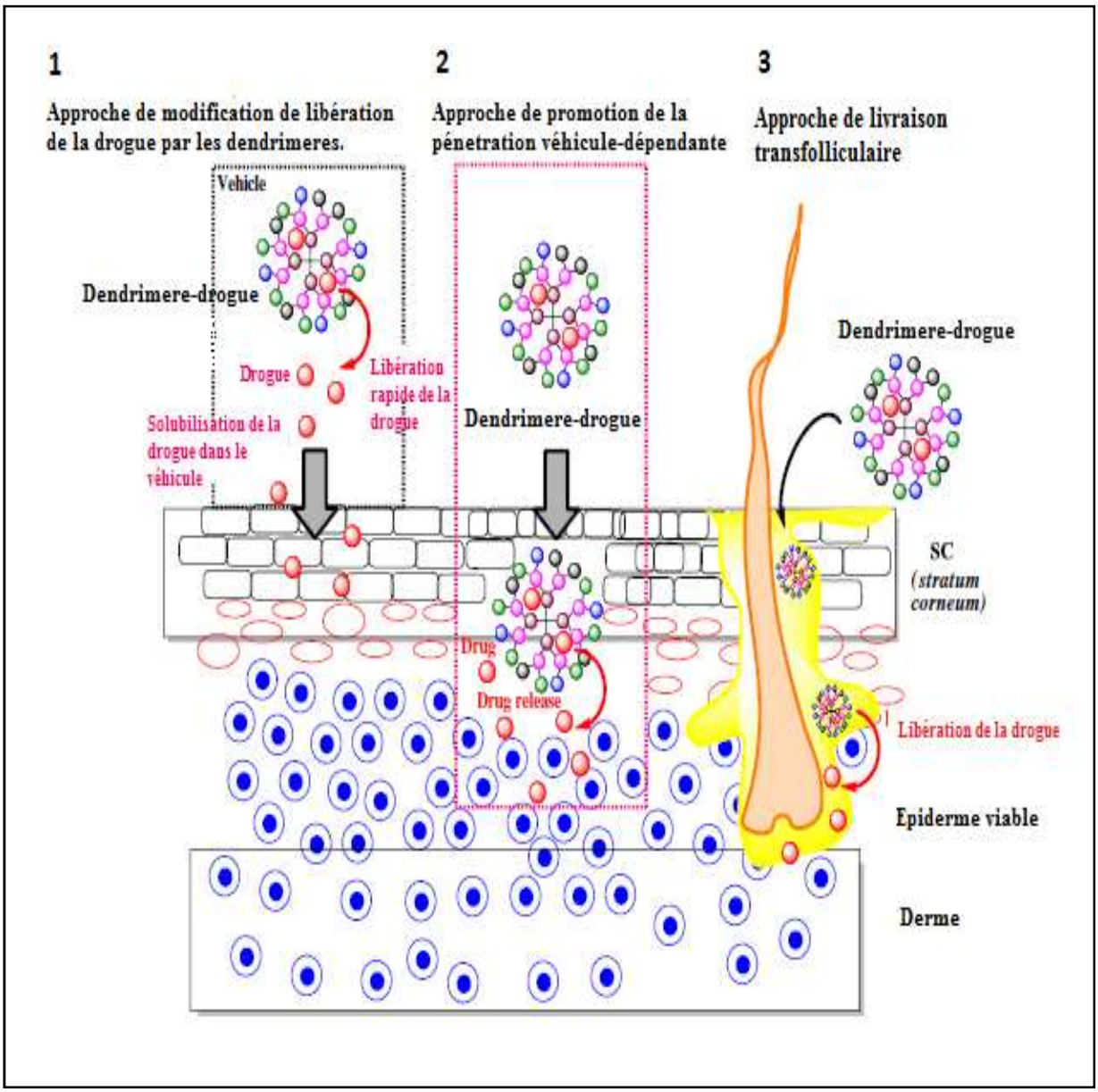


Figure 51 : représentation schématique des trois mécanismes potentiels de pénétration du médicament dans la peau en utilisant des dendrimères [92, 5].

Au meilleur de notre connaissance, seuls les dendrimères PAMAM et les dendrimères poly-glycérol amine pégylé ont été utilisées avec succès pour l'administration transdermique de molécules bioactives.

La classe la plus commune des dendrimères, disponibles dans le commerce sont : les dendrimères PAMAM (Poly-amido-amine), composé de noyau alkyl-diamine relié à des branches amines tertiaires.

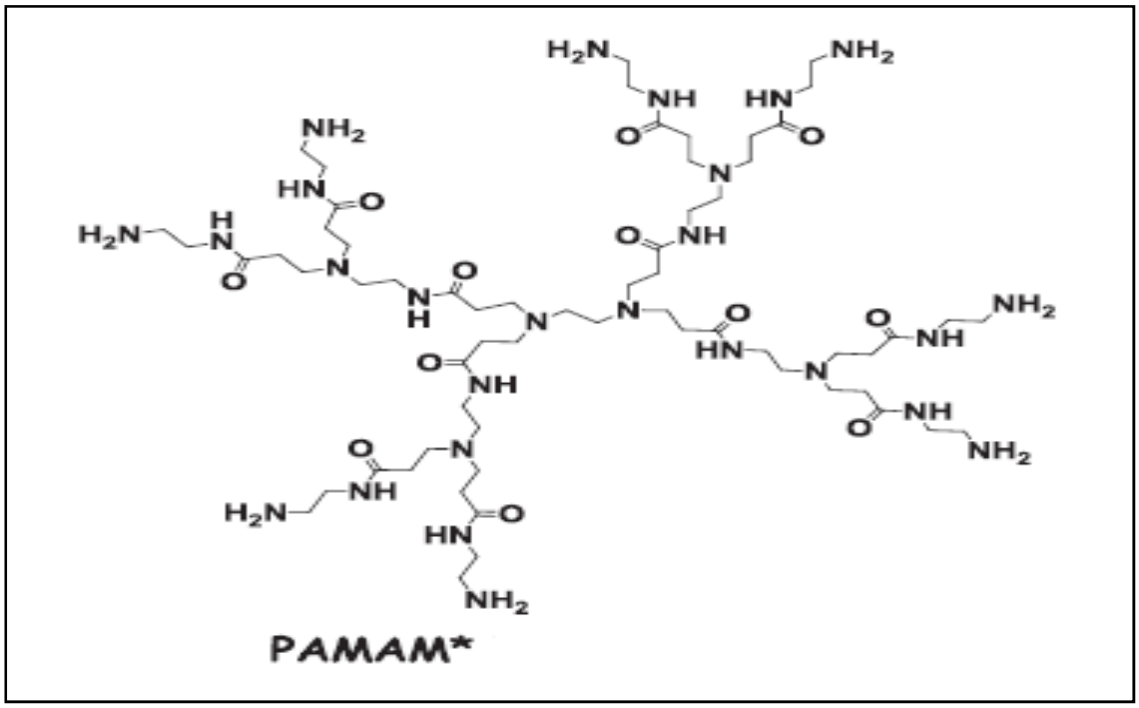


Figure 52 : structure d'un dendrimère PAMAM [5].

D'un point de vue général, l'administration orale des anti-inflammatoires non-stéroïdiens est efficace, mais leur utilisation clinique est souvent limitée par plusieurs effets secondaires indésirables tels que des événements indésirables gastro-intestinaux et rénaux, et les réactions d'hypersensibilité.

Par conséquent, l'administration transdermique représente une alternative intéressante à ces effets secondaires. Ainsi, les études de perméation *in vitro* - utilisant le modèle de peau de rat excisé - ont indiqué que les dendrimères

PAMAM formulés en suspension aqueuse sont à l'origine d'une augmentation de la quantité de drogue qui pénètre à travers la peau d'environ 4 fois par rapport à une simple suspension de médicaments ne contenant pas de dendrimères [93].

L'une de principales limitations de ce système de délivrance transdermiques est la libération-pénétration lente de la substance active, en raison de la fonction barrière de la peau, s'ajoute à ca, la gêne stérique associée au dendrimère, de structure dense, qui rend difficile le clivage des groupements hydrosolubles et biodégradables de la couche périphérique par les enzymes et donc la délivrance des principes actifs.

En outre, la synthèse de dendrimères est délicate et très onéreuse, et des irritations de la peau ont également été mentionnées [94].

2-4- Systèmes thérapeutiques transdermiques

Les systèmes thérapeutiques transdermiques sont administrés grâce à des systèmes adhésifs qui délivrent, à un taux contrôlé, un médicament à la surface de la peau. Leur structure de base est généralement similaire. Ces dispositifs sont constitués d'une couche externe imperméable, d'un réservoir contenant le principe actif, quelquefois associé à une substance favorisant la pénétration (promoteur chimique), d'une membrane contrôlant la libération du médicament et d'un adhésif (Figure 53).

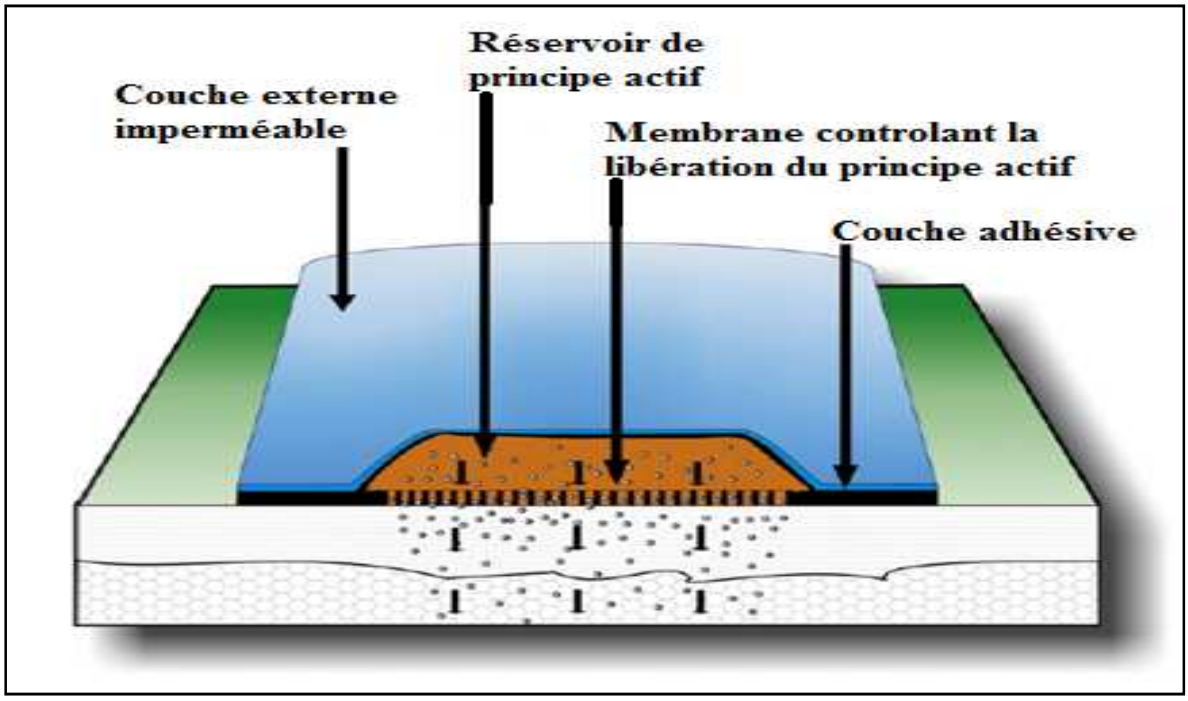


Figure 53 : Différentes composantes du dispositif transdermique [6].

On distingue 2 types de dispositifs transdermiques :

- « le système réservoir », constitué d'une solution ou d'une suspension de principe actif dans un véhicule liquide ;
- « le système matriciel », dans lequel le principe actif est sous forme solide, dissous de manière homogène dans un substrat chimique.

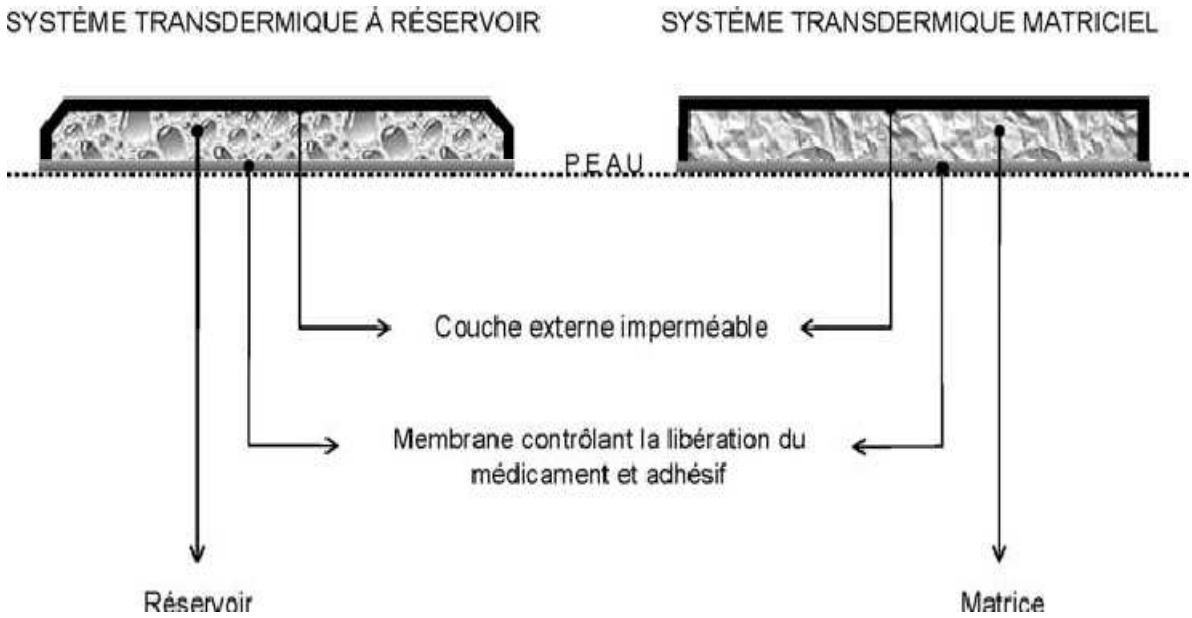


Figure 54 : Les deux types d'architectures des dispositifs transdermiques : le système réservoir (solution ou d'une suspension de principe actif dans un véhicule liquide) et le système matriciel (principe actif sous forme solide, dissous de manière homogène dans un substrat chimique) [95].

- **Facteurs déterminants du passage transdermique**

Plusieurs facteurs pharmacologiques conditionnent la pénétration cutanée du médicament.

- **Nature de la molécule**

Pour qu'un médicament puisse être administré au moyen d'un dispositif transdermique classique, il doit être de faible poids moléculaire, c'est-à- dire inférieur à 100 000 daltons. Par ailleurs, son absorption à travers la couche cornée dépend de la nature amphiphile de la molécule qui, pour franchir ce film hydrolipidique, doit posséder à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe.

-

- **Mode d’application**

L’occlusion est le mode de référence. Mais la pénétration peut être accrue par des effets mécaniques (massage) ou par l’application sur une peau humide (bain, douche, sudation).

- **Site d’application**

D’une manière générale, les précautions d’emploi recommandent de placer ces dispositifs en zone glabre afin de favoriser une adhésion complète et durable. Cependant, les substances lipophiles pourraient être placées en zone pilleuse pour favoriser leur absorption par voie transfolliculaire.

A partir du réservoir ou de la matrice, le passage transdermique du médicament se déroule en quatre étapes successives :

- Etape 1 : l’adsorption

L’adsorption à la surface de la peau, qui dépend du coefficient de partage entre l’excipient de la molécule et la couche cornée.

- Etape 2 : la diffusion passive

La diffusion passive au travers de la couche cornée, de l’épiderme et du derme. Elle est en général transépidermique, mais certains médicaments lipophiles utilisent la voie transfolliculaire. La structure stratifiée de la couche cornée, qui se caractérise par l’alternance de lamelles lipidiques et de molécules d’eau, est une barrière partielle à la pénétration de molécules peu lipophiles. Ainsi, si la peau est altérée par l’environnement ou une dermatose, la pénétration transcutanée est facilitée.

- Etape 3 : la résorption

La résorption au niveau de la microcirculation sanguine et lymphatique du derme. On comprend ainsi que le débit de perfusion cutané influence de façon proportionnelle l’efficacité de la voie transdermique.

- Etape 4 : la diffusion

La diffusion dans les tissus sous-cutanés (hypoderme et muscle) [96].

Drogue	Catégorie	Promoteur chimique
Ethinylestradiol et médroxyprogesterone acétate	Hormones	Lauryl sulfate de sodium [97].
Ténoxicam	Anti-inflammatoires stéroïdiens	Polyéthylène glycol [98].
Anastrazole	Inhibiteurs de l'aromatase	Menthol [99].
Méloxicam	Anti-inflammatoires stéroïdiens	Polyoxyéthylne cetyl éther [100].

Tableau 7 : Exemples de médicaments utilisés dans les dispositifs transdermiques.

Les quelque 20 médicaments ayant l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) comme patches transdermiques ont tous des poids moléculaires inférieurs à 400 Da, sont relativement lipophiles et nécessitent de faibles doses [101]. Afin d'élargir l'éventail des ces médicaments administrables par les dispositifs transdermiques, ces derniers ont récemment été associés avec d'autre technique de promotion de la pénétration cutanée comme :

Les formulations super-chargées, les mélanges eutectiques, qui peuvent être chargées dans le réservoir (ou matrice) du dispositif transdermique.

Les microaiguilles, la sonophorèse et l'ionophorèse, seront utilisés en tant que prétraitement de la peau, permettant de la perméabiliser, par la suite le dispositif transdermique sera appliqué sur la peau.

Drogue	Catégorie	Techniques	Observations
Calcitonine	Polypeptides	Microaiguilles avec dispositif transdermique.	Livraison sans douleur [102].
Kétoprofene	Anti-inflammatoire stéroïdien	Sonophorèse avec dispositif transdermique.	Effet promoteur de la pénétration [72].
Phényléphrine	Vasoconstricteur	Microaiguilles avec dispositif transdermique.	Livraison au site spécifique [103].
Vaccin	Antituberculeux	Microaiguilles avec dispositif transdermique.	Procure l'immunité [104].
Terbinafine	Antifongique	Ionophorèse avec dispositif transdermique.	Concentration plasmatique élevée [105].

Tableau 8 : techniques combinées avec les dispositifs transdermiques.

2-5- Mélanges eutectiques

On parle de mélanges eutectiques lorsque les médicaments solides transformés en un état huileux très concentré à température ambiante présentent une perméabilité accrue à travers la peau à cause de leur activité thermodynamique élevée dans le véhicule.

Ces systèmes sont intéressants car ils ont deux mécanismes par lesquels la perméation cutanée d'un médicament actif à travers la peau peut être renforcée. Le premier est la formation d'un mélange à faible point de fusion avec le médicament ce qui améliore sa répartition à travers la peau, en effet le point de fusion d'un médicament est inversement proportionnel à sa lipophilie et sa solubilité dans les lipides cutanés. En conséquence, l'abaissement du point de fusion conduit à l'augmentation de la perméation transdermique.

Deuxièmement, il y a la perturbation directe de la structure de la peau ce qui améliore encore la perméation de drogue [6, 83].

2-6- Formulations Super-chargées

Une perspective fiable pour améliorer la perméation des médicaments à travers la peau est en augmentant la concentration du médicament dissous ce qui n'endommage aucunement l'intégrité de la couche cornée. Il existe une relation entre la teneur en médicament et la perméabilité des médicaments qui aboutit finalement à une augmentation du flux de médicament avec l'augmentation de l'activité thermodynamique de drogue.

Ces formulations super-chargées sont utilisées avec succès dans les dispositifs transdermiques. En effet lorsque la quantité de médicament dissous dans la matrice dépasse son équilibre de solubilité, il atteint un état de sursaturation, permettant l'amélioration significative de la biodisponibilité [6].

2-7- Microémulsions

Les microémulsions sont des mélanges isotropes clairs, stables constitué d'huile, d'eau, et d'un agent tensioactif, souvent en combinaison avec un co-tensioactif.

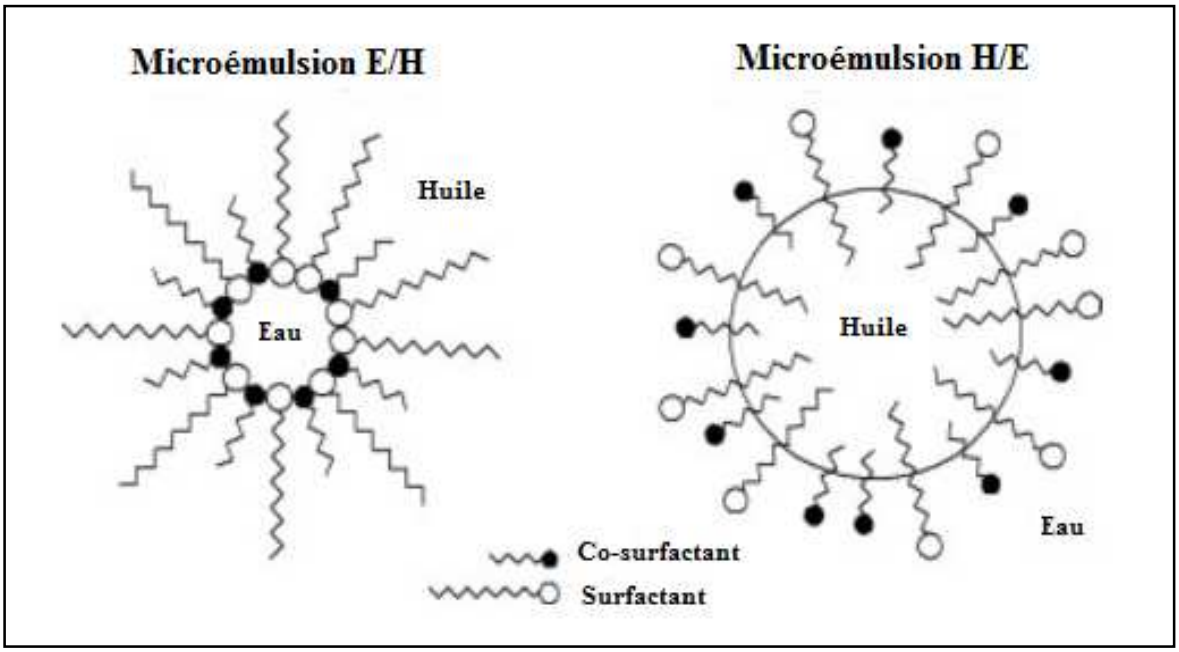


Figure 55 : Microémulsions E/H et H/E [106].

La phase huileuse est généralement représentée par des acides gras tels que d'acide oléique ou des esters tels que le myristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, le triacétate de glycérine ou de terpènes tels que le limonène ou triglycérides à chaîne moyenne.

La phase de tensioactif est généralement représentée par des lipides naturels tels que la phosphatidylcholine, dioleylphosphatidyl éthanolamine et distéaroylphosphatidylcholine, ainsi que d'autres tensioactifs tels que le Tween 20, le Tween 80, Span 20 et Azone.

Les co-tensioactifs couramment utilisés dans les microémulsions comprennent des alcools à longue chaîne tels l'octanol, le décanol et le dodécanol.

Chacun des ces composants individuels de la microémulsion peut être capable de promouvoir la délivrance transdermique d'un médicament, mais leur présence en combinaison conduit à un effet promoteur synergique augmentant considérablement le flux transdermique de la molécule de médicament [83].

Ces microémulsions sont faciles et peu coûteuses à formuler, et présentent une stabilité thermodynamique élevée leurs conférant une stabilité à long terme, et permettent d'améliorer la solubilisation des médicaments.

En effet, l'application des microémulsions par voie cutanée est devenue de plus en plus en vogue en raison de leurs potentiel de solubilisation élevé pour les médicaments aussi bien hydrophiles qu'hydrophobes ; leurs potentiels de protection contre la dégradation, l'hydrolyse ou l'oxydation des médicaments contenus dans la microémulsion ; leurs potentiels de fournir une libération prolongée du médicament (en dépit de sa toxicité potentielle), et en prévenir les irritations [6, 107].

A titre d'exemple, la capsaïcine présentant une variété d'effets pharmacologiques sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et nerveux, a été utilisée dans des microémulsions contenant les tensioactifs : Tween 80 et Span 80 permettant ainsi de solubiliser et délivrer la capsaïcine par voie transdermique [108].

Des microémulsions de naproxène 10% ont été étudiées en tant que systèmes de délivrance de médicaments transdermiques. Les taux de pénétration de naproxène à partir de microémulsions se sont avérés plus élevés que ceux des formulations de gel disponibles dans le commerce [109].

2-8- Complexes d'inclusion

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques capables de former des complexes d'inclusion non covalents avec une grande variété de principes actifs. Cette capacité leur confère de nombreuses propriétés dont celle de solubiliser les actifs en phase aqueuse.

Les complexes d'inclusion constituent de véritables « cages » moléculaires structurées qui encapsulent une molécule médicamenteuse active dans leur cœur. Ces complexes d'inclusion de cyclodextrines améliorent la stabilité du médicament en empêchant sa dégradation, son oxydation ou son hydrolyse et améliorent sa solubilité.

Les cyclodextrines influencent l'absorption percutanée essentiellement par deux mécanismes. D'une part par la solubilisation du médicament augmentant ainsi son accessibilité au site d'absorption, et d'autre part par une interaction avec les lipides présents dans la couche cornée.

Ainsi, il stabilise la substance active et réduit également l'irritation qui peut être due à la drogue [83, 6].

Une étude à démontré que, la 6-di-O-méthyl-cyclodextrine (β-DM-Cyd) présente le potentiel d'inclure célocoxib dans sa structure tant à l'état solide, qu'en solution, ce qui augmente considérablement sa solubilité dans l'eau et le taux de dissolution [110].

2-9- Les hydrogels

L'hydrogel est un réseau tridimensionnel de polymères hydrophiles dans lequel une grande quantité d'eau est présente. En général, la quantité d'eau est comprise entre 20% et 95% du poids total. La principale caractéristique de l'hydrogel est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter en l'absence d'eau.

Cette propriété est conditionnée par la nature des chaînes de polymère et par leur densité d'enchevêtrement. Dépendant des interactions mises en jeu, les hydrogels peuvent être soit chimiques soit physiques.

L'encapsulation de molécules actives hydrophiles se réalise simplement par mélange de ces molécules avec les monomères, suivi d'une polymérisation, ou bien par gonflement du gel dans un milieu aqueux contenant les substances à encapsuler. Les principes actifs peuvent ensuite être relarguées en milieu biologique par diffusion (suivant la loi de Fick), par dissolution de l'hydrogel, par différences de forces osmotiques ou encore par échange d'ions [111].

III- Nouvelles techniques combinatoires [6]

Un groupe multidisciplinaire de scientifiques de diverses disciplines : sciences pharmaceutiques, physique, chimie, biologie et médecine ont collectivement travaillé sur plusieurs combinaisons de techniques, en vue d'établir un effet synergique conduisant à un effet promoteur sur la perméabilité cutanée supérieur a celui des techniques isolées.

Les techniques combinatoires portent sur : promoteurs chimiques-iontophorèse ; promoteurs chimiques-électroporation ; promoteurs chimiques-ultrasons ; ionophorèse-ultrasons ; ionophorèse-électroporation ; électroporation-ultrasons, et ondes de pression –promoteurs chimiques (Tableau 9).

Ces méthodes ont donné des résultats prometteurs pour un grand nombre de médicaments, y compris des macromolécules telles que l'insuline et les vaccins.

Technique combinatoire	**Promoteur**	**Substance active**	**Observations**
Microaiguilles et ionophorèse	-	Insuline	Amélioration de la compliance du patient [112].
Promoteur chimique et ultrasons	Lauryl sulfate de sodium	Nanoparticules	Effet promoteur de la pénétration [113, 114].
Microaiguilles et ultrasons	-	Sérum albumine bovin	Augmentation des taux de livraison [115].
Microaiguilles et	-	Docetaxel	Augmentation du

liposomes			flux d’absorption [116].
Microaiguilles et électroporation	-	Méthotrexate	Livraison sans douleur [117].
Iontophorèse et promoteurs d’absorption	Ethanol Propylène glycol	Métopimazine	Augmentation du flux d’absorption, avec réduction de la dermo-toxicité [118].

Tableau 9 : techniques combinatoires.

Pour surmonter les problèmes liés à la voie d'administration orale, les systèmes d'administration transdermique de médicaments sont utilisés comme une voie alternative en s’intéressant en particulier à l'amélioration de la souplesse de dosage et l’observance du patient.

Ces développements utilisés seuls peuvent ne pas être suffisant, mais une approche synergique de ces techniques joue un rôle essentiel.

Ces systèmes permettent de contourner de nombreux problèmes comme une faible biodisponibilité orale, des effets secondaires associés à un pic élevé ou une mauvaise observance en raison d’une fréquence d’administration élevée. Beaucoup de recherches sont toujours en cours de développement et la mise à niveau des thérapeutiques transdermiques dans des catégories telles que, la maladie de Parkinson [6].

IV- Perspective d’avenir : immunisation transcutanée

La vaccination conventionnelle effectuée principalement par injection, présente plusieurs problèmes inhérents: la douleur, le besoin de personnel qualifié, de maladies ou blessures liées à l’usage des aiguilles.

En plus, la couverture vaccinale contre l'infection est faible (notamment dans les pays en sous développement) en raison de l'échec dans le suivi ainsi que d'un manque de personnel médical qualifié et des installations. La réutilisation des aiguilles provoque la mort d'au moins 1,3 millions de personnes par an à cause de l'hépatite B et le sida.

Ainsi, le développement de méthodes de vaccination « faciles à utiliser», peu onéreuses et peu invasives par rapport aux injections conventionnelles sont requises.

Dans ce cadre, la peau est une voie intéressante pour la vaccination en raison du nombre élevé de cellules présentatrices d'antigènes (APC) situées dans ce tissu. Les APC, en particulier les cellules dendritiques (DC), sont en mesure de prendre un antigène, le présenter aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques, et de stimuler une réponse immunitaire.

La peau contient deux populations de cellules dendritiques, les cellules de Langerhans (CL) dans l'épiderme et les cellules dendritiques (DC) dans le derme. Les cellules de Langerhans sont agencés en un réseau dense dans l'épiderme et sont abondantes dans les tissus périfolliculaires [1, 3, 119].

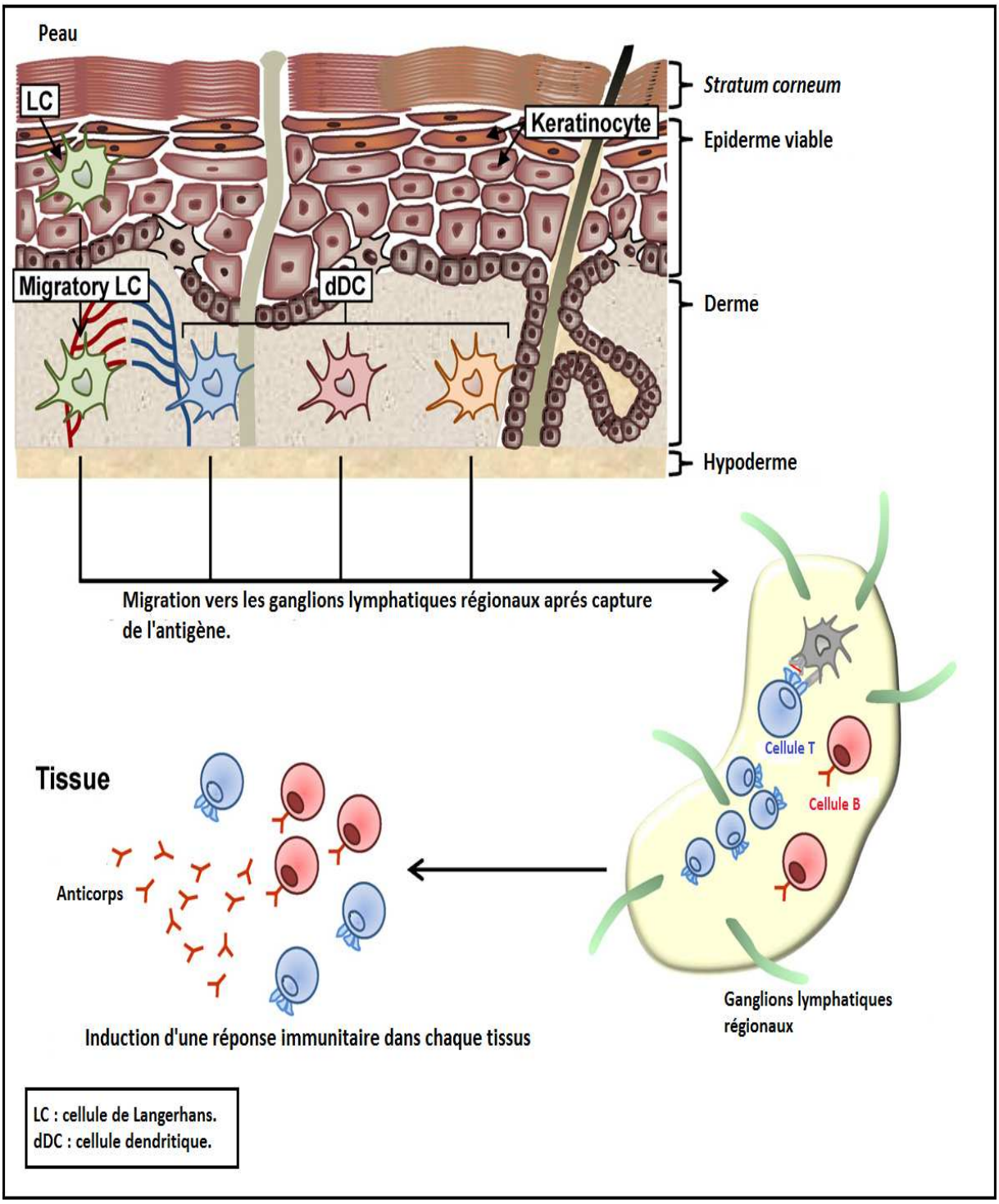


Figure 56 : Système immunitaire de la peau et mécanisme d'induction de réponse immunitaire.

La peau est riche en diverses cellules immunocompétentes telles que les cellules de Langerhans, les kératinocytes, et plusieurs cellules dendritiques [119].

Les cellules de Langerhans, les kératinocytes, et les cellules dendritiques captent l'antigène externe, migrent dans les ganglions lymphatiques régionaux, présentent l'antigène aux lymphocytes T et activent, les cellules T et les cellules B Ag-spécifique. Les cellules T activées et les cellules B migrent à chaque tissu et induisent des réponses immunitaires Ag-spécifiques.

Toutefois, un antigène d'application topique, comme avec n'importe quel autre molécule ou vecteur, doit traverser la couche cornée pour atteindre les couches profondes de la peau où il est repris par les cellules du système immunitaire. Différentes approches pour surmonter la barrière du SC ont été élaborées et des études, précliniques, et cliniques sur la base de ces approches ont été menées.

Dispositif	**Antigène**	**Phase Clinique**	**Résultats**
Patch transdermique	Enterotoxine thermolabile	**II**	Technique de vaccination sure. Induction d'anticorps anti-Enterotoxine. 75% de protection contre Diarrhée à E.coli [120].
Microaiguilles creuses	Vaccin inactive d'Influenza	**I**	Réaction locale bénigne et transitoire. Induction de réponse immunitaire [121].

Tableau 10 : Exemples d'études cliniques basées sur des nouvelles approches d'immunisation transcutanée [119].

Techniques	Exemples d'études
Électroporation	Zhao et al ont rapporté que l'immunisation transcutanée par le peptide SL8 dérivé de l'ovalbumine (OVA) médiée par électroporation, pourrait induire des réponses des lymphocytes T spécifiques de l'OVA équivalentes à celles induites par injection intradermique [122].
Ionophorèse	Cette technique a été appliquée dans les domaines de l'administration transdermique de médicaments et a été démontré par plusieurs groupes pour favoriser la pénétration des peptides ou des protéines comme l'insuline, la calcitonine, ou toxine botulique à travers le *SC* [123].
Sonophorèse	Dahlan et al. ont montré que l'immunisation transcutanée avec la toxine tétanique en utilisant des ultrasons basse fréquence, induit la production d'immunoglobulines IgG et des anticorps neutralisants [124, 125].
Injecteurs jet	Simon et al. fait état d'une étude clinique de l'immunogénicité du vaccin antigrippal trivalent inactivé administré par le Lectra Jet M3 ® RA jet injector, qui a été autorisé à la vente et utiliser par la Food and Drug Administration en 2009 [126].
Patch transdermiques	Des patchs à hydrogels en vue d'une immunisation transcutanée sont effectivement utilisés chez l'homme [58–62] et sont capables d'induire des réponses immunitaires efficaces contre le tétanos et la diphtérie

	après l'application en l'absence de tout traitement dans des modèles animaux [127].
Microaiguilles	Un dispositif à microaiguilles (MicroHyala®; MH) comme dispositif d'immunisation transcutanée a été fabriqué en utilisant les technologies micromoulage avec hyaluronate de sodium biocompatible comme matériau de base et cette approche démontré des effets de vaccination efficaces comparables à celles des systèmes classiques d'injection [128, 129].
Nanoparticules	Restent prometteurs dans le développement de la vaccination cutanée en raison de leur capacité à protéger l'antigène de la dégradation enzymatique dans les tissus, et leur capacité de pénétrer par les follicules pileux où il y a une forte densité de cellules immunocompétentes procurant ainsi des réponses immunitaires renforcées [130].
Systèmes vésiculaires	Des vésicules à base de lipides comme les liposomes, niosomes, transferosomes, ou ont des structures similaires à celles des membranes biologiques et facilitent ainsi la pénétration de la peau [131].

Tableau 11 : Différentes techniques de vaccination transcutanée.

L'utilisation pratique de ces nouvelles méthodes de vaccination transcutanée, dans un proche avenir contribuerait à une contre-mesure globale contre les maladies infectieuses dont bénéficieraient notamment les pays dont les taux de vaccination sont faibles.

Résumé

Titre : Voie cutanée et stratégies de promotion de la pénétration cutanée.

Auteur : KHALEQ AYOUB

Mots clés : Voie cutanée, *Stratum corneum*, Promoteurs de pénétration, immunisation transcutanée.

L'application d'un produit sur la peau est appelée "application topique". La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments.

La voie cutanée bénéficie de la grande surface cutanée disponible, fournit plus de confort au patient et permet d'éviter la douleur, et les infections possibles en relation avec le site d'injection, en outre elle permet d'augmenter la biodisponibilité des médicaments et d'éviter plusieurs effets secondaires rencontrés lors des administrations orales, en évitant l'effet de premier passage hépatique et en bénéficiant de la faible dégradation enzymatique.

En revanche l'importance de la fonction barrière de la peau et notamment de sa couche la plus externe, le *stratum corneum* fait du passage transcutanée un véritable challenge, challenge relevé par :

- La connaissance approfondie de la structure de la peau et de ses éléments constitutifs.
- L'évaluation de la pénétration cutanée par les différentes méthodes (*in vivo* et *in vitro*).
- La large gamme de stratégies et modes d'administration actuellement proposée (techniques actives et techniques passives).
- Les nouvelles perspectives.

Abstract

Title: Dermal voice and strategies to promote skin penetration.

Author: KHALEQ AYOUB.

Keywords: dermal voice, *Stratum corneum*, Penetration enhancers, transcutaneous immunization.

The application of a product to the skin is called "topical application". The skin may be the target of the active ingredients in itself or it can be considered as a systemic route of drug administration.

Dermal voice benefits from large skin surface available, provides more comfort for the patient and avoids pain, and possible infection, in relation to the injection site, also it increases the bioavailability of drugs and avoids many side effects encountered during oral administration, avoiding the hepatic first pass and enjoying the low enzymatic degradation.

However the importance of the skin barrier function and especially its outermost layer, the *stratum corneum*, makes dermal delivery a real challenge, challenge raised by:

- Thorough knowledge of the structure of the skin and its constituves elements.
- The evaluation of skin penetration by various methods (*in vivo* and *in vitro*).
- The wide range of strategies and modes of administration currently proposed: active techniques, and passive techniques.
- New perspectives.

ملخص

العنوان: الجلد واستراتيجيات لتعزيز اختراق الجلد.

الكاتب: خالق أيوب

كلمات البحث: عن طريق الجلد، الطبقة القرنية، مروجي الاختراق، والتمنيع عبر الجلد.

يسمى تطبيق منتوج ما على الجلد "التطبيق الموضعي". وقد يكون الجلد هدفا للمكونات النشطة في حد ذاته أو يمكن اعتباره مسارا نظاميا للدواء.

فوائد الجلد من سطح الجلد كثيرة، حيث يوفر المزيد من الراحة للمريض ويجنب الألم، والعدوى المحتملة، وكذلك فيما يتعلق بموقع الحقن، كما أنه يزيد من التوافر البيولوجي للأدوية و تجنب العديد من الآثار الجانبية التي قد تنتج أثناء تناول الأدوية عن طريق الفم.

ومع ذلك فإن أهمية حاجز الجلد بما في ذلك وظيفة الطبقة الخارجية، الطبقة القرنية هو مرور عبر الجلد تحديا، يتجلى في :

- معرفة متعمقة لهيكل الجلد ومكوناته.
- تقييم اختراق الجلد عن طريق أساليب مختلفة (في الجسم الحي أو في المختبر).
- مجموعة واسعة من استراتيجيات وأساليب التسليم المقترحة حاليا (تقنيات التقنية الايجابي والسلبي).
- آفاق جديدة.

Bibliographie

1. **Marie-Alexandrine Bolzinger, Stéphanie Briançon, Jocelyne Pelletier, Yves Chevalier.**
Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane.
Current Opinion in Colloid & Interface Science 17 (**2012**) 156–165.

2. **Owen G. Jepps, Yuri Dancik, Yuri G. Anissimov, Michael S. Roberts.**
Modeling the human skin barrier — Towards a better understanding of dermal absorption.
Advanced Drug Delivery Reviews (**2012**).

3. **Elsa E. Kis, Gerhard Winter, Julia Myschik.**
Devices for intradermal vaccination.
Vaccine 30 (**2012**) 523– 538.

4. **Koen van der Maaden, Wim Jiskoot, Joke Bouwstra.**
Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery.
Journal of Controlled Release 161 (**2012**) 645–655.

5. **Serge Mignani, Saïd El Kazzouli, Mosto Bousmina, Jean-Pierre Majoral.**
Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview.
Advanced Drug Delivery Reviews (**2013**).

6. **Amit Alexander et al.**
Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery.
Journal of Controlled Release 164 (**2012**) 26–40.

7. **Gopinathan K. Menon, Gary W. Cleary, Majella E. Lane.**
The structure and function of the stratum corneum.
International Journal of Pharmaceutics 435 (**2012**) 3– 9.

8. **Adone Baroni et al.**
Structure and function of the epidermis related to barrier properties.
Clinics in Dermatology (**2012**) 30, 257–262.

9. **Leonard M. Milstone.**
Epidermal desquamation.
Journal of Dermatological Science (**2004**) 36, 131—140.

10. **Simon M.**
La dermatite atopique est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique ?
Revue française d'allergologie (**2013**).

11. **B. Dréno.**
Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes.
Annales de dermatologie (**2009**) 136, *supplément 6*, S247-S251.

12. **Yuri Dancik, Matthew A. Miller, Joanna Jaworska, Gerald B. Kasting.**
Design and performance of a spreadsheet-based model for estimating bioavailability of chemicals from dermal exposure.
Advanced Drug Delivery Reviews (**2012**).

13. **Gary P. Moss, Simon C. Wilkinson, Yi Sun.**
Mathematical modelling of percutaneous absorption.
Current Opinion in Colloid & Interface Science 17 (**2012**) 166–172.

14. **Dominik Selzer et al.**
Finite and infinite dosing: Difficulties in measurements, evaluations and predictions.
Advanced Drug Delivery Reviews 65 (**2013**) 278–294.

15. **F. Bonté.**
Skin moisturization mechanisms: New data.
Annales Pharmaceutiques Françaises (**2011**) 69, 135—141.

16. **Rebecca Notman, Jamshed Anwar.**
Breaching the skin barrier — Insights from molecular simulation of model membranes.
Advanced Drug Delivery Reviews (**2012**).

17. **J. van Smeden et al.**
LC/MS analysis of stratum corneum lipids: ceramide profiling and discovery.
J. Lipid Res. 52 (**2011**) 1211–1221.

18. **Tarl W. Prow et al.**
Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery.
Advanced Drug Delivery Reviews 63 (**2011**) 470–491.

19. **Berthaud F, Boncheva M.**
Correlation between the properties of the lipid matrix and the degrees of integrity and cohesion in healthy human stratum corneum. A correlation between TransEpidermal Water Loss and amount of orthorhombic phase in the SC was established.
Exp Dermatol **2010** ; 20:255–62.

20. **Hanna Wosicka, Krzysztof Cal.**
Targeting to the hair follicles: Current status and potential.
Journal of Dermatological Science 57 (**2010**) 83–89.

21. **Carl Simonsson et al.**
The pilosebaceous unit—a phthalate-induced pathway to skin sensitization.
Toxicology and Applied Pharmacology 264 (**2012**) 114–120.

22. **De Benedetto A, Kubo A, Beck LA.**
Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization.
J Invest Dermatol **2012** ;132:949–63.

23. **Yuri G. Anissimov et al.**
Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes.
Advanced Drug Delivery Reviews (**2012**).

24. **C. LAFFORGUE (1), J.-P. MARTY.**
Absorption percutanée.
Ann Dermatol Venereol **2007**;134:2S18-3.

25. **Lane, M.E.**
Skin penetration enhancers.
International Journal of Pharmaceutics (**2013**).

26. **H.F. Frasch, A.M. Barbero, J.M. Hettick, J.M. Nitsche.**
Tissue binding affects the kinetics of theophylline diffusion through the stratum corneum barrier layer of skin.
J. Pharm. Sci. 100 (**2011**) 2989–2995.

27. **S. Hansen, D. Selzer, U.F. Schaefer, G.B. Kasting.**
An extended database of keratin binding.
J. Pharm. Sci. 100 (**2011**) 1712–1726.

28. **Y.G. Anissimov, M.S. Roberts.**
Diffusion modeling of percutaneous absorption kinetics: 4. Effects of a slow equilibration process within stratum corneum on absorption and desorption kinetics.
J. Pharm. Sci. 98 (**2009**) 772–781.

29. **Menon, G. K. , Cleary, G. W., Lane, M. E.**
The structure and function of the stratum corneum.
Int J Pharm. 435: 3-9. **2012**.

30. **Lane, M. E.**
The transdermal delivery of fentanyl.
Eur. J. Pharm. Biopharm. **2013.**

31. **Arne Naegel, Michael Heisig, Gabriel Wittum.**
Detailed modeling of skin penetration—An overview.
Advanced Drug Delivery Reviews 65 (**2013**) 191–207.

32. **Y.G. Anissimov, M.S. Roberts.**
Modelling dermal drug distribution after topical application in human.
Pharm. Res. 28 (**2011**) 2119–2129.

33. **Y. Dancik, Y.G. Anissimov, O.G. Jepps, M.S. Roberts.**
Convective transport of highly plasma protein bound drugs facilitates direct penetration into deep tissues after topical application.
Br. J. Clin. Pharmacol. 73 (**2012**) 564–578.

34. **Y. Dancik, O.G. Jepps, M.S. Roberts.**
Physiologically based pharmacokinetics and pharmacodynamics of skin, in: M.S. Roberts, K.A. Walters (Eds.), Dermal Absorption and Toxicity Assessment.
Informa Health care, New York, **2008**, pp. 179–207.

35. **Y.-T. Wu, Y.G. Anissimov, M.S. Roberts.**
Introduction to dermatokinetics, in: N.Murthy (Ed.), Dermatokinetics of Therapeutic Agents, *CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton,* **2011.**

36. **Y. Dancik, C.A. Thorling, G. Krishnan, M.S. Roberts.**
Cutaneous metabolism and active transport in transdermal drug delivery, in: M.-R. N. (Ed.), *Toxicology of the Skin, Taylor & Francis, Boca Raton,* **2010**, pp. 69–82.

37. **Liu X, Testa B, Fahr A.**
Lipophilicity and its relationship with passive drug permeation.
Pharm Res **2011**;28:962–77.

38. **Y.B. Choy, M.R. Prausnitz.**
The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal, *Pharm. Res. 28* (**2011**) 943–948.

39. **Trauer S, Lademann J, Knorr F, Richter H, Liebsch M, Rozycki C, et al.**
Development of an in vitro modified skin absorption test for the investigation of the follicular penetration pathway of caffeine.
Skin Pharmacol Physiol **2010**;23:320–7.

40. **Trauer S, Patzelt A, Otberg N, Knorr F, Rozycki C, Balizs G, et al.**
Permeation of topically applied caffeine through human skin—a comparison of in vivo and in vitro data.
Br J Clin Pharmacol **2009**;68:181–6.A large contribution to skin penetration by the follicular pathway (50%) was demonstrated for caffeine which is considered to be the standard model hydrophilic drug for skin absorption experiments.

41. **Blume-Peytavi U, Vogt A.**
Human hair follicle: reservoir function and selective targeting.

Br J Dermatol **2011**;165:13–7 (Suppl).

42. **Patzelt A, Richter H, Knorr F, Schäfer U, Lehr CM, Dähne L, et al.**
Selective follicular targeting by modification of the particle sizes.
J Control Release **2011**;150:45–8.

43. **J. Lademann, H. Richter, S. Schanzer, F. Knorr, M. Meinke, W. Sterry, A. Patzelt**
Penetration and storage of particles in human skin: Perspectives and safety aspects.
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 77 (**2011**) 465–468.

44. **J.E. Grice, S. Ciotti, N. Weiner, P. Lockwood, S.E. Cross, M.S. Roberts.**
Relative uptake of minoxidil into appendages and stratum corneum and permeation through human skin in vitro.
J. Pharm. Sci. 99 (**2010**) 712–718.

45. **Razvigor Darlenski, MD, Joachim W. Fluhr, MD.**
Influence of skin type, race, sex, and anatomic location on epidermal barrier function.
Clinics in Dermatology (**2012**) 30, 269–273.

46. **Daniela Karadzovska, James D. Brooks, Nancy A. Monteiro-Riviere, Jim E. Riviere.**
Predicting skin permeability from complex vehicles.
Advanced Drug Delivery Reviews 65 (**2013**) 265–277.

47. **Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al.**
Functional skin adaptation in infancy—almost complete but not fully competent.
Exp Dermatol **2010**;19:483-92.

48. **Dorosz Philip et al**.
Guide pratique des médicaments **2011**. Page 622.

49. **D.G. Wood, M.B. Brown, S.A. Jones.**
Understanding heat facilitated drug transport across human epidermis.
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 (**2012**) 642–649.

50. **Marie Lodén, MSc Pharm.**
Effect of moisturizers on epidermal barrier function.
Clinics in Dermatology (**2012**) 30, 286–296.

51. **Daniela Karadzovska, James D. Brooks, Jim E. Riviere.**
Experimental factors affecting in vitro absorption of six model compounds across porcine skin.
Toxicology in Vitro 26 (**2012**) 1191–1198.

52. **Nina Østergaard Knudsen et al.**
Calcipotriol delivery into the skin with PEGylated liposomes.
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 (**2012**) 532–539.

53. **Adrian C. Williams, Brian W. Barry.**
Penetration enhancers.
Advanced Drug Delivery Reviews 64 (**2012**) 128–137.

54. **N. ZERROUK (1), P. ARNAUD (2).**
Formes pharmaceutiques topiques.
Ann Dermatol Venereol **2007**;134:2S24-6.

55. **F. ESNAULT (1), J.-P. ETCHEGARAY (1), C. MALLARD (1).**
Pharmacopées et préparations pour application cutanée.
Ann Dermatol Venereol **2007**;134:2S40-5.

56. **Christopher J. Mugglestonea, Segundo Marizb, Majella E. Lane.**
The development and registration of topical pharmaceuticals.
International Journal of Pharmaceutics 435 (**2012**) 22– 26.

57. **OECD (2004b)**. Test Guideline 428: Skin Absorption: *in vitro* Method.
Paris, *Organisation for Economic Co-operation and Development.*

58. **OECD (2010).** Test Guideline 417: Toxicokinetics.
Paris, *Organisation for Economic Co-operation and Development.* Adopted 22 July 2010.

59. **Z. Davison, R. Nicholson, J.Y. Maillard, S. Denyer, C. Heard.**
Control of microbial contamination of Franz diffusion cell receptor phase in the development of transcutaneous breast cancer therapeutics.
Lett. Appl. Microbiol. 49 (**2009**) 456–460.

60. **H.F. Frasch, G.S. Dotson, A.M. Barbero.**
In vitro human epidermal penetration of 1-bromopropane.
J. Toxicol. Environ. Health A 74 (**2011**) 1249–1260.

61. **S. Grégoire, C. Ribaud, F. Benech, J.R. Meunier, A. Garrigues-Mazert, R.H. Guy.**
Prediction of chemical absorption into and through the skin from cosmetic and dermatological formulations.
Br. J. Dermatol. 160 (**2009**) 80–91.

62. **OECD (2004a)**. Test Guideline 427: Skin Absorption: *in vivo* Method.
Paris, *Organisation for Economic Co-operation and Development.*

63. **European Food Safety Authority** (EFSA).
EFSA Journal **2012**;10(4):2665.

64. **T. Hahn, S. Hansen, D. Neumann, K.H. Kostka, C.M. Lehr, L. Muys, U.F. Schaefer.**
Infrared densitometry: a fast and non-destructive method for exact stratum corneum depth calculation for in vitro tape-stripping.
Skin Pharmacol. Physiol. 23 (**2010**) 183–192.

65. **Bahman Sotoodian et al.**
Noninvasive test methods for epidermal barrier function.
Clinics in Dermatology (**2012**) 30, 301–310.

66. **Manfred Bodenlenz et al.**
Dermal PK/PD of a lipophilic topical drug in psoriatic patients by continuous intradermal membrane-free sampling.
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 (**2012**) 635–641.

67. **Samir Mitragotri.**
Devices for overcoming biological barriers: The use of physical forces to disrupt the barriers.
Advanced Drug Delivery Reviews (**2012**).

68. **Yeu-Chun Kim et al.**
Microneedles for drug and vaccine delivery.
Advanced Drug Delivery Reviews 64 (**2012**) 1547–1568.

69. **Gregor Cevc, Ulrich Vierl.**
Nanotechnology and the transdermal route : A state of the art review and critical appraisal.
Journal of Controlled Release 141 (**2010**) 277–299.

70. **Anushree Herwadkar, Ajay K. Banga.**
Peptide and protein transdermal drug Delivery.
Drug discovery today : technologies. Vol, 9, No 2 **2012.**

71. **B.E. Polat, D. Hart, R. Langer, D. Blankschtein.**
Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends.
J. Control. Release 152 (**2011**) 330–348.

72. **A. Herwadkar, V. Sachdeva, L.F. Taylor, H. Silver, A.K. Banga.**
Low frequency sonophoresis mediated transdermal and intradermal delivery of ketoprofen.
Int. J. Pharm. 423 (**2012**) 289–296.

73. **Edward A. Shipton.**
Advances in delivery systems and routes for local anaesthetics.
Trends in Anaesthesia and Critical Care 2 (**2012**) 228-233.

74. **S.F. Medeiros, A.M. Santos, H. Fessi, A. Elaissari.**
Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications.
Int. J. Pharm. 403 (**2011**) 139–161.

75. **Michinaka Y, Mitragotri S.**
Delivery of polymeric particles into skin using needle-free liquid jet injectors.
J Control Release **2011**;153(3):249–54.

76. **Anubhav Arora, Mark R. Prausnitz, Samir Mitragotri.**
Micro-scale devices for transdermal drug delivery.
International Journal of Pharmaceutics 364 (**2008**) 227–236.

77. **J. Gupta, H.S. Gill, S.N. Andrews, M.R. Prausnitz.**
Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects.
J. Control. Release 154 (**2011**) 148–155.

78. **J. Gupta, et al.**
Rapid local anesthesia in humans using minimally invasive microneedles.
Clin. J. Pain 28 (2) (**2012**) 129–135.

79. **J. Gupta, E.I. Felner, M.R. Prausnitz.**
Rapid pharmacokinetics of intradermal insulin administered using microneedles in type 1 diabetes subjects.
Diabetes Technol. Ther. 13 (4) (**2011**) 451–456.

80. **S. Saraf, S. Paliwal, S. Saraf.**
Drug delivery microneedles: from micromachining to transdermal.
Int. J. Cur. Biomed. Phar. Res. 1 (**2011**) 80–87.

81. **Lane, M. E., Santos, P., Watkinson, A. C., Hadgraft, J.**
Passive skin permeation enhancement. In: Topical and Transdermal drug delivery.
Principles and Practice. (H.A.E. Benson, A.C. Watkinson) Eds.Wiley, **2012**, pp. 23-42.

82. **Santos, P., Watkinson, A. C., Hadgraft, J. , Lane, M. E.**
Influence of penetration enhancer on drug permeation from volatile formulations.
Int. J. Pharm. 439: 260-8 **2012**.

83. **Pankaj Karande, Samir Mitragotri.**
Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals.
Biochimica et Biophysica Acta 1788 (**2009**) 2362–2373.

84. **Gannu P.Kumar, Pogaku Rajeshwarrao.**
Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery—an overview.
Acta Pharmaceutica Sinica B **2011**; 1(4):208–219.

85. **A. Azeem, et al.**
Nonionic surfactant vesicles as a carrier for transdermal delivery of frusemide.
J. Dispers. Sci. Technol. 29 (5) (**2008**) 723–730.

86. **Srikanth K et al.**
Niosomes: a prominent tool for transdermal drug delivery.
Res J Pharm Bio Chem Sci **2010**;1:308–16.

87. **Mayank Gangwar et al.**
Recent advances in various emerging vescicular systems: An overview.
Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine (**2012**) S1176-S1188.

88. **Y.F. Rao, et al.**
In vitro percutaneous permeation and skin accumulation of finasteride using vesicular ethosomal carriers.
AAPS Pharm sci tech 9 (3) (**2008**) 860–865.

89. **R.G.S. Maheshwari, et al.**
Ethosomes and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of clotrimazole: a comparative assessment.
Saudi Pharm. J. 20 (**2012**) 161–170.

90. **Kulkarni PR et al.**
Transferosomes : an emerging tool for transdermal drug delivery.
Int J Pharm Sci and Res **2011**. 2(4) : 735-741.

91. **Javad Safari *, Zohre Zarnegar.**
Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review.
Journal of Saudi Chemical Society (**2013**).

92. **M. Sun, A. Fan, Z. Wang, Y. Zhao.**
Dendrimer-mediated drug delivery to the skin.
Soft Matter 8 (**2012**) 4301–4305.

93. **W.H. Hörl.**
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the kidney.
Pharmaceuticals 3 (**2010**) 2291–2321.

94. **A.I. Shembale, D.K. Borole, R.T. Lohiya.**
Useful permeation enhancers for transdermal drug delivery: a review.
Int. J. Pharm. Res. Dev. 2 (**2012**) 1–6.

95. **A. Gentile, D. Tran-Van et al.**
Gestion des thérapeutiques transdermiques en anesthésie.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (**2009**) 311–320.

96. **T.K.G. Ajay Behra, D. Krishna Tripathi, Ajazuddin, A. Alexander.**
An exhaustive review on recent advancement in pharmaceutical bioadhesive used for systemic drug delivery through oral mucosa for achieving maximum pharmacological response and effect.
Int. J. Pharmacol. 8 (**2012**) 283–305.

97. **S.S. Agrawal, J.K. Pruthi.**
Development and evaluation of matrix type transdermal patch of ethinylestradiol and medroxyprogesterone acetate for anti-implantation activity in female Wistar rats.
Contraception 84 (**2011**) 533–538.

98. **D.I. Nesseem, S.F. Eid, S.S. El-Houseny.**
Development of novel transdermal self-adhesive films for tenoxicam, an anti-inflammatory drug.
Life Sci. 89 (**2011**) 430–438.

99. **H. Xi, Y. Yang et al.**
Transdermal patches for site-specific delivery of anastrozole: in vitro and local tissue disposition evaluation.
Int. J. Pharm. 391 (**2010**) 73–78.

100. **Y.-C.Ah, J.-K. Choi, Y.-K. Choi,H.-M. Ki, J.-H. Bae.**
A novel transdermal patch incorporating meloxicam: in vitro and in vivo characterization.
Int. J. Pharm. 385 (**2010**) 12–19.

101. **Y.B. Choy, M.R. Prausnitz.**
The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal.
Pharm. Res. 28 (**2011**) 943–948.

102. **C. Tas, S. Mansoor, et al.**
Delivery of salmon calcitonin using a microneedle patch.
Int. J. Pharm. 423 (**2012**) 257–263.

103. **C. Baek, M. Han, J. Min, M.R. Prausnitz, J.H. Park.**
Local transdermal delivery of phenylephrine to the anal sphinctermuscle using microneedles,
J. Control. Release 154 (**2011**) 138–147.

104. **Y. Hiraishi, S. Nandakumar et al.**
Bacillus Calmette-Guérin vaccination using a microneedle patch.
Vaccine 29 (**2011**) 2626–2636.

105. **V. Sachdeva, H.D. Kim, P.M. Friden, A.K. Banga.**
Iontophoresis mediated in vivo intradermal delivery of terbinafine hydrochloride.
Int. J. Pharm. 393 (**2010**) 112–118.

106. **Monzer Fanun.**
Microemulsions as delivery systems.
Current Opinion in Colloid & Interface Science 17 (**2012**) 306–313.

107. **Reinhard H.H. Neubert.**
Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery.
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 77 (**2011**) 1–2.

108. **Tavano L, Alfano P,Muzzalupo R, De Cindio B.**
Niosomes vs microemulsions: new carriers for topical delivery of capsaicin.
Colloids Surf B Bio interfaces **2011**;87:333–9.

109. **Üstündağ Okur N, Apaydin S, Karabay Yavaşo lu NU, Yavaşo lu A, Karasulu HY.**
Evaluation of skin permeation and anti-inflammatory and analgesic effects of new naproxen microemulsion formulations.
Int J Pharm **2011**;416:136–44.

110. **C.A. Ventura, S. Tommasini et al.**
Influence of modified cyclodextrins on solubility and percutaneous absorption of celecoxib through human skin.
Int. J. Pharm. 314 (**2006**) 37–45.

111. **Tapan Kumar Giri et al.**
Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications.
Acta Pharmaceutica Sinica B **2012**; 2(5):439–449.

112. **G. Qin, Y. Gao, Y. Wu, S. Zhang, Y. Qiu, F. Li, B. Xu.**
Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management.
Nanomedicine 8 (**2012**) 221–227.

113. **R.F. Lopez, J.E. Seto, D. Blankschtein, R. Langer.**
Enhancing the transdermal delivery of rigid nanoparticles using the simultaneous application of ultrasound and sodium lauryl sulfate.
Biomaterials 32 (**2011**) 933–941.

114. **J.E. Seto, B.E. Polat, R.F. Lopez, D. Blankschtein, R. Langer.**
Effects of ultrasound and sodium lauryl sulfate on the transdermal delivery of hydrophilic permeants: comparative in vitro studies with full-thickness and split-thickness pig and human skin.
J. Control. Release 145 (**2010**) 26–32.

115. **B. Chen, J. Wei, C. Iliescu.**
Sonophoretic enhanced microneedles array (SEMA)— Improving the efficiency of transdermal drug delivery, Sens.
Actuators, B 145 (**2010**) 54–60.

116. **Y. Qiu, Y. Gao, K. Hu, F. Li.**
Enhancement of skin permeation of docetaxel: a novel approach combining microneedle and elastic liposomes.
J. Control. Release 129 (**2008**) 144–150.

117. **T.-W. Wong, C.-H. Chen, C.-C. Huang, C.-D. Lin, S.-W. Hui.**
Painless électroporation with a new needle-free microelectrode array to enhance transdermal drug delivery.
J. Control. Release 110 (**2006**) 557–565.

118. **F. Bounoure, M. Lahiani Skiba, M. Besnard, P. Arnaud, E. Mallet,M. Skiba.**
Effect of iontophoresis and penetration enhancers on transdermal absorption of metopimazine.
J. Dermatol. Sci. 52 (**2008**) 170–177.

119. **Kazuhiko Matsuo et al.**
Frontiers of transcutaneous vaccination systems: Novel technologies and devices for vaccine delivery.
Vaccine (**2013**).

120. **Frech SA, Dupont HL, Bourgeois AL, McKenzie R, Belkind-Gerson J, et al.**
Use of a patch containing heat-labile toxin from Escherichia coli against travellers'diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial.
Lancet **2008**;371:2019–25.

121. **Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F, Van der Wielen M, et al.**
Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults.
Vaccine **2009**;27:454–9.

122. **Zhao YL, Murthy SN, Manjili MH, Guan LJ, Sen A, Hui SW.**
Induction of cytotoxic T-lymphocytes by electroporation-enhanced needle-free skin immunization.
Vaccine **2006**; 24:1282–90.

123. **Davarian S, Kalantari KK, Rezasoltani A, Rahimi A.**
Effect and persistency of botulinum toxin iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis.
Australas J Dermatol **2008**;49:75–9.

124. **Dahlan A, Alpar HO, Stickings P, Sesardic D, Murdan S.**
Transcutaneous immunisation assisted by low-frequency ultrasound.
Int J Pharm **2009**; 368:123–8.

125. **Dahlan A, Alpar HO, Murdan S.**
An investigation into the combination of low frequency ultrasound and liposomes on skin permeability.
Int J Pharm **2009** ;379:139–42.

126. **Simon JK, Carter M, Pasetti MF, Sztein MB, Kotloff KL, Weniger BG, et al.**
Safety, tolerability, and immunogenicity of inactivated trivalent seasonal influenza vaccine administered with a needle-free disposable-syringe jet injector.
Vaccine **2011**;29:9544–50.

127. **Matsuo K, Ishii Y, Quan YS, Kamiyama F, Mukai Y, Yoshioka Y, et al.**
Transcutaneous vaccination using a hydrogel patch induces effective immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in hairless rat.
J Control Release **2011**;149:15–20.

128. **Matsuo K, Yokota Y, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Mukai Y, et al.**
Low invasive and effective transcutaneous immunization system using a novel dissolving microneedle array for soluble and particulate antigens.
J Control Release **2012**;161:10–7.

129. **Hiraishi Y, Nakagawa T, Quan YS, Kamiyama F, Hirobe S, Okada N, et al.**
Performance and characteristics evaluation of a sodium hyaluronate-based microneedle patch for a transcutaneous drug delivery system.
Int J Pharm **2013**; 441:570–9.

130. **Hansen S, Lehr CM.**
Nanoparticles for transcutaneous vaccination.
Microb Biotechnol **2012**; 5:156–67.

131. **Li N, Peng LH, Chen X, Nakagawa S, Gao JQ.**
Effective transcutaneous immunization by antigen-loaded flexible liposome in vivo.
Int J Nanomedicine **2011**; 6:3241–50.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaisse en restant fidèle à leur renseignement.*

- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*

- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
— الرباط —
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أحلف بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي -
كلية الطب والصيدلة - الرباط -

سنـة : 2013 **أطروحة رقم: 60**

الجلد واستراتيجيات تعزيز اختراق الجلد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد: خالق أيوب

المزداد في : 03 مارس 1985 بالدار البيضاء

لنـيـل شهادة الدكتوراه فـي الصيدلة

الكلمات الأساسية : عن طريق الجلد، الطبقة القرنية، مروجي الاختراق، والتمنيع عبر الجلد .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد : ميمون زهدي أستاذ في علم الاحياء الدقيقة	**رئيس**
السيد : عبد القادر لعتيريس أستاذ في الصيدلة الغالينية	**مشرف**
السيد : محمد بوي أستاذ مبرز في الأمراض الجلدية	**أعضاء**
السيد : أحمد بنانة أستاذ مبرز في التسيير الصيدلي والاعلاميات	