UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2003 N°

Thèse

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Séverine LIGNON

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2003

SYSTEMES TRANSDERMIQUES ET PATCHS COSMETIQUES : LE POINT EN 2003

Président : Madame Françoise PEIGNE, Maître de conférences en cosmétologie

Membres du jury : Madame Laurence COIFFARD, Maître de conférences en cosmétologie
Madame Anne LEDRU, pharmacien d'officine à Couëron

B.U. SANTE
NANTES

M

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PARTIE I :
GENERALITES CONCERNANT LA PEAU

I. L'EPIDERME

I.1) LES CELLULES DE L'EPIDERME

I.1.1) Les kératinocytes
I.1.2) Les mélanocytes
I.1.3) Les cellules de Langerhans
I.1.4) Les cellules de Merkel

I.2) LES DIFFERENTES COUCHES DE L'EPIDERME

I.2.1) La couche basale ou *Stratum germinativum*
I.2.2) La couche épineuse ou *Stratum spinosum*
I.2.3) La couche granuleuse ou *Stratum granulosum*
I.2.4) La couche claire ou *Stratum lucidum*
I.2.5) La couche cornée ou *Stratum corneum*

I.3) CONCLUSION

II. LE DERME

II.1) LA COUCHE PAPILLAIRE

II.2) LA COUCHE RETICULAIRE

II.3) VASCULARISATION ET INNERVATION DE LA PEAU

II.3.1) La vascularisation
II.3.2) L'innervation

II.4) CONCLUSION

III. L'HYPODERME OU TISSU SOUS-CUTANE

IV. LES ANNEXES CUTANEES

IV.1) LES POILS

IV.1.1) Structure du poil
IV.1.2) Distribution et croissance des poils
IV.1.3) Couleur des poils
IV.1.4) Fonction du poil

IV.2) LES GLANDES

IV.2.1) Les glandes sébacées
IV.2.2) Les glandes sudoripares

IV.2.2.1) Les glandes sudoripares eccrines
IV.2.2.2) Les glandes sudoripares apocrines

IV.3 LES ONGLES

PARTIE II : NOTION SUR L'ABSORPTION PERCUTANEE

I.DEFINITION

I.1) LA PHASE DE PENETRATION

I.2) LA PHASE DE RESORPTION

II. LES VOIES DE PENETRATION

II.1) LA VOIE TRANSEPIDERMIQUE

II.1.1) Cas des espaces intercellulaires
II.1.2) Cas des couches cellulaires

II.2) LA VOIE TRANSANNEXIELLE

II.2.1) Cas des glandes sudorales

II.2.2) Cas de l'appareil pilo-sébacé

II.3) CONCLUSION

III. LES FACTEURS INFLUENCANTS LA PENETRATION TRANSCUTANEE

III.1) LES FACTEURS INTRINSEQUES

III.1.1) L'état de la peau
III.1.2) L'âge du patient
III.1.3) L'espèce et le sexe
III.1.4) Le taux d'hydratation de la peau et sa température
III.1.5) Le site anatomique visé
III.1.6) Le métabolisme cutané

III.2 LES FACTEURS EXTRINSEQUES

III.2.1) Délipidation, occlusion, massage

III.2.1.1) Conséquence du lavage de la peau
III.2.1.2) Effet de l'occlusion
III.2.1.3) Influence du massage

III.2.2) Rôle des excipients

III.2.3) Influence des propriétés physico-chimiques du principe actif

III.2.3.1) Solubilité et granulométrie
III.2.3.2) Coefficient de partage véhicule/lipides cutanés
III.2.3.3) Concentration du principe actif
III.2.3.4) Rôle du pKa du principe actif
III.2.3.5) Influence du poids moléculaire

IV. LES MECANISMES ET LES LOIS CINETIQUES DE L'ABSORPTION PERCUTANEE

IV.1) LES MECANISMES

IV.1.1) La filtration passive
IV.1.2) La diffusion passive
IV.1.3) Le transport actif

IV.2) LES LOIS CINETIQUES DE L'ABSORPTION PERCUTANEE

IV.2.1) La première loi de Fick

IV.2.2) Modélisation des études in vitro et ex vivo

IV.2.2.1) Les conditions « sink »
IV.2.2.2) Notion de temps de latence

IV.2.3) Conclusion

PARTIE III : LES SYSTEMES TRANSDERMIQUES OU PATCHS

I. GENERALITE SUR LES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.1) DEFINITION

I.2) COMPOSITION

I.2.1) Description du dispositif
I.2.1.1) Le support externe ou feuille protectrice externe
I.2.1.2) Le film protecteur ou feuille protectrice interne
I.2.1.3) La couche adhésive

I.2.2) La préparation proprement dite

I.2.2.1) Les principes actifs

I.2.2.2) Les adjuvants
I.2.2.2.1) Définition d'un promoteur d'absorption
I.2.2.2.2) Mécanismes d'action des promoteurs
I.2.2.2.3) le promoteur idéal
I.2.2.2.4) Classification des promoteurs de pénétration
I.2.2.2.4.1) Les solvants organiques
I.2.2.2.4.2) Les tensioactifs
I.2.2.2.4.3) Les esters d'acides gras
I.2.2.2.4.4) Dérivés de la pyrrolidone
I.2.2.2.4.5) L'azone® (1-dodécylazacycloheptane-2-one)
I.2.2.2.4.6) Conclusion

B.U. SANTE NANTES

I.3) LES DIFFERENTS TYPES DE SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.3.1) Le système réservoir
I.3.2) Le système matriciel
I.3.3) Le système à micro-réservoirs : MMD (Microrealed Drug Delivery)

I.4) FONCTIONNEMENT DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.4.1) Mode de fonctionnement des systèmes réservoirs

I.4.1.1) Cas où le principe actif est dispersé dans le réservoir
I.4.1.2) Cas où le principe actif est dissous dans le réservoir

I.4.2) Mode de fonctionnement des systèmes matriciels

I.4.2.1) Cas où le principe actif est dissous dans la matrice polymère
I.4.2.2) Cas où le principe actif est dispersé dans la matrice polymère
I.4.2.3) Conclusion

I.4.3) Mode de fonctionnement des systèmes à micro-réservoirs

I.5) BIODISPONIBILITE DES PRINCIPES ACTIFS PRESENTER SOUS FORME DE SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.5.1) Les paramètres limitants

I.5.2) Modélisation pharmacocinétique

I.5.3) Exploitation des paramètres pharmacocinétiques

I.5.3.1) Diffusion du principe actif à travers le véhicule

I.5.3.2) Distribution du principe actif entre le véhicule et la couche cornée

I.5.3.3) Diffusion du principe actif à travers la couche cornée et l'épiderme vivant

I.5.3.4) Partage entre le *Stratum corneum* et l'épiderme vivant

I.5.3.5) Calcul la concentration plasmatique *C*

I.5.4) Exemples d'applications

I.5.5) Conclusion

I.6) AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.6.1) Les avantages
I.6.2) Les inconvénients

I.7) LES ESSAIS DES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES

I 7.1) Uniformité de teneur
I 7.2) Essai de dissolution

II. EXEMPLES DE PATCHS

II.1) EXEMPLES DE PATCHS MEDICAMENTEUX

II.1.1) Le patch médicamenteux contenant du fentanyl

II.1.1.1) Le principe actif

II.1.1.1.1) Caractéristiques du fentanyl
II.1.1.1.2) Données pharmacocinétiques

II.1.1.2) Description du patch

II.1.1.3) Indications et contre-indications

II.1.2) Le patch médicamenteux contenant de la lidocaïne et de la prilocaïne

II.1.2.1) Composition

II.1.2.1.1) La crème Emla® 5%
II.1.2.1.1.1) Les principes actifs
II.1.2.1.1.2) Les excipients

II.1.2.1.2) Emlapatch® 5%

II.1.2.2) Données pharmacocinétiques

II.1.2.3) Conclusion

II.1.3) Le patch médicamenteux contenant de la scopolamine

II.1.3.1) Caractéristique du principe actif : la scopolamine

II.1.3.2) Le patch Scopoderm®
II.1.3.2.1) Galénique de Scopoderm®
II.1.3.2.2) Pharmacocinétique de Scopoderm®
II.1.3.2.3) Modalités d'application

II.1.4) Les patchs médicamenteux contenant de la trinitrine

II.1.4.1) Le principe actif : trinitrine ou nitroglycérine

II.1.4.1.1) Caractéristiques de la trinitrine

II.1.4.1.2) La trinitrine et les systèmes transdermiques
II.1.4.1.2.1) Absorption percutanée de la trinitrine via des patchs
II.1.4.1.2.2) Reproductibilité
II.1.4.1.2.3) Retrait du dispositif transdermique

II.1.4.2) Les différents systèmes transdermiques contenant de la trinitrine

II.1.4.2.1) Le système réservoir : Nitriderm®

II.1.4.2.2) Exemples de systèmes matriciels

II.1.4.2.2.1) Système matriciel multicouche : Cordipatch®
II.1.4.2.2.2) Systèmes matriciels adhésifs: Diafusor®, Discotrine® et Trinipatch®
II.1.4.2.2.2.1) Diafusor®
II.1.4.2.2.2.2) Trinipatch®

II.1.5) Les patchs médicamenteux contenant de l'estradiol

II.1.5.1) Le principe actif : l'estradiol

II.1.5.1.1) Caractéristique du principe actif

II.1.5.1.2) L'estradiol et les systèmes transdermiques

II.1.5.1.2.1) Pharmacocinétique
II.1.5.1.2.2) Les différents protocoles appliqués lors du traitement hormonal substitutif

II.1.5.2) Les différents systèmes transdermiques contenant de l'estradiol

II.1.5.2.1) Le système réservoir : Estraderm®
II.1.5.2.2) Exemples de systèmes matriciels adhésifs
II.1.5.2.2.1) Oesclim®
II.1.5.2.2.2) Climara®

II.1.5.2.3) Le système transdermique estroprogestatif : Femseptcombi®

II.1.5.3) Indications, contre-indications

II.1.5.4) Conclusion

II.1.6) Les patchs médicamenteux contenant de la nicotine

II.1.6.1) Le principe actif : la nicotine

II.1.6.1.1) Caractéristiques du principe actif
II.1.6.1.2) La nicotine et les patchs : pharmacocinétique

II.1.6.2) Les systèmes transdermiques contenant de la nicotine

II.1.6.2.1) Les systèmes transdermiques de 24 heures
II.1.6.2.1.1) Nicotinell TTS®
II.1.6.2.1.2) Niquitin®

II.1.6.2.2) Le système de 16 heures : Nicorette®

II.1.6.3) Indications, effets indésirables et précautions d'emploi

II.1.6.4) Conclusion

II.2) EXEMPLES DE PATCHS COSMETIQUES

II.2.1) Les patchs pour peaux à problèmes
II.2.2) Les patchs contours des yeux et les patchs anti-vieillissement
II.2.3) La nouvelle galénique : le gel qui forme un « patch »
II.2.4) Conclusion

CONCLUSION

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'une des fonctions essentielles de la peau est celle de barrière à la pénétration des agents chimiques extérieurs et à la fuite de liquides biologiques. Bien que très performante, cette barrière n'est pas totalement efficace, comme l'attestent les cas d'intoxications par voie transcutanée (mercure, insecticides...) et la possibilité, connue de longue date, d'applications thérapeutiques par cette même voie.

Cette possibilité s'est développée depuis quelques années par la mise au point de dispositifs transdermiques ou patchs qui présentent de nombreux avantages par rapport aux modes d'administration de médicaments par voie orale ou parentérale, mais qui ne sont pas adaptables à toutes les molécules.

PARTIE I : GENERALITES CONCERNANT LA PEAU

La peau est un organe de revêtement complexe (23). Elle recouvre entièrement le corps. Si l'on considère la surface qu'elle occupe, c'est l'un des organes les plus importants de l'organisme humain. Chez un adulte moyen, la superficie de la peau varie entre 1,5 et 2 m² et elle pèse environ 4 kg (52,74). La peau est à la fois souple et résistante, elle est capable de subir de constantes attaques par des agents du milieu extérieur. Elle est constituée par trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1).

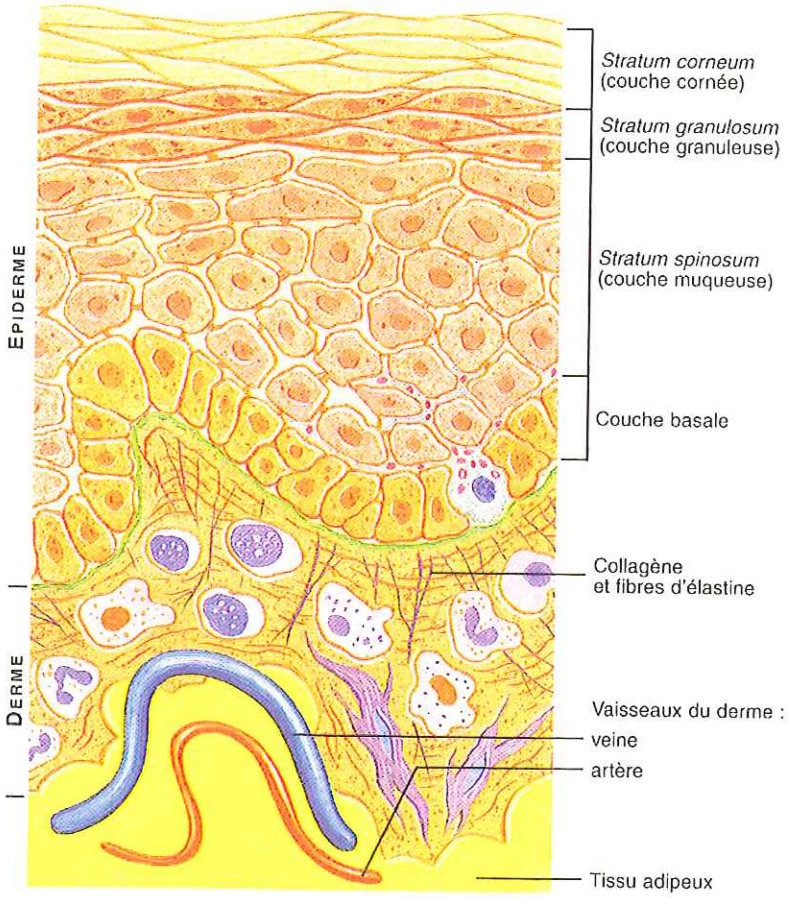

Figure 1 : Les différentes couches de la peau (33)

Sa structure varie selon sa localisation du fait de fonctions spécifiques. La peau possède six fonctions importantes : protection, thermorégulation, sensation cutanée, synthèse de vitamine D, excrétion et absorption et enfin un rôle dans l'immunité (59,74,75).

I. L'EPIDERME

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, en contact avec l'environnement extérieur. C'est un épithélium pavimenteux, stratifié, kératinisé et squameux (59). Il est composé de quatre types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (Figures2). Quatre ou cinq strates distinctes sont superposées selon le type de peau (fine ou épaisse) (52). Dans les régions les plus exposées à la friction, comme la paume des mains et la plante des pieds, l'épiderme comprend cinq strates. Dans les autres parties du corps, il n'en compte que quatre (74). On trouve, en allant de l'intérieur vers l'extérieur, la couche germinative ou *Stratum germinativum*, la couche épineuse ou *Stratum spinosum*, la couche granuleuse ou *Stratum granulosum*, la couche claire ou *Stratum lucidum* et la couche cornée ou *Stratum corneum* (52)(Figure 3). L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ou lymphatique mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses sensitives : les terminaisons nerveuses libres et les complexes de Merkel (59).

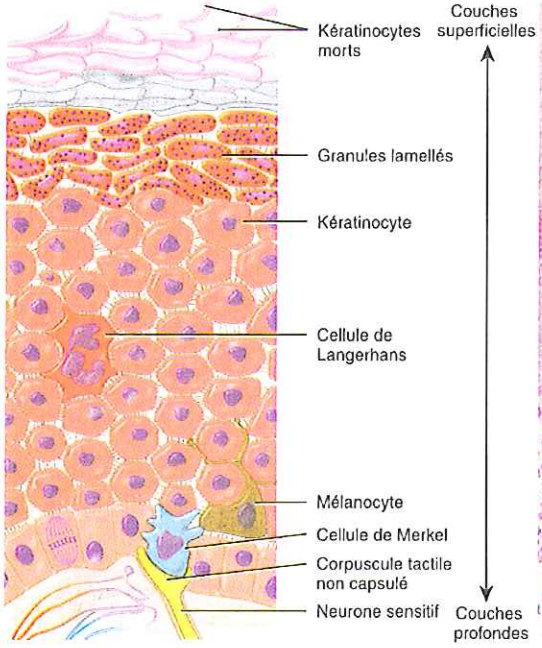

Figure 2 : Les populations cellulaires de l'épiderme (75)

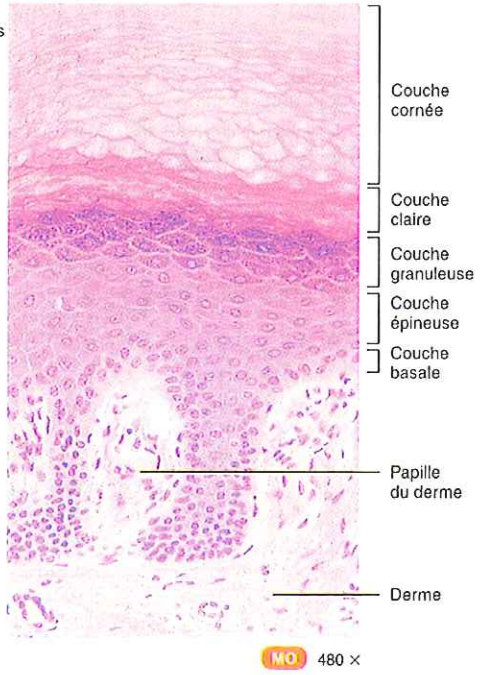

Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme (75)

I.1) LES CELLULES DE L'EPIDERME

I.1.1) Les kératinocytes

Ce sont les cellules que l'on retrouve en plus grand nombre dans l'épiderme (environ 90% des cellules de cette couche) (Figure 4).

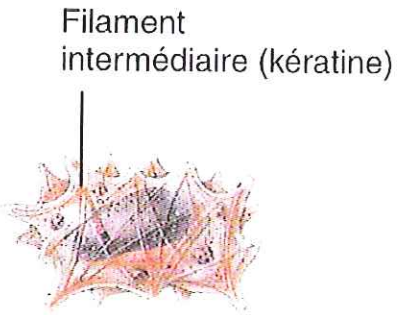

Figure 4 : Schéma d'un kératinocyte (75)

Ces cellules dérivent de l'ectoderme (33,52). La fonction des kératinocytes est de produire la kératine, scléroprotéine fibreuse, résistante, qui confère à l'épiderme son rôle de protection et lui permet de sécréter les grains d'Odland qui libèrent une substance imperméabilisante (52,74,75). La kératine est riche en ponts disulfures (41). La kératinisation, qui correspond à l'évolution histologique de ces cellules de la profondeur vers la surface, détermine les différentes couches de l'épiderme (72).

I.1.2) Les mélanocytes

Les mélanocytes qui dérivent des crêtes neuronales sont, en nombre, la deuxième population cellulaire de l'épiderme. Ils sont dispersés entre les kératinocytes de la couche la plus profonde de l'épiderme : la couche germinative (33). Ce sont des cellules étoilées, faiblement colorées présentant de gros noyaux ovoïdes et un cytoplasme abondant qui émet de nombreux prolongements longs et fins qui s'insinuent et communiquent avec les kératinocytes (Figure 5).

Figure 5 : Schéma d'un mélanocyte (75)

La fonction des mélanocytes est de produire la mélanine au niveau d'organites spécialisés, les prémélanosomes et les mélanosomes. La mélanine est un pigment protecteur responsable en grande partie de la coloration de la peau et de l'atténuation des lésions tissulaires potentielles liées aux rayonnements ultra-violets. Cette synthèse se fait à partir de la tyrosine, par une cascade de réactions d'oxydation et de polymérisation. La mélanine se lie à des protéines pour constituer les complexes actifs mélanoprotéiques qui migrent dans les expansions cytoplasmiques et sont transférés dans le cytoplasme des kératinocytes de la couche basale et de la couche épineuse. Ces complexes s'accumulent autour du noyau des kératinocytes et protègent ainsi l'ADN nucléaire des effets nocifs des radiations ultra-violettes du soleil en absorbant ces rayonnements (52,72,75). Ainsi, la mélanine joue un rôle vital de protection (74). Le nombre de mélanocytes est relativement constant d'un individu à l'autre. Ce qui varie est la quantité de mélanine synthétisée. Ceci explique les différences de coloration d'un groupe ethnique à un autre et d'un individu à un autre (52,59).

I.1.3) Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont élaborées par la moelle osseuse rouge, puis migrent vers l'épiderme, où elles constituent une faible proportion des cellules (75). Elles se situent dans toutes les couches de l'épiderme mais sont plus facilement visibles dans la couche épineuse. Elles possèdent un noyau ovoïde pâle entouré d'un cytoplasme clair émettant des expansions : on dit que ce sont des cellules dendritiques (Figure 6).

Figure 6 : Schéma d'une cellule de Langherans (75)

Dans le cytoplasme, se trouvent des structures caractéristiques des cellules de Langerhans, les granules de Birbeck (72). Les cellules de Langerhans sont considérées comme des macrophages intraépidermiques. Elles participent à l'immunité en contribuant à l'activation des cellules de notre système immunitaire (52). Elles reconnaissent les antigènes qu'elles présentent ensuite au niveau des ganglions lymphatiques (33). Nous pouvons dire que ces cellules protègent notre organisme des microbes qui envahissent la peau. Lors d'une réaction inflammatoire cutanée leur nombre et leurs dendrites augmentent considérablement (72,75).

I.1.4) Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont des cellules peu abondantes et sont originaires des crêtes neurales (33,72). Ce sont des cellules hémisphériques qui se trouvent dans la couche basale de l'épiderme. Les cellules de Merkel sont des récepteurs sensoriels de l'épiderme (Figure 7).

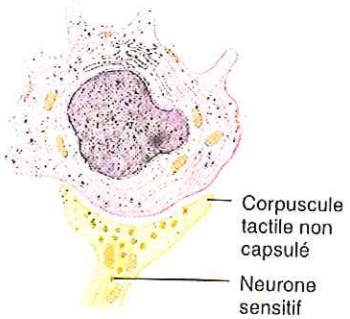

Figure 7 : Schéma d'une cellule de Merkel (75)

Chaque cellule fait synapse au niveau de sa base avec une terminaison nerveuse sensitive en forme de disque appelée corpuscule tactile non capsulé ou disque de Merkel (52). Les cellules de Merkel et les corpuscules tactiles non capsulés interviennent dans les sensations tactiles (75).

I.2) LES DIFFERENTES COUCHES DE L'EPIDERME

I.2.1) La couche basale ou *Stratum germinativum*

La couche basale est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle comprend une rangée unique de kératinocytes prismatiques ou cuboïdes. Ce sont des cellules souches qui se divisent constamment par mitose. A mesure qu'elles se multiplient, elles migrent vers la surface et s'intègrent aux couches moins profondes (52,74). Les kératinocytes du *Stratum germinativum* possèdent de gros noyaux ovales ou ronds. Leur cytoplasme basophile comprend de nombreux organites : ribosomes, appareil de Golgi, mitochondries et réticulum endoplasmique rugeux qui témoignent de l'activité intense de multiplication de ces cellules (72). Il est à noter que ces cellules contiennent de nombreux grains de mélanine, ce qui permet à l'épiderme d'assurer son rôle de protection vis-à-vis des ultra-violets (59). Le cytosquelette de ces cellules comprend des filaments intermédiaires de kératine qui s'ancrent à des desmosomes qui relient solidement les cellules de la couche basale entre elles et aux cellules de la couche supérieure. Les filaments de kératine s'unissent également à des hémidesmosomes qui lient les kératinocytes à la membrane basale ondulée située entre l'épiderme et le derme. La kératine protège les couches sous-jacentes contre les lésions.

Les mélanocytes, les cellules de Merkel et les cellules de Langerhans sont disséminés parmi les kératinocytes de la couche germinative (75).

On peut dire que le *Stratum germinativum* est responsable du renouvellement des kératinocytes (72).

I.2.2) La couche épineuse ou *Stratum spinosum*

La couche épineuse comprend cinq à six rangées superposées de cellules. Ces cellules sont des kératinocytes polyédriques qui s'agencent étroitement les uns avec les autres. Ils possèdent un noyau arrondi et un cytoplasme moins basophile que celui des cellules basales, mais ils disposent des mêmes organites (72,74,75). De la profondeur à la surface de

cette strate, les cellules s'aplatissent peu à peu. Certains de ces kératinocytes ont gardé leur fonction de division mitotique (75). Ces cellules sont caractérisées par de petites projections de la surface cellulaire se terminant par un desmosome. Cette structure fait penser à des épines d'où le nom de cellules épineuses. Ce sont, en fait, des ponts intercellulaires reliant très solidement les cellules entre elles. Au niveau de ces ponts, les filaments de kératine, très résistants, sont nombreux et s'attachent aux desmosomes. Cet agencement confère à la peau sa résistance et en même temps sa souplesse.

Des expansions cytoplasmiques de mélanocytes, ainsi que des cellules de Langerhans sont éparpillées entre les kératinocytes épineux (72,75).

I.2.3) La couche granuleuse ou *Stratum granulosum*

La couche granuleuse est constituée de trois à cinq rangées de kératinocytes aplatis en voie d'apoptose. Leurs noyaux et leurs organites commencent à dégénérer et les filaments intermédiaires deviennent de plus en plus apparents. A mesure que les noyaux se dégradent, les cellules ne sont plus capables d'effectuer les réactions métaboliques vitales et elles meurent (74).

Les cellules renferment des grains basophiles ovalaires ou arrondis, appelés grains de kératohyaline, composés d'une matière protéique, la profillagrine, riche en acides aminés soufrés. Elles possèdent, également, de petits kératinosomes arrondis ou lamellaires, les grains d'Odland. Dans les couches les plus superficielles du *Stratum granulosum,* les noyaux ainsi que les organites sont pratiquement inexistants et les grains de kératohyaline s'associent avec les filaments intermédiaires pour former la kératine. Les grains d'Odland produisent un complexe glycophospholipidique hydrophobe sécrété dans l'espace intercellulaire. Cette sécrétion est un revêtement imperméable qui limite la déperdition d'eau et fait obstacle aux substances étrangères. De plus, elle joue un rôle important de cohésion entre les cellules, un rôle de « ciment lipidique» (41,52,72,75).

Les membranes plasmiques qui entourent les cellules commencent à s'épaissir car les protéines adhèrent à sa face interne et les lipides extracellulaires libérés par les grains d'Odland tapissent sa face externe. Ce phénomène explique la solidité de la peau (52).

En conclusion, nous dirons que les cellules du *Stratum granulosum* produisent la kératine et des substances lipidiques rendant la peau imperméable (72).

I.2.4) La couche claire ou *Stratum lucidum*

La couche claire comprend trois à cinq couches de cellules mortes, aplaties et transparentes aux contours mal définis. Cette couche occupe une place importante dans les zones de la peau épaisse mais elle est généralement absente quand la peau est fine (52,74). Les cellules contiennent des gouttelettes d'éléidine qui est formée à partir de la kératohyaline et finalement transformée en kératine (74).

I.2.5) La couche cornée ou *Stratum corneum*

La couche cornée est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est constituée de vingt à trente couches superposées de cellules mortes, aplaties et complètement remplies de fibrilles de kératine molle, empilées les unes sur les autres (74). Les membranes plasmiques de ces cellules appelées « cross-linked envelope » sont considérablement épaissies. Ces enveloppes constituées de protéines liées de façon covalente sont très résistantes aux agents réducteurs et aux détergents (52). Ces cellules appelées cornéocytes sont constamment éliminées (desquamation) du fait de l'usure de la surface soumise à des agressions diverses : frottements, lavage par l'eau et les détergents... De ce fait, elles sont remplacées en permanence (72).

La couche cornée se compose de 50% de protéines essentiellement intracellulaires (kératine, fillagrine, profillagrine), de 20% de lipides principalement extracellulaires (le « ciment » lipidique), de 23% de substances hydrosolubles à fort pouvoir osmotique qui constituent le NMF (Natural Moisturizing Factor) et de 10% d'eau qui donne une certaine souplesse à la peau (23,41).

Le *Stratum corneum* peut être considéré comme une structure amphiphile complexe à caractère lipophile dominant (79). C'est une barrière très efficace contre l'abrasion, la pénétration des microbes et d'un grand nombre de produits chimiques ainsi que vis-à-vis de la déperdition d'eau, ceci grâce à la kératine, au « ciment » lipidique intercellulaire et à l'épaississement des membranes plasmiques des cellules (52,74). Cependant, le *Stratum corneum* n'est pas totalement imperméable (23).

La couche cornée s'épaissit considérablement dans les régions cutanées soumises à d'importantes contraintes mécaniques, comme par exemple la paume des mains ou la plante des pieds (72).

I.3) CONCLUSION

La protection est la fonction principale de la peau (54). La peau recouvre le corps et constitue une barrière physique, chimique et biologique. Elle protège les tissus sous-jacents de l'abrasion grâce aux structures de jonction entre les kératinocytes. Elle évite l'invasion du corps par les microbes, ceci par sa structure, par des substances contenues dans le sébum qui détruisent les bactéries, par les cellules de Langerhans et les macrophages qui interviennent par la voie immunitaire. Elle empêche la déshydratation de l'organisme en ralentissant l'évaporation de l'eau du fait de sa structure lipidique de surface. Enfin, elle protège l'organisme des effets nocifs des rayonnements ultra-violets, ceci par la mélanine (74,75). Ceci revient à dire que l'épiderme est la principale structure protectrice du corps (52).

L'épiderme est le théâtre du phénomène de kératinisation. Au cours de ce processus, les cellules nouvellement formées produites par le *Stratum germinativum* sont repoussées vers les couches superficielles. A mesure que ces cellules s'approchent de la surface, le cytoplasme, le noyau et les autres organites sont remplacés par la kératine, et les cellules meurent. Puis, les cellules kératinisées desquament et elles sont immédiatement remplacées par les cellules sous-jacentes (74). Un cycle de kératinisation dure de trois à quatre semaines (52). Nous pouvons dire que par ce mécanisme, l'épiderme et en particulier le *Stratum corneum* ont un rôle important de barrière vis-à-vis de tous les éléments extérieurs et notamment vis-à-vis des principes actifs chimiques que l'on applique sur la peau. Il paraît donc logique de placer les principes actifs au niveau des zones de peau fine, ceci pour une meilleure pénétration (72). Il est à signaler, également que la couche cornée est capable de fixer de nombreuses molécules (rôle de réservoir). La couche cornée est la barrière la plus importante au passage des principes actifs à travers la peau. Mais cette fonction est doublée par une fonction de réservoir et ces deux fonctions sont en étroite relation (41,79).

II. LE DERME

Le derme, seconde couche de la peau, est un tissu conjonctif à la fois résistant et flexible (52). C'est un tissu de soutien fibro-élastique sur lequel repose l'épiderme. Il comprend deux couches : la couche papillaire et la couche réticulaire. Le derme comporte les annexes cutanées provenant de l'épiderme (comme nous le verrons plus loin), le réseau vasculaire, le réseau nerveux et le système lymphatique (72). Il est constitué de fibroblastes, de fibrocytes et de leurs produits de sécrétion (fibres de collagène, d'élastine et de réticuline) et d'une matrice gélatineuse riche en glycosaminoglycanes, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs, de terminaisons nerveuses

sensitives libres et corpusculaires et de rares macrophages, lymphocytes et mastocytes (52,59,75).

Il est très épais au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds et très mince au niveau des paupières, du pénis et du scrotum. Il est également plus épais sur la face dorsale du corps que sur la face ventrale, ainsi que sur la face latérale des membres par rapport à la face médiane (74).

Le derme est la seule couche de la peau qui soit vascularisée. Les nutriments diffusent à partir des capillaires du derme, par le liquide interstitiel, jusqu'aux cellules de l'épiderme. Ceci explique que les cellules épidermiques situées au-dessus de la couche granuleuse soient trop éloignées du derme pour recevoir des nutriments et donc qu'elles meurent (52).

II.1) LA COUCHE PAPILLAIRE

La couche papillaire, superficielle et proche de la jonction dermo-épidermique, représente environ un cinquième de l'épaisseur totale du derme (72,75). Elle est séparée de l'épiderme par une membrane basale. C'est une fine couche de tissu conjonctif lâche, plus pâle que le derme réticulaire, contenant moins de fibres de collagène et d'élastine mais plus riche en matrice extracellulaire. Les fibres sont fines et organisées de façon plus irrégulière, de nombreuses fibres étant perpendiculaires à la surface cutanée (72). Ces fibres entrelacées permettent le passage de nombreux petits vaisseaux sanguins de type capillaire et de fins rameaux et terminaisons nerveuses (52,72).

Sa surface est considérablement augmentée par de petites éminences en forme de mamelons, les papilles dermiques, qui donnent à la surface externe du derme un relief accidenté (52,75). Les papilles dermiques contiennent des anses ou boucles capillaires destinées à la nutrition des cellules épidermiques (33). Certaines abritent des terminaisons nerveuses libres, c'est-à-dire des dendrites récepteurs sensibles à la douleur, au froid, à la chaleur, aux chatouillements et à la démangeaison. D'autres renferment des corpuscules tactiles encapsulés ou corpuscules de Meissner, récepteurs du toucher (52,74,75).

Il existe un système de crêtes épidermiques qui s'intercale avec les papilles dermiques. En d'autres termes, l'épiderme et le derme s'interpénètrent (33). Selon les sites cutanés, les crêtes épidermiques sont plus ou moins importantes. Dans les régions protégées, où la peau est peu soumise à des forces de cisaillement (le tronc par exemple), les crêtes épidermiques sont peu visibles et la jonction dermo-épidermique semble aplatie. A l'inverse, dans les zones soumises à des forces de cisaillement importantes, (paume des mains et plante des pieds), les crêtes épidermiques sont très développées (72). Ceci se traduit par des crêtes et des sillons à la

surface de la peau, que l'on appelle plus couramment les empreintes digitales (52).

II.2) LA COUCHE RETICULAIRE

La couche réticulaire, partie la plus profonde du derme, forme l'essentiel de celui-ci (72). Elle en compose environ 80% et détermine, entre autres facteurs, l'épaisseur de la peau (52,74). Elle est formée de tissu conjonctif dense, irrégulier, typique. Sa matrice renferme des faisceaux de fibres de collagène denses enchevêtrées à la manière d'un réticule, d'où le nom de couche réticulaire. Elle contient également de fines fibres d'élastine, généralement parallèles à la surface cutanée, qui s'interposent entre les fibres de collagène (72,75). Les espaces entre les fibres sont occupés par une petite quantité de tissu adipeux, de follicules pileux, de nerfs, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de glandes sébacées et de canaux de glandes sudoripares (72,74).

La combinaison de fibres collagènes et élastiques dans la couche réticulaire confère à la peau sa résistance, son extensibilité (qui est la capacité à s'étirer) et son élasticité (qui est la capacité à reprendre sa forme initiale après un étirement). Les phénomènes d'extensibilité et d'élasticité sont facilement vérifiés chez la femme enceinte ou chez la personne obèse. Cependant, lors d'un étirement extrême, des déchirures du derme se produisent sous forme de cicatrices rougeâtres qui dans le temps deviennent blanc-argenté. Ce sont les vergetures (74,75). De plus, les fibres de collagène fixent l'eau et contribuent ainsi à l'hydratation de la peau (52).

II.3) VASCULARISATION ET INNERVATION DE LA PEAU

II.3.1) La vascularisation

Le réseau vasculaire sanguin de la peau est situé dans le derme et naît de vaisseaux plus volumineux situés dans la graisse sous-cutanée.

Les deux plexus principaux sont situés dans le derme réticulaire : un plexus vasculaire profond près de la jonction avec l'hypoderme et un plexus vasculaire superficiel près de la jonction avec le derme papillaire.

Des anses de petits capillaires provenant du plexus superficiel montent dans le derme papillaire jusqu'à la membrane basale pour alimenter l'épiderme. Aucun vaisseaux ne pénètre dans l'épiderme.

Les annexes cutanées sont vascularisées par des branches de vaisseaux reliant les deux plexus.

Des anastomoses artério-veineuses ou glomus se situent au niveau de la pulpe des doigts (72).

II.3.2) L'innervation

La peau est un organe qui reçoit une innervation sensitive abondante. Le derme contient de nombreux nerfs et terminaisons nerveuses.

Les terminaisons nerveuses libres myélinisées ou non sont nombreuses et sont sensibles à la douleur, à la démangeaison et à la température.

Les corpuscules de Pacini sont des mécanorécepteurs à adaptation très rapide. Ce sont des terminaisons nerveuses encapsulées caractéristiques, sensibles à la pression et aux vibrations.

Les corpuscules de Meissner sont des mécanorécepteurs à adaptation rapide. Ce sont des terminaisons nerveuses encapsulées et structurées au sein des papilles dermiques qui sont plus nombreux au niveau des pieds et des mains, et qui sont sensibles au toucher.

Les cellules de Merkel et leurs connexions nerveuses sont des mécanorécepteurs tactiles à adaptation lente, présents dans le derme et l'épiderme. Ce sont des récepteurs non encapsulés (59,72).

II.4) CONCLUSION

Le derme est un tissu conjonctif dont la principale fonction est la nutrition de l'épiderme (3). Il contient de nombreux nerfs et terminaisons nerveuses qui confèrent à la peau sa sensibilité au sens large du terme.

III. L'HYPODERME OU TISSU SOUS-CUTANE

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Son épaisseur et son contenu sont variables. Il est constitué essentiellement de tissu adipeux, cloisonné par des septa fibreux et d'un tissu conjonctif lâche en moindre proportion (52,72). Les fibres du derme s'étendent jusqu'à l'hypoderme et fixent la peau au tissu sous-cutané, celui-ci se rattachant à son tour aux tissus et organes sous-jacents (74). Il contient les principaux vaisseaux sanguins et nerfs destinés au derme sus-jacent. Cette couche

renferme aussi des terminaisons nerveuses comme les corpuscules de Pacini qui sont sensibles à la pression, quelques glandes apocrines et eccrines (74,75).

L'hypoderme relie les structures sus-jacentes aux zones sous-jacentes et permet à la peau de s'étirer, de bouger pour s'adapter en fonction des mouvements de ses structures. Cette adaptibilité nous protège de bien des coups en les faisant « rebondir » sur notre corps. Sa composition graisseuse permet l'absorption des chocs et l'isolation thermique (diminution des pertes de chaleur) de notre organisme. L'hypoderme est une réserve de nutriments qui est apporté au derme et à l'épiderme par les vaisseaux sanguins (52,72).

Il s'épaissit considérablement lors d'une prise de poids (52).

IV. LES ANNEXES CUTANEES

Chez l'homme, les annexes cutanées ne représentent que 0,1% de la surface cutanée. Elles comprennent les cheveux, les ongles, les follicules pilo-sébacés, les glandes sébacées individuelles, les glandes et canaux sudoripares eccrines et apocrines (33,72). Ces structures se développent à partir de l'ectoderme embryonnaire et chacune d'entre elles joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme (52,72). Les poils, les cheveux et les ongles ont un rôle de protection du corps et les glandes sudoripares participent à la thermorégulation (74).

IV.1) LES POILS

Les poils sont des excroissances de l'épiderme distribuées sur la surface du corps (74).

IV.1.1) Structure du poil

Le poil, qui a l'aspect d'un fil, est composé de cellules kératinisées mortes réunies par des protéines extracellullaires. Le poil est constitué de kératine dure (52,75).

Les principales parties du poil sont la tige, qui est la portion superficielle, et la racine, enchâssée dans la peau et pénétrant dans le derme et même l'hypoderme (74). Le poil comprend trois zones concentriques de

cellules kératinisées. La médulla, au centre, est composée de deux ou trois rangées de cellules polyédriques contenant des granules de pigments, des granules d'éléidine et des espaces aérifères. Les poils fins ne possèdent pas de médulla. Le cortex, la zone intermédiaire, forme la majeure partie de la tige et est constitué de cellules allongées contenant des granules pigmentés dans le cas des poils foncés et de l'air, en majeure partie, pour les poils gris ou blancs. La cuticule, la couche externe, consiste en une seule épaisseur de cellules pavimenteuses minces et aplaties, qui sont les cellules les plus fortement kératinisées. Elles se chevauchent comme les tuiles d'un toit (52,74,75). Cette disposition empêche les poils de s'emmêler. La kératinisation importante de ces cellules renforce le poil et permet aux zones internes de rester compactes.

Autour de la racine se trouve le follicule pileux qui est une structure épithéliale tubulaire s'ouvrant à la surface de l'épiderme (72). Il est constitué à l'extérieur d'une gaine de tissu conjonctif, dérivée du derme et à l'intérieur d'une gaine de tissu épithélial résultant de l'invagination de l'épiderme. La gaine de tissu épithélial est elle-même composée de deux parties : la gaine épithéliale externe et la gaine épithéliale interne (52). La gaine épithéliale externe est un prolongement descendant de l'épiderme. Près de la surface, elle présente toutes les couches de l'épiderme. Dans la partie inférieure, elle ne comprend plus que la couche germinative. La gaine épithéliale interne est formée de cellules proliférantes. Ces deux gaines s'amincissent à mesure qu'elles se rapprochent de la base du follicule pileux, de telle façon qu'elles forment à elles deux une seule strate de cellules appelée matrice (52,74). La base du follicule pileux est élargie en une structure en forme d'oignon, le bulbe pileux. Cette structure abrite une saillie pointue, la papille composée de tissu conjonctif lâche. La papille contient de nombreuses terminaisons nerveuses myéliniques et amyéliniques ainsi que de nombreux vaisseaux sanguins qui nourrissent le poil. Le bulbe pileux contient également une couche germinative de cellules, la matrice du poil. Les cellules de la matrice se divisent par mitose et sont à l'origine de la croissance des poils existants et produisent de nouveaux poils pour remplacer ceux qui sont tombés. Le remplacement a lieu dans le même follicule (Figure 8) (52,72,74,75).

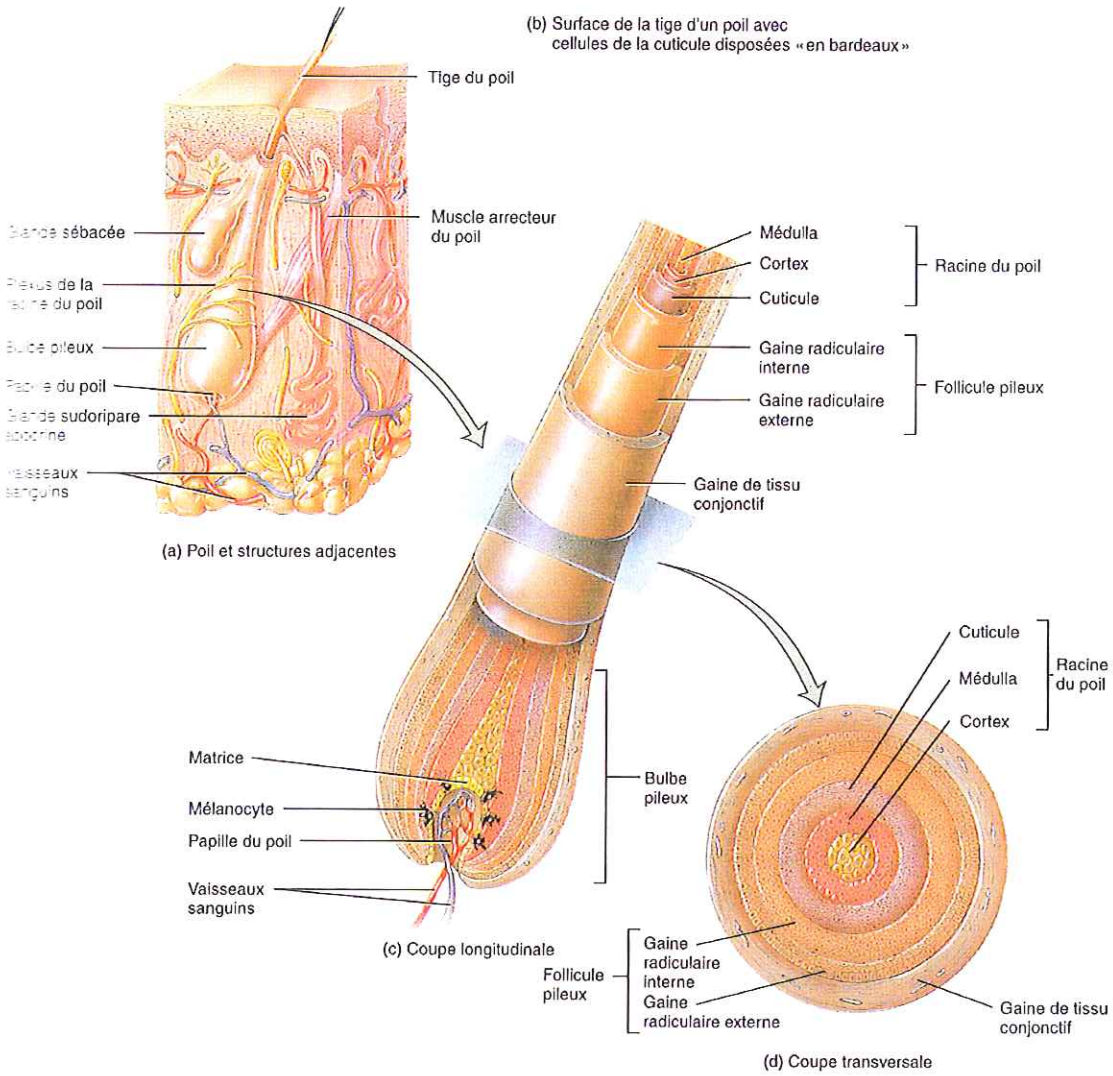

Figure 8 : Schémas d'un poil (75)

Des glandes sébacées et un faisceau de muscle lisse sont également associés aux poils. Le muscle lisse est appelé muscle arrecteur du poil. Il s'étend à partir du derme jusqu'au follicule pileux. En position normale, le poil forme un angle avec la surface de la peau. Sous l'effet d'un stress ou du froid, les terminaisons nerveuses autonomes provoquent la contraction des muscles arrecteurs des poils et ceux-ci tirent et dressent les poils en position verticale. Cette contraction produit ce qu'on appelle la « chair de poule », parce que la peau qui entoure la tige forme une légère élévation (74,75).

Autour des follicules pileux se trouvent des terminaisons nerveuses sensitives qui forment le plexus de la racine du poil. Il suffit d'effleurer le poil pour stimuler ces terminaisons. Nos poils jouent donc un rôle de récepteurs sensoriels du toucher (52).

IV.1.2) Distribution et croissance des poils

Des millions de poils sont dispersés sur presque tout notre corps. Chez la plupart des adultes, les poils sont plus denses au niveau le cuir chevelu et de l'arcade sourcilière et autour des organes génitaux externes. Seules quelques régions en sont totalement dépourvues : les lèvres, les mamelons, la paume des mains, la face palmaire des doigts, la plante des pieds et la face plantaire des orteils. La densité et la répartition des poils répondent à des influences génétiques, hormonales et nutritionnelles (52,75).

Chaque follicule pileux a un cycle de croissance comprenant une phase de croissance et une phase de repos. Les cellules de la matrice s'activent, se différencient, se kératinisent et meurent. C'est ainsi que se forme et croît un nouveau poil qui remplacera celui tombé ou qui le poussera s'il est encore là. La phase de repos s'amorce quand la croissance du poil s'arrête. La matrice est inactive et le bulbe pileux s'atrophie quelque peu.

La durée de vie d'un poil est variable. La phase de croissance des poils du cuir chevelu ou cheveux dure de deux à six ans et est suivie d'une phase de repos d'environ trois mois. A tout instant, environ 85% des cheveux se trouvent en phase de croissance. De ce fait, nous perdons en moyenne 90 cheveux par jour. L'activité des follicules au niveau des sourcils ne dure que trois ou quatre mois. C'est la raison pour laquelle nos sourcils ne deviennent jamais aussi longs que nos cheveux (52,75).

Le taux de croissance des poils et le cycle de remplacement peuvent être affectés par la maladie, le régime alimentaire, le stress, les médicaments, les radiations et les facteurs hormonaux. La testostérone, par exemple, contribue à la croissance des poils, ce qui explique la différence de pilosité entre les hommes et les femmes. Autre exemple, les poils peuvent tomber de façon plus importante durant les trois ou quatre mois qui suivent l'accouchement, ceci à cause du remaniement hormonal qui s'opère (52,74,75).

IV.1.3) Couleur des poils

La couleur des poils et des cheveux est dûe en grande partie à la quantité et aux types de mélanine contenue dans les cellules kératinisées. La mélanine est synthétisée par les mélanocytes disséminés dans la matrice puis transmise aux cellules du cortex et de la médulla. Différentes mélanines s'assemblent en proportions inégales afin de donner sa couleur au poil, couleur qui peut aller du blond au noir. Les poils gris ou blancs proviennent d'une déficience de production de la mélanine, qui est remplacée par des bulles d'air dans la médulla de la tige (52,75).

IV.1.4) Fonction du poil

Si les poils aident les autres mammifères à se préserver du froid, ils sont beaucoup moins utiles chez l'être humain. Le rôle principal des poils est de protéger l'organisme. Les cheveux protègent le cuir chevelu des traumatismes, de la déperdition de chaleur et du rayonnement solaire. Les sourcils, les cils, les poils des narines et ceux des conduits auditifs externes empêchent les corps étrangers, les poussières et les insectes de pénétrer dans les yeux, les narines et les oreilles respectivement. Les plexus de la racine du poil s'activent dès qu'un poil remue. Les poils jouent donc un rôle dans la détection des contacts légers, comme par exemple, l'approche d'un insecte piqueur (52,74,75).

IV.2) LES GLANDES

La peau renferme deux type de glandes : les glandes sébacées et les glandes sudoripares (75).

IV.2.1) Les glandes sébacées

Les glandes sébacées sont des glandes simples, acineuses, ramifiées qui sécrètent un mélange lipidique appelé sébum. Inactives jusqu'à la puberté, elles augmentent ensuite de taille et deviennent sécrétoires, quand la production d'androgènes commence à augmenter. La sécrétion de sébum est stimulée par les hormones, en particulier les androgènes (52,72). Sauf quelques exceptions, elles sont reliées aux follicules pileux (75).

Les glandes sébacées, alvéolaires, sont constituées d'une portion sécrétrice et d'un canal excréteur. La portion sécrétrice se situe dans le derme et est constituée d'une ou plusieurs alvéoles dilatées en sacs dont la paroi est faite d'une simple couche de cellules cubiques. A l'intérieur, se trouvent de volumineuses cellules polyédriques claires qui se chargent progressivement de gouttelettes lipidiques et dont le noyau se pycnose et finit par disparaître (59,72). Puis ces cellules éclatent (52). Le canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la moitié ou du tiers externe du follicule pileux. Il est bordé par un épithélium pavimenteux, stratifié, dans lequel on retrouve les mêmes couches que dans l'épiderme (Figure 9) (59,72).

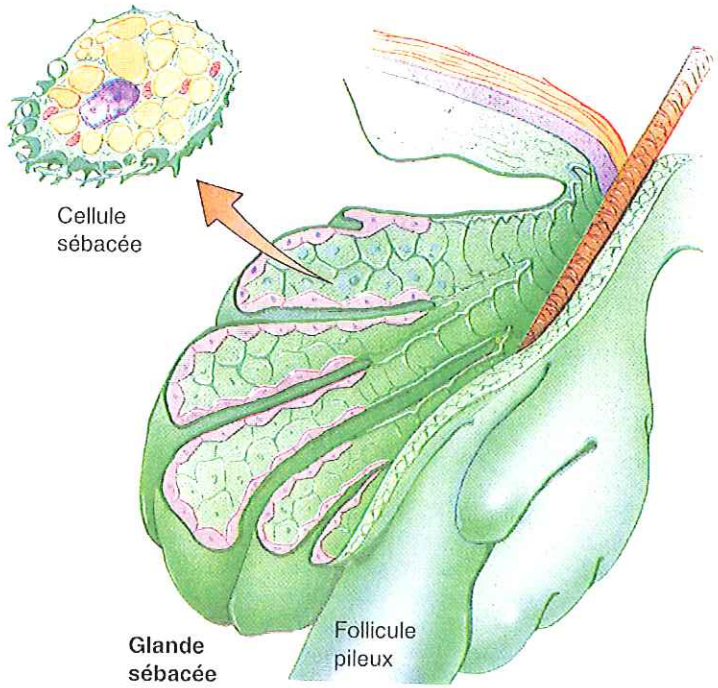

Figure 9 : Schéma d'une glande sébacée reliée à un follicule pileux (33)

Particulièrement nombreuses au niveau de la face, du cuir chevelu, des oreilles, des narines, de la vulve et de l'anus, les glandes sébacées sont absentes de la paume des mains et de la plante des pieds (72). La taille et la forme de ces glandes varient selon les parties du corps concernées. Ainsi, elles sont plus petites dans la plupart des régions du tronc et des membres, mais sont volumineuses dans la peau des seins, du visage, du cou et dans la partie supérieure de la poitrine (74).

Dans certaines régions du corps, les glandes sébacées ne se drainent pas par les follicules pileux mais s'ouvrent directement à la surface de la peau. On les retrouve au niveau des lèvres et de la muqueuse buccale (taches de Fordyce), du gland du pénis, des petites lèvres vulvaires, de la peau de l'aréole autour du mamelon (tubercules de Montgomery) et des paupières (glandes de Meibomius) (72,74,75).

Le sébum est un mélange de lipides (graisses, cires diverses et cholestérol), de protéines, de sels organiques et de phéromones. Il est produit par la nécrose des cellules glandulaires, qui libèrent alors leur contenu lipidique dans les canaux, puis dans l'espace situé entre la tige du poil et la gaine épithéliale externe ou directement à la surface de la peau. Ce type de sécrétion est appelé sécrétion holocrine (72). Le sébum assouplit et lubrifie les poils, les cheveux et la peau. Il les protège contre le

dessèchement et la cassure. De plus, il prévient l'évaporation excessive de l'eau à la surface de l'épiderme et donc garde la peau douce et souple, et possède une activité bactéricide. Par sa composition lipidique, il rend difficile le passage des substances hydrophiles à travers la peau (52,75).

IV.2.2) Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont réparties sur toute la surface du corps, à l'exception des mamelons et de certaines parties des organes génitaux externes. Chaque être humain en possède trois à quatre millions. Elles libèrent leurs sécrétions par exocytose et les déversent dans les follicules pileux ou à la surface de la peau par l'intermédiaire de pores. Selon leur structure, leur situation et leur type de sécrétion, on distingue les glandes sudoripares eccrines et les glandes sudoripares apocrines (52,75).

IV.2.2.1) Les glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares eccrines, beaucoup plus nombreuses que les glandes sudoripares apocrines, sont des glandes simples tubuleuses enroulées (74). Elles sont distribuées sur toute la surface du corps et sont particulièrement nombreuses au niveau du front, du cuir chevelu, des aisselles, de la paume des mains et de la plante des pieds. Par contre, elles sont absentes au niveau des lèvres, du lit des ongles, du pénis, du clitoris, des petites lèvres et des pavillons des oreilles (74,75). Elles sont formées à partir d'invaginations de l'épiderme vers la seizième semaine de la vie intra-utérine. L'unité sécrétrice est située près de la jonction dermo-hypodermique et communique avec l'extérieur par l'intermédiaire d'un canal excréteur. Le canal est d'abord contourné près de la glande, puis devient rectiligne quand il remonte vers la jonction dermo-épidermique puis se peletonne dans l'épiderme pour enfin déboucher par un pore en forme d'entonnoir à la surface de la peau. La paroi des glandes sudoripares eccrines est constituée de deux couches de cellules, une couche interne de cellules sécrétoires et une couche externe, aplatie, de cellules myoépithéliales reposant sur une membrane basale. Les canaux comportent deux couches de cellules cubiques entourant une lumière bien visible (72).

Les glandes sudoripares eccrines produisent de la sueur sous le contrôle du système nerveux sympathique. La sueur, solution aqueuse hypotonique, à pH faiblement acide, est constituée de 99% d'eau, de sels minéraux, d'ions (principalement sodium et potassium), de sucres, d'acide ascorbique, d'anticorps, de traces de déchets métaboliques (urée, acide urique, ammoniaque et acide lactique). Sa composition exacte est fonction de l'hérédité et du régime alimentaire. Sa fonction principale est de concourir à la thermorégulation par son évaporation. En effet, à mesure que la sueur s'évapore, une grande quantité d'énergie calorifique s'échappe de la

surface du corps. Les glandes sudoripares eccrines contribuent dans une faible mesure à l'élimination des déchets comme l'urée, l'acide urique et l'ammoniaque (52,75).

IV.2.2.2) Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines sont des glandes tubulaires simples ramifiées. Chez l'homme, elles se localisent surtout dans la région périnéale, autour de l'anus et des organes génitaux, et au niveau des aisselles et de la barbe (52,74,75). Des glandes apocrines particulières sont situées au niveau des paupières (glandes de Moll), dans la région aréolaire autour du mamelon, et dans le conduit auditif externe où elles constituent les glandes cérumineuses, responsables de la production de cérumen (52,72). Les glandes sudoripares apocrines sont constituées d'une unité glandulaire sécrétoire située, comme celle des glandes eccrines, au niveau de la jonction dermo-hypodermique et d'un canal plus ou moins rectiligne, qui s'ouvre dans un follicule pilo-sébacé près de la surface cutanée. Les parois de la glande comporte une couche interne de cellules épithéliales cubiques et une couche externe de cellules aplaties discontinues, entourées d'une membrane basale. Sa lumière est volumineuse. Son canal est constitué de deux couches de cellules cubiques. Petites et rudimentaires chez l'enfant, elles deviennent volumineuses et fonctionnelles à la puberté, ceci sous l'influence des androgènes (72). Ces glandes produisent une sécrétion plus visqueuse que celle des glandes eccrines, qui comportent les mêmes composants, ainsi que des lipides et des protéines. Des stimulations comme le stress psychologique, la peur, l'excitation sexuelle stimulent la sécrétion des glandes apocrines dont la fonction est encore inconnue chez l'homme (72,75).

IV.3) LES ONGLES

Les ongles sont des plaques de cellules épidermiques kératinisées, dures et entassées (75). Les cellules forment un revêtement translucide et solide sur la face dorsale de l'extrémité distale des doigts et des orteils (74). Chaque ongle est composé d'un corps (partie visible), d'un bord libre (partie qui dépasse de l'extrémité distale du doigt) et d'une racine (partie enfouie sous un repli de la peau) (52,75). La coloration rosée de l'ongle est due au sang qui circule dans les capillaires sous-jacents. La région blanchâtre en forme de croissant située au niveau de l'extrémité proximale du corps est la lunule. La coloration de cette région s'explique par l'épaississement de la couche basale empêchant le tissu vasculaire sous-jacent de transparaître (Figure 10)(74).

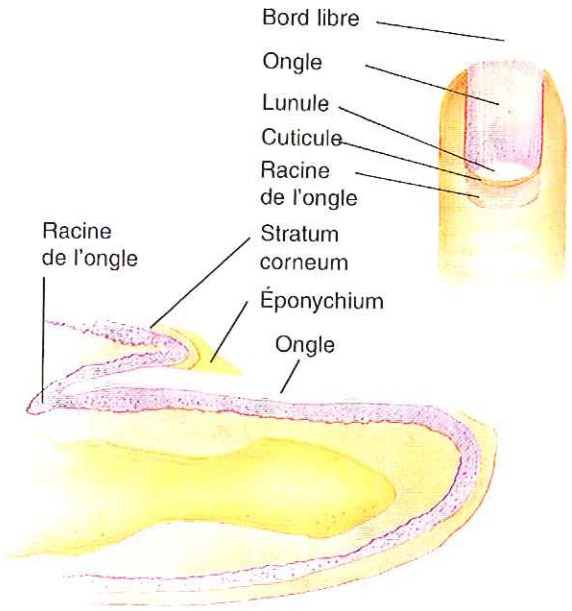

Figure 10 : L'ongle, (vue de dessus et coupe transversale) (33)

Sous le bord libre se trouve un épaississement de la couche cornée appelé hyponychium qui rattache l'ongle au bout du doigt. L'éponychium ou cuticule naît de la bordure latérale de l'ongle et y adhère. Il recouvre la partie proximale de l'ongle et est fait de *Stratum corneum* (75). Le lit de l'ongle est l'épiderme situé sous l'ongle. L'épithélium du lit de l'ongle sous la racine est la matrice de l'ongle. La division des cellules de la matrice est à l'origine de la croissance de l'ongle (74,75). La croissance se produit par la transformation des cellules superficielles de la matrice en cellules de l'ongle. La couche superficielle dure est alors poussée vers l'avant par dessus la couche basale. En moyenne, l'ongle s'allonge d'environ un millimètre par semaine, les ongles des orteils poussant plus lentement. Plus le doigt est long, plus l'ongle pousse rapidement (52,75).

Sur le plan fonctionnel, les ongles servent à saisir et à manipuler des petits objets, protègent les extrémités des doigts contre les blessures et nous permettent de gratter diverses parties du corps (74,75).

PARTIE II :
NOTIONS SUR L'ABSORPTION TRANSCUTANEE

I.DEFINITION

L'absorption percutanée correspond au passage d'une substance depuis la surface de la peau jusqu'à la circulation générale par l'intermédiaire de la micro-circulation capillaire (80).

Ce phénomène peut être divisé en deux phases : la phase de pénétration et la phase de résorption.

I.1) LA PHASE DE PENETRATION

Il s'agit de la migration depuis la surface de la peau jusqu'au milieu extra-cellulaire dermique, en passant à travers la couche cornée et par infiltration par le biais des glandes annexes de la peau (61,79).

Cette phase est utilisée pour obtenir des effets thérapeutiques locaux (79).

I.2) LA PHASE DE RESORPTION

Cela correspond à la diffusion dans le derme puis à travers l'endothélium des capillaires sanguins, vers la circulation générale (61).

Cette phase est utilisée pour avoir des résultats thérapeutiques systémiques. Cependant, elle peut entraîner des effets toxiques pour les formes locales qui seraient résorbées (79).

II. LES VOIES DE PENETRATION

La peau est peu perméable. Comme nous l'avons vu précédemment, la fonction de barrière est assurée par la couche cornée. Cependant la voie transdermique peut constitué l'un des moyens d'administration systémique d'un principe actif (61).

II.1) LA VOIE TRANSEPIDERMIQUE

C'est la voie principale de passage des principes actifs. Elle correspond à la diffusion à travers le *Stratum corneum*. Au vu de la composition biochimique de la couche cornée, les molécules doivent avoir un certain caractère lipophile pour la traverser. De plus, pour diffuser dans les couches plus profondes de la peau, elles doivent avoir également un caractère hydrophile (80).

Pour cette voie, deux lieux de passage peuvent être distingués.

II.1.1) Cas des espaces intercellulaires

Comme nous l'avons dit précédemment, les espaces intercellulaires sont principalement de composition lipidique. Le passage par ces espaces dépend de la taille des principes actifs et de leur affinité pour le ciment lipidique intercellulaire. Les molécules non polaires traversent préférentiellement la barrière cutanée par cette voie (61).

II.1.2) Cas des couches cellulaires

Le passage par les couches cellulaires dépend de l'affinité pour les phospholipides membranaires, pour la kératine et pour les protéines intracellulaires des cornéocytes. Les substances concernées doivent également présenter une affinité pour l'eau car les kératinocytes des couches sous-jacentes renferment jusqu'à 70% d'eau. Cette voie est donc plus utilisée par les molécules polaires (61).

II.2) LA VOIE TRANSANNEXIELLE

Dans la première partie, on été évoquées les deux voies annexielles de la peau : les glandes sudorales et l'appareil pilo-sébacé.

II.2.1) Cas des glandes sudorales

Au repos, les cellules bordantes du canal sudoral sont turgescentes et donc réduisent le diamètre du canal. En activité, le flux de la sueur est ascendant et s'oppose à l'entrée des substances étrangères. Il semble donc, que l'absorption à travers les glandes sudorales soit limitée (61).

II.2.2) Cas de l'appareil pilo-sébacé

Selon certains, compte tenu d'expériences effectuées chez l'animal, l'appareil pilo-sébacé joue un rôle important dans l'absorption cutanée (79).

La pénétration transcutanée entre peau normale et peau cicatricielle (épiderme sans annexes) a été comparée, chez le rat. Il en résulte que l'absorption percutanée de nombreuses molécules est 4 à 6 fois supérieure chez les rats dont la peau est pourvue d'annexes (39).

Cependant nous savons que chez l'Homme, l'appareil pilo-sébacé est généralement négligé, à cause de sa faible répartition sur la peau. Il représente 0,1% de la surface totale de la peau (41). On peut donc dire, que la pénétration par les glandes sébacées est négligeable devant la voie transépidermique.

Certains artifices technologiques sont utilisés pour augmenter l'absorption par cette voie (tensioactifs, Pénétrasols) (61).

II.3) CONCLUSION

En conclusion, nous pouvons dire que la voie principale de la pénétration cutanée est la voie transépidermique, bien que la couche cornée ait un rôle prépondérant de barrière. On peut retenir, que la voie trans-annexielle est négligeable devant la voie transépidermique. Depuis les travaux de Scheuplein (58), on sait que la voie trans-annexielle intervient pendant la période de latence après application de la substance avant l'établissement de l'état d'équilibre (79) ceci en raison de la situation anatomique profonde des annexes (54). Elle interviendrait également pour des molécules peu diffusibles à travers le *Stratum corneum* : molécules très polaires ou de grande taille (79).

III. LES FACTEURS INFLUANCANT LA PENETRATION TRANSCUTANEE

III.1) LES FACTEURS INTRINSEQUES

III.1.1) L'état de la peau

L'intégrité de la peau est un élément indispensable pour la fonction de barrière (54). C'est un facteur essentiel dans le contrôle de la pénétration cutanée. Une augmentation de l'épaisseur de la peau et la dureté de la couche cornée diminue la pénétration. Au contraire, si le *Stratum corneum* est enlevé ou abimé (lésions, irritations), la pénétration est plus importante. Il est logique de dire que la diminution de l'épaisseur cutanée facilite le passage transcutané des molécules. Donc, tout dispositif thérapeutique ne doit pas être appliqué sur la peau lésée ou abrasée (41,78).

Dans certaines pathologies cutanées (eczéma, psoriasis, brûlures, blessures, ictyose vulgaire), la modification du processus de kératinisation altère la surface de la peau (41). Cela diminue l'effet de barrière et donc dans ces pathologies, il y a augmentation de la pénétration transcutanée (61).

C'est la vascularisation dermique qui conditionne la résorption des substances (54).

Le flux sanguin peut être modifié par certaines pathologies ou par certains médicaments : s'il y a vasodilatation et donc augmentation du flux sanguin la résorption est augmentée ; à l'inverse, s'il y a vasoconstriction alors la résorption sera diminuée (41).

III.1.2) L'âge du patient

Chez l'enfant, la peau est beaucoup plus perméable que chez l'adulte, particulièrement en période périnatale (41).

En effet, l'épaisseur de la couche cornée est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte (61). Par ailleurs, la surface cutanée rapportée au poids du corps est plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. Les taux systémiques de principe actif sont donc plus élevés chez l'enfant (54).

III.1.3) L'espèce et le sexe

L'Homme et les différentes espèces animales présentent d'énormes différences en se qui concerne la structure de la peau (Figure 11).

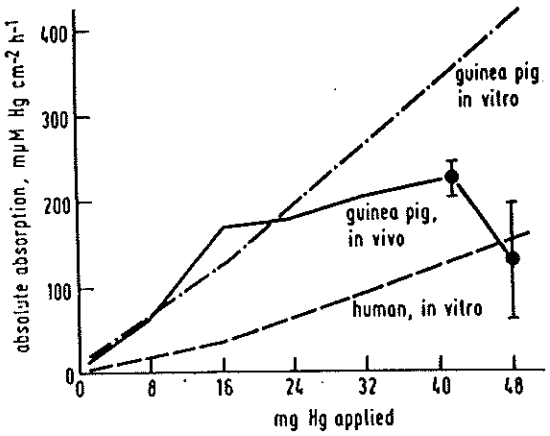

Figure 11: Absorption absolue moyenne en chlorure de mercure à travers la peau du cobaye in vivo et in vitro, à travers la peau de l'abdomen chez l'Homme in vitro en corrélation avec les quantités appliquées (41)

La composition lipidique, l'épaisseur du *Stratum corneum* et la quantité d'annexes par cm^2 varient selon les espèces animales. La peau du rat est souvent utilisée dans les tests de pénétration. Elle ne possède pas de glandes sudoripares et présente beaucoup plus de poils que la peau humaine. En général, la peau de rat est plus perméable que la peau de l'Homme.

Des études ont été réalisées sur le rat pour étudier l'influence du sexe. Elles ont démontrées que la perméabilité de beaucoup de molécules est plus grande chez la femelle que chez le mâle (41). Ceci n'implique pas que le phénomène soit identique chez l'être humain, mais il serait intéressant de faire une étude.

III.1.4) Le taux d'hydratation de la peau et sa température

Le taux d'hydratation de la peau est l'un des facteurs les plus importants pour la pénétration cutanée. En hydratant la couche cornée, on diminue la fonction de barrière de la peau (41). L'eau provoque un

gonflement des structures et diminue leur résistance à l'absorption. Elle favorise la pénétration sans altérer les structures cornées (79).

Par ailleurs, l'augmentation de la température provoque une vasodilatation donc une meilleure pénétration (80). Il est donc recommandé de ne pas exposer la zone d'application d'un principe actif à une source de chaleur (78).

III.1.5) Le site anatomique visé

Chez l'individu sain, on peut noter des différences significatives dans l'absorption selon l'endroit où le principe actif est appliqué (41).

La perméabilité cutanée varie selon l'épaisseur de la couche cornée, la structure cellulaire, le nombre de follicules pilo-sébacés et la teneur en graisse du film hydrolipidique de la zone considérée (54,61). L'épaisseur de la peau est maximale au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds. En ces zones, la pénétration est donc faible. La structure cellulaire est moins compacte au niveau du front qu'ailleurs, d'où une pénétration plus importante en ce site (61). Des variations de flux ont été mises en évidence par l'étude de la libération/pénétration in vitro sur de la peau de cadavre humain prélevée au niveau de différents sites anatomiques.

Les différentes régions cutanées du corps ont été classées selon un ordre de perméabilité décroissant :

région post-auriculaire > abdomen et scrotum > cuir chevelu > entrejambe > partie antérieure de l'avant bras > peau palmaire > peau plantaire (41).

III.1.6) Le métabolisme cutané

L'activité enzymatique de la peau n'est pas négligeable, bien qu'elle soit inférieure à celle du foie (23). Les systèmes enzymatiques de la peau sont principalement localisés dans le derme et l'épiderme.

Ces systèmes peuvent soit activer les principes actifs administrés sous formes de « prodrogues », soit, au contraire, désactiver certains principes actifs. Les estérases sont pour beaucoup dans cette fonction (41).

III.2 LES FACTEURS EXTRINSEQUES

III.2.1) Délipidation, occlusion, massage

III.2.1.1) Conséquence du lavage de la peau

Le lavage de la peau (délipidation) provoque un affaiblissement de la fonction de barrière de la peau et donc augmente la pénétration (41,61).

III.2.1.2) Effet de l'occlusion

Sous pansement occlusif, l'état d'hydratation du *Stratum corneum* s'élève de 5 à 50% (41). La température de la peau est également augmentée (80). En effet, l'occlusion bouche les pores et diminue donc l'évaporation de l'eau par perspiration (61). Or, nous avons vu précédemment que l'hydratation de la peau est un facteur important. Il a été démontré que sous pansement occlusif, la perméabilité de la peau est multipliée par 4 ou 5 (41).

III.2.1.3) Influence du massage

Le massage vide l'air des follicules pileux. Il libère localement les éicosanoïdes membranaires responsables localement d'une élévation de température. Il s'en suit une vasodilatation et une diminution de la viscosité. Il y a donc activation de la pénétration et de l'absorption (61).

III.2.2) Rôle des excipients

Le choix d'un véhicule, destiné à formuler un produit qui sera appliqué sur la peau, peut avoir deux objectifs différents : soit diminuer, soit augmenter la pénétration du principe actif véhiculé (41).

Nous aborderons les différents types de véhicules utilisables, pour les systèmes transdermiques, dans le chapitre suivant.

De plus, il faut tenir compte de l'interaction véhicule/principe actif. Ces derniers interagissent entre eux en fonction de leurs caractères physico-chimiques. Un principe actif ne doit pas avoir une affinité trop importante pour son véhicule, sinon il ne sera pas libéré (79).

III.2.3) Influence des propriétés physico-chimiques du principe actif

Pour la formulation de formes galéniques appliquées sur la peau, il faut tenir compte des interactions véhicule/principe actif et des propriétés physico-chimiques des principes actifs.

III.2.3.1) Solubilité et granulométrie

La solubilité influence la pénétration transcutanée d'un principe actif. Si la molécule est plus soluble dans le *Stratum corneum* que dans l'excipient, il tend à se concentrer dans les couches superficielles de la couche cornée (23).

Dans le cas d'une suspension, la solubilisation du principe actif va dépendre de sa granulométrie. Donc la libération et la pénétration elles-mêmes du principe actif vont dépendre de sa granulométrie (41).

III.2.3.2) Coefficient de partage véhicule/lipides cutanés

Le coefficient de partage est le rapport concentration du principe actif dans la couche cornée sur concentration du principe actif dans son véhicule.

S'il est supérieur à 1, la molécule a une forte affinité pour la couche cornée. Cependant, si la molécule est trop lipophile, elle a tendance à être stockée dans l'épiderme, donc sa libération vers les vaisseaux du derme sera diminuée.

Si le rapport est inférieur à 1, la pénétration de la molécule est augmentée (23).

Le coefficient de partage peut être amélioré en cherchant le véhicule optimal ou en modifiant certains groupes fonctionnels du principe actif sans en changer l'activité pharmacologique (58).

III.2.3.3) Concentration du principe actif

Plus le principe actif est concentré dans le véhicule, plus la quantité de principe actif absorbée par unité de temps et de surface est grande. Cependant, dans le cas où les molécules sont en suspension dans le véhicule, ceci est moins significatif (41). De plus, si le *Stratum corneum* se comporte comme un réservoir de principe actif, la pénétration est peu influencée par sa concentration (23).

III.2.3.4) Rôle du pKa du principe actif

En règle générale, pour diffuser dans la couche cornée les substances doivent être lipophiles. Toutefois, pour passer dans l'épiderme vivant vers les vaisseaux sanguins, les molécules doivent être légèrement hydrophiles. Les substances doivent donc être amphiphiles (79). Les molécules ionisées sont moins liposolubles que leurs formes non ionisées et donc pénètrent moins bien dans le *Stratum corneum.* L'influence du pH est donc d'une très grande importance (23). Ceci a été démontré par de nombreuses expériences pour lesquelles l'acide salicylique a été utilisé comme molécule de référence (41).

En résumé, on peut dire que les substances purement lipophiles (vaseline, excipients gras) diffusent mais demeurent dans la couche cornée, les molécules purement hydrophiles (ions , peptides) ne sont pas absorbées, les composés amphiphiles sont absorbés et passent dans l'épiderme vivant vers les vaisseaux sanguins (79).

Il existe quelques cas particuliers : l'association de deux espèces ionisées en paire ionique peut augmenter la lipophilie, certains produits sont beaucoup trop lipophiles sous forme non ionisée pour présenter une bonne pénétration à travers la peau. Dans ce cas, on peut les ioniser pour augmenter leur pénétration (cas des rétinoïdes). C'est la technique de iontophorèse qui consiste à utiliser les charges ioniques des principes actifs pour stimuler la pénétration cutanée sous l'influence d'une différence de potenciels. Ceci est actuellement au stade expérimental (41).

III.2.3.5) Influence du poids moléculaire

Le taux de pénétration d'une substance est inversement proportionnel à son poids moléculaire (79).

IV. LES MECANISMES ET LES LOIS CINETIQUES DE L'ABSORPTION PERCUTANEE

IV.1) LES MECANISMES

Trois mécanismes physiologiques peuvent expliquer le passage des substances à travers la peau.

IV.1.1) La filtration passive

Les molécules peuvent s'infiltrer en fonction de leur taille et de leur conformation moléculaire. On admet que seules les molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 100 000 Daltons sont succeptibles d'être filtrées passivement par le *Stratum corneum* (61).

IV.1.2) La diffusion passive

C'est le mécanisme le plus important. Les molécules susceptibles de diffuser à travers la couche cornée ont un poids moléculaire inférieur à 400 Daltons et sont légèrement hydrosolubles (61). L'intensité de l'absorption percutanée est proportionnelle à la surface d'application et à la concentration du principe actif dans le véhicule (79). La vitesse de diffusion du principe actif dépend de nombreux facteurs décrits précédemment (61). C'est la première loi de Fick qui régit cette diffusion (Figure 12)(44).

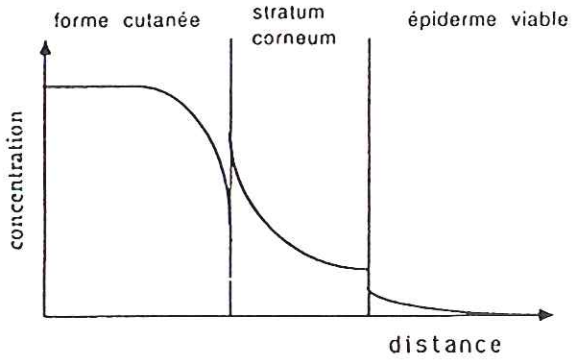

Figure 12 : Profil de distribution intracutanée d'un principe actif appliqué sur la peau (67)

Deux temps peuvent être distingués dans la diffusion passive à travers la peau. Dans un premier temps, il y a une imprégnation du *Stratum corneum*. La couche cornée fixe les molécules ayant une forte affinité chimique pour les protéines. Le *Stratum corneum* a un rôle de réservoir, c'est-à-dire que les molécules se concentrent dans la couche cornée. C'est le phénomène de substantivité ou de rémanence. Dans un deuxième temps, il y a création d'un gradient de concentration. L'accumulation de substance dans la couche cornée crée un gradient de concentration entre le *Stratum corneum*, l'hypoderme et les tissus sous-cutanés (61). La couche cornée libère de façon lente et continue les substances accumulées (2).

IV.1.3) Le transport actif

Le transport actif consiste en un couplage chimio-osmotique (61). Certains auteurs pensent que ce transport n'existe pas (41). De toute façon, il est certain qu'il est négligeable devant la diffusion passive.

IV.2) LES LOIS CINETIQUES DE L'ABSORPTION PERCUTANEE

La perméation cutanée est un phénomène très complexe. Cependant, cette grande complexité peut être simplifiée par une modélisation néanmoins réaliste.

Nous avons vu précédemment que la pénétration des principes actifs à travers la peau saine survient principalement par diffusion passive à travers le *Stratum corneum.*

L'hypothèse d'un profil linéaire dans la couche cornée est très généralement émise, ce qui permet d'utiliser la première loi de Fick (67).

IV.2.1) La première loi de Fick

La première loi de Fick est l'expression mathématique du transfert de substance visant à établir une homogénéité de concentration entre deux milieux inégalement chargés en principe actif.

$$J = -D\frac{dC}{dx} = \frac{dQ}{Sdt} \qquad (1)$$

avec :

J, flux de principe actif par unité de surface et de temps (en mole/cm²/s ou en g/cm²/s)

D, coefficient de diffusion du principe actif au sein du milieu. D représente la capacité de la substance à diffuser dans le milieu, ainsi que la résistance du milieu environnant (en cm²/s)

C, concentration en principe actif (en mole/ml ou g/ml)

X, distance de diffusion (en cm)

Q, la quantité diffusante (en g)

dC/dx correspond au gradient de concentration.

Le signe négatif indique que le flux *J* s'exerce en sens opposé par rapport au gradient de concentration (20).

IV.2.2) Modélisation des études in vitro et ex vivo

Des modèles mathématiques permettent de prévoir le passage d'une molécule à travers une membrane biologique ou synthétique. Ces modèles théoriques sont établis d'après la théorie de la perméabilité cutanée. Le système de diffusion est présenté par la figure 13.

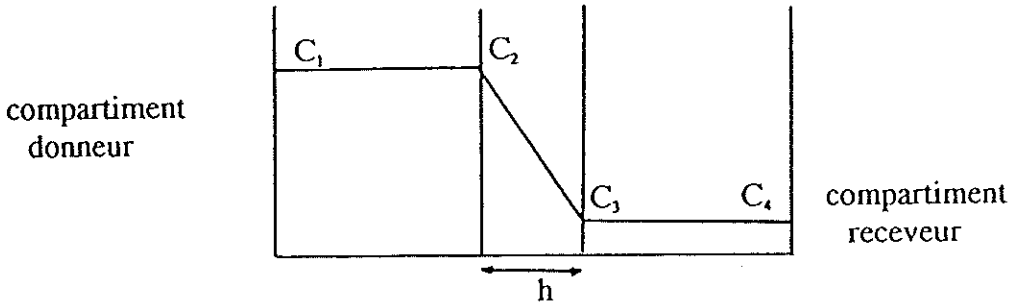

Figure 13 : Représentation de la diffusion d'une molécule à travers un système membranaire (20)

avec :

C1, concentration dans le compartiment donneur
C2, concentration à l'interface membrane-milieu donneur
C3, concentration à l'interface membrane-compartiment receveur
C4, concentration dans le milieu de dissolution
H, épaisseur de la membrane synthétique ou biologique (en cm)

La première loi de Fick peut être appliquée à ce système en présumant que le gradient de concentration à travers la membrane reste constant, c'est-à-dire que l'on est en régime stationnaire. La première loi de Fick s'écrit alors :

$$J = (D \Delta C)/h \qquad (2)$$

ΔC est la différence de concentration à travers la membrane.

L'équation (2) devient :

$$J = \frac{D(C2 - C3)}{h} \qquad (3)$$

C2 et *C3* à l'intérieur de la membrane ne sont pas connues. Donc on les expriment par :

$$C2 = K\,C1 \qquad (4)$$
$$C3 = K\,C4 \qquad (5)$$

Avec *K*, coefficient de partage.

L'équation (3) devient alors :

$$J = \frac{KD(C1 - C4)}{h} \qquad (6)$$

Scheuplein et Blank ont énoncé les conditions théoriques déterminant la validité de l'équation (6) : la diffusion à travers la couche cornée est l'étape limitante de l'absorption, l'épaisseur entière du *Stratum corneum* constitue la barrière limitante, aucun phénomène actif n'intervient, la couche cornée est considérée comme un milieu homogène, les molécules diffusent à travers le *Stratum corneum* sous forme d'entités individuelles, aucun pore limitant la taille des molécules diffusantes n'affecte l'absorption, la couche cornée n'est pas modifiée par le véhicule ou la molécule diffusante et la concentration en principe actif n'altère pas les propriétés du véhicule (20,67).

IV.2.2.1) Les conditions « sink »

Les conditions « *sink* » sont une hypothèse selon laquelle la vitesse de résorption à partir de l'épiderme vivant est supposée très grande, c'est-à-dire que la concentration dans les couches profondes du *Stratum corneum* reste faible puisque cette dernière est en contact avec les tissus à travers lesquels la diffusion est très rapide (58,67).

C4 est négligeable devant *C1* et l'équation (6) devient :

$$J = \frac{KDC1}{h} \qquad (7)$$

Pour obtenir un flux de molécule constant, *K*, *D* et *h* étant fixés, il est nécessaire que *C1* varie le moins possible. Ceci est réalisé lorsque la concentration du milieu donneur est égale à la concentration de saturation. C'est pour cette raison que les dispositifs transdermiques contiennent une quantité de principe actif très supérieure à la quantité réellement libérée à la fin de l'administration. Ceci assure une libération constante (80).

L'équation (7) devient :

$$J = \frac{KDCs}{h} \qquad (8)$$

avec *Cs*, concentration à saturation.

L'expression (8) est généralement condensée :

$$J = PscCs \qquad (9)$$

où $Psc = KD/h$ est le coefficient de perméabilité de la molécule au niveau du *Stratum corneum* exprimé en cm/s.

L'équation (8) peut être traduite par :

$$J = \frac{1}{S}\frac{dQ}{dt} \qquad (10)$$

Par combinaison des équations (8) et (10) et par intégration en fonction du temps on obtient :

$$Q = S\frac{KCs}{h}t \qquad (11)$$

Cette équation est l'expression théorique de la cinétique du passage percutané d'un principe actif. La pénétration cutanée correspond donc à une cinétique d'ordre zéro, ce qui signifie que la quantité qui pénétre est une fonction linéaire du temps (20,58,67,80).

IV.2.2.2) Notion de temps de latence

Dans la réalité, une déviation de la loi théorique existe dans les premiers instants de la perméation : c'est le temps de latence. Il correspond au temps d'apparition du taux d'absorption maximal (20). Durant cette période, la couche cornée se charge de principe actif et le flux augmente progressivement (67). Le temps de latence varie en fonction du principe actif et de la forme galénique appliquée sur la peau (58).
Le temps de latence est déterminé par extrapolation de la partie linéaire de la courbe au niveau de l'axe des abscisses (figure 14).

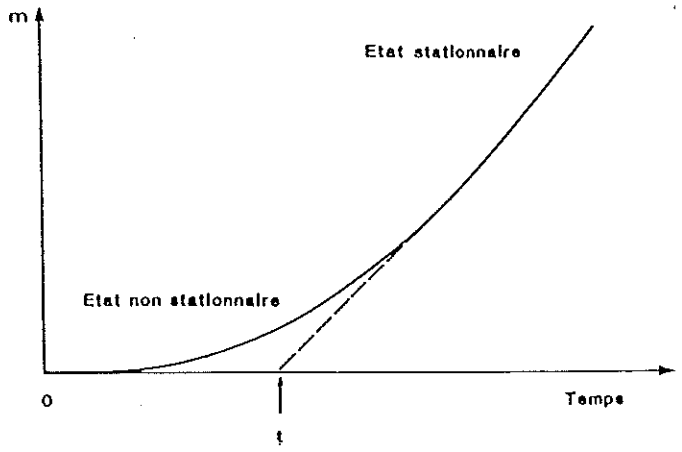

Figure 14 : Cinétique de libération du principe actif en fonction du temps d'après Peppas et Segot-Chicq (67)

$$Tl = \frac{D}{6h^2} \qquad (12)$$

où *Tl*, temps de latence traduit, le délai nécessaire à l'imprégnation du *Stratum corneum* par le principe actif et à l'établissement du gradient de diffusion (67).

Compte tenu de l'épaisseur de la couche cornée, le temps de latence n'est pas négligeable. Il peut être de quelques minutes à plusieurs jours (20).

IV.2.3) Conclusion

La cinétique de l'absorption percutanée se résume de la manière suivante : un temps de latence pendant lequel le *Stratum corneum* s'imprègne de la substance appliquée et un état d'équilibre donné par la première loi de Fick et correspondant à une cinétique d'ordre zéro.

PARTIE III :
LES SYSTEMES TRANSDERMIQUES OU PATCHS

I. GENERALITE SUR LES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intensité de l'absorption percutanée est proportionnelle à la surface d'application et à la concentration du principe actif dans le véhicule. Cette règle est vérifiée dans une large gamme de concentration et elle justifie l'usage des systèmes transdermiques qui ont pour but de contrôler la posologie en appliquant la molécule active sur une surface, à concentration déterminée (79).

I.1) DEFINITION

Selon la Pharmacopée européenne, les dispositifs ou systèmes transdermiques ou encore patchs sont « des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs. Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée » (18).

I.2) COMPOSITION

Les systèmes transdermiques sont à base de structures polymèriques complexes (80) et sont constitués par plusieurs couches superposées : un support externe, une préparation, une membrane facultative, une couche adhésive facultative et un film protecteur (Figure 15).

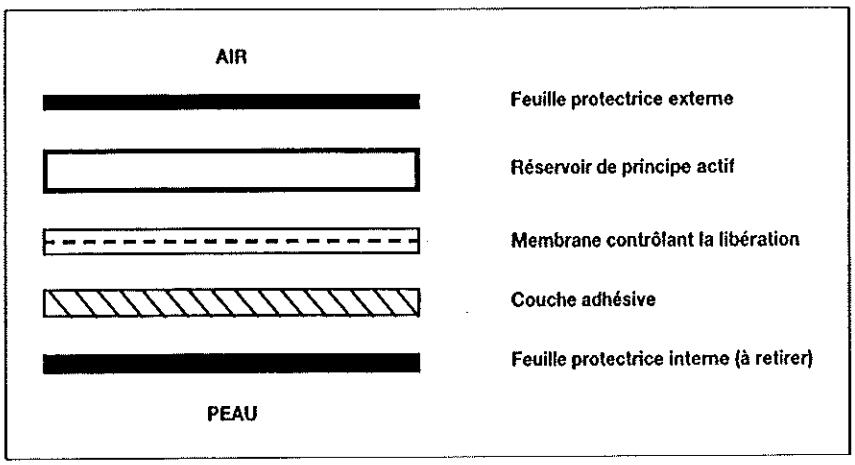

Figure 15 : Les différents éléments constitutifs d'un dispositif transdermique (66)

I.2.1) Description du dispositif

I.2.1.1) Le support externe ou feuille protectrice externe

Le support externe reçoit et protège la préparation. Il est de même taille ou de taille supérieure à la préparation. Dans ce dernier cas, la partie qui dépasse est recouverte de substances auto-adhésives (18).

Il est imperméable aux principes actifs et à l'eau (80) et doit être inerte vis-à-vis des principes actifs (24).

I.2.1.2) Le film protecteur ou feuille protectrice interne

Le film protecteur se compose, en général, d'un film de matière plastique ou d'un matériau métallique. On le retire avant d'appliquer le dispositif sur la peau. Il ne doit pas entraîner la préparation ou l'adhésif quand on l'enlève (18). Il doit être imperméable à l'eau et aux principes actifs (80).

I.2.1.3) La couche adhésive

La couche adhésive, hypoallergénique, est présente sur toute la surface du patch ou seulement sur le pourtour (66). Elle est facultative dans le cas ou la préparation elle-même a des propriétés adhésives (dérivés acryliques...). Quelquefois, elle contient une dose de charge permettant un passage quasi immédiat du principe actif avant la libération même de celui-ci par la préparation (73).

I.2.2) La préparation proprement dite

I.2.2.1) Les principes actifs

La préparation renferme le ou les principes actifs comme le fentanyl, la prilocaïne et la lidocaïne, la nicotine, la trinitrine, la scopolamine, l'estradiol et le lévonorgestrel que nous étudirons dans la troisième partie.

I.2.2.2) Les adjuvants

Les adjuvants retrouvés dans les systèmes transdermiques sont des stabilisants, des solubilisants ou des substances destinées à

modifier la libération ou l'absorption transdermique. Nous détaillerons ces derniers (18).

I.2.2.2.1) Définition d'un promoteur d'absorption

Un promoteur d'absorption est un adjuvant de pénétration qui augmente la perméabilité du *Stratum corneum* et facilite ainsi l'accès du principe actif à la microcirculation dermique (31). Un promoteur est capable de modifier les paramètres physico-chimiques du principe actif (80). Il augmente la solubilité et/ou la diffusibilité des principes actifs à travers la peau (particulièrement à travers le *Stratum corneum*) (61).

I.2.2.2.2) Mécanismes d'action des promoteurs

Deux types d'action ont été mises en évidence. Elles sont difficilement dissociables et peuvent être complémentaires. Les promoteurs de pénétration peuvent agir sur la libération du ou des principes actifs ou peuvent opérer au niveau de la couche cornée (Figure 16).

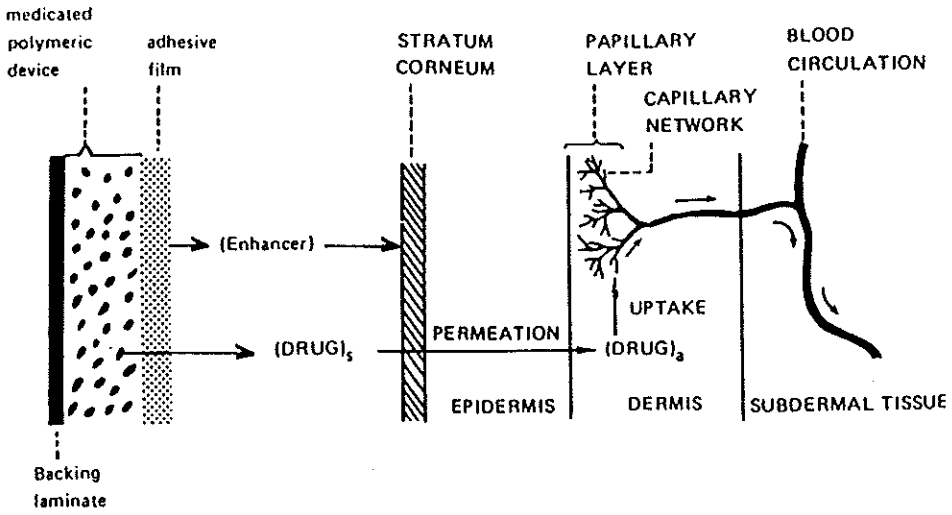

Figure 16 : Illustration du concept de promoteurs d'absorption (20)

L'action des promoteurs d'absorption sur les molécules actives se traduit par :

- une augmentation de la solubilité de ces molécules dans la couche cornée (80)

- une augmentation du coefficient de partage véhicule/couche cornée de ces molécules. Il en résulte une meilleure affinité des principes actifs pour le *Stratum corneum* (23).

Tout ceci survient en accroissant, notamment, l'activité thermodynamique du principe actif dans le *Stratum corneum*. L'activité thermodynamique d'un principe actif s'exprime par sa concentration dans le véhicule multipliée par son coefficient d'activité dans le véhicule. La force qui permet la diffusion des molécules est la différence de potentiel thermodynamique entre l'excipient et la couche cornée. L'activité thermodynamique d'une molécule active peut être modifiée par la nature de l'excipient.

L'action des promoteurs de pénétration sur le *Stratum corneum* peut correspondre à deux phénomènes. D'une part, ils peuvent opérer en dénaturant les protéines (80), d'autre part ils peuvent fluidifier les lipides de la peau. Cependant, ils ne doivent pas perturber de façon drastique la cohésion inter-cellulaire de la structure cornée (41).

I.2.2.2.3) Le promoteur idéal

Idéalement, le but d'un promoteur d'absorption est d'accélérer la pénétration d'un principe actif en diminuant la résistance de la barrière cutanée sans endommager les cellules.

Les propriétés du promoteur de pénétration idéal se résument comme suit : il n'induit pas d'effet pharmacologique, il exerce une action spécifique, il doit être efficace immédiatement, avec une durée d'action programmée, il doit avoir une action réversible, le *Stratum corneum* doit immédiatement et complètement retrouver sa fonction de barrière, il doit être facilement incorporé dans le système transdermique, il doit être physiquement et chimiquement stable et doit être compatible avec tous les autres composants de la formule, il doit être non toxique, non irritant et non allergisant, il doit être économique et galéniquement ou cosmétiquement acceptable.

Remarque : Aucune substance ne peut satisfaire à toutes ces propriétés. Cependant, la molécule s'approchant le plus fidèlement du promoteur idéal est l'eau. De plus, nous avons vu précédemment que les principes actifs pénètrent mieux à travers un *Stratum corneum* hydraté (31,38,80).

I.2.2.2.4) Classification des promoteurs de pénétration

De nombreuses classifications existent dans la littérature. Nous n'en développerons qu'une, cette liste étant non exhaustive (tableau I).

Solvants organiques	Tensio-actifs	Esters d'acides gras	Divers
diméthylsulfoxyde (DMSO) diméthylacétamide (DMA) diméthylformamide (DMF) éthylène glycol chloroforme	anioniques lauryl sulfate de sodium cationiques bromure de cétylméthylammmonim non ioniques polysorbates (Tween®) alkyl éthers aryl éthers poloxamères	céthyl palmitate propylmyristate propyloléate décyoléate	Dérivés de la pyrrolidone Azone®

Tableau I : Exemples de promoteurs d'absorptions (20)

I.2.2.2.4.1) Les solvants organiques

Les solvants organiques, souvent lipophiles, accroissent la solubilisation des principes actifs lipophiles. Par ailleurs, ils agissent par dissolution des lipides de la couche cornée, et facilitent ainsi le passage des molécules actives (61). Cependant, après contact prolongé, ces substances peuvent entraîner d'importantes lésions des couches cellulaires. Ils ne sont donc pas utilisables pour la réalisation de dispositifs transdermiques. Ils sont plutôt employés pour favoriser la dispersion ou la dissolution du principe actif dans la matrice (par exemple, l'éthanol dans Estraderm TTS^{R}) (20).

Parmi les solvants organiques, les plus étudiés sont le DMSO, le DMF et le DMA. Des recherches ont été effectuées sur des souris à peau glabre. Ce sont des solvants dipolaires, aprotiques, miscibles à l'eau et aux solvants organiques. Ils sont donc facilement incorporables dans les préparations pharmaceutiques. Ils provoquent un gonflement des cellules de la couche cornée et une rupture des molécules de kératine. Ces solvants

désorganisent le *Stratum corneum* et augmentent sa perméabilité (69). Toutefois, le DMSO n'agit qu'à très forte concentration, ce qui accroît ses effets toxicologiques (19). De plus, il n'est pas facile à utiliser (31) et il est irritant pour la peau. En conclusion, nous pouvons dire que le DMSO et les composés voisins (DMA et DMF) n'auront jamais d'application clinique (41).

I.2.2.2.4.2) Les tensioactifs

Les tensioactifs augmentent la solubilité des principes actifs et entraînent une diminution de la tension superficielle au niveau des surfaces absorbantes. De plus, ils améliorent l'hydratation cutanée.

Les tensioactifs à caractère ionique ont un rôle dans la dénaturation cutanée.

Les tensioactifs sont utilisés dans les systèmes transdermiques, mais il ne faut jamais perdre de vue le rapport bénéfice pour la pénétration/risque irritant.

I.2.2.2.4.3) Les esters d'acides gras

Les esters d'acides gras saturés ou insaturés se révélent des promoteurs d'absorption efficaces (31).

I.2.2.2.4.4) Dérivés de la pyrrolidone

La plupart du temps, ils ont un rôle de solvant pour les principes actifs (38).

I.2.2.2.4.5) L'Azone® (1-dodécylazacycloheptane-2-one)

L'Azone® semble être un promoteur d'absorption efficace (31). Il a été synthétisé dans ce but : il a une affinité pour les composés hydrophiles et lipophiles et est faiblement toxique. De plus, il est actif à faibles concentrations.

Des recherches ont montré que l'action de l'Azone® est augmentée avec l'utilisation d'un cosolvant tel que le propylène glycol. Il faut néanmoins être prudent dans le choix du cosolvant. En effet, comme nous le montre la figure 17, le propylène glycol a une action synergique alors que le polyéthylène glycol 400 inhibe l'action de l'Azone® (19).

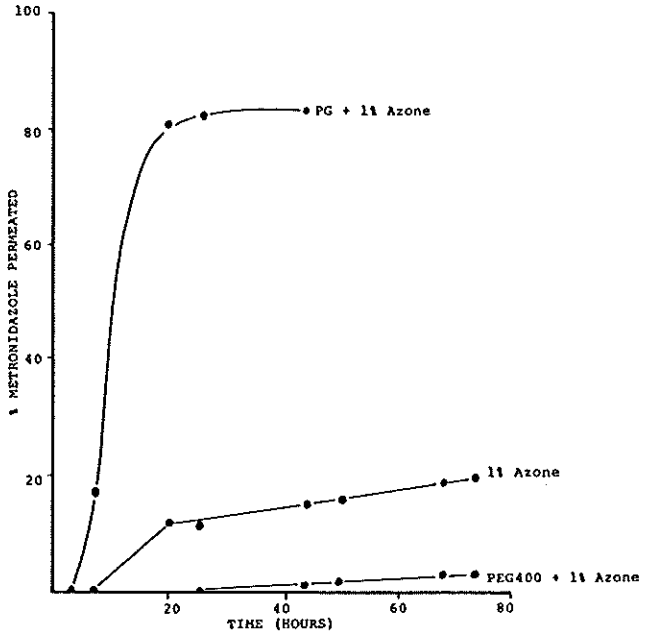

Figure 17 : Représentation graphique de la pénétration du métronidazole (à partir d'une solution éthanolique contenant 1% d'Azone et 18% de propylène glycol (PG) ou 18% de polyéthylène glycol 400 (PEG) à travers une peau humaine in vitro (20)

I.2.2.2.4.6) Conclusion

Nous pouvons dire qu'il existe potentiellement un grand nombre de promoteurs d'absorption. Toutefois, seuls quelques un peuvent être utilisés in vivo, ceci du fait de leurs propriétés toxiques et irritantes (31).

I.3) LES DIFFERENTS TYPES DE SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.3.1) Le système réservoir

La préparation est, dans ce cas, incluse dans un réservoir semi-solide dont l'une des parois est une membrane polymérique qui module la libération et la diffusion des principes actifs (1). Le ou les principes actifs sont dissous (sous forme de gel) ou dispersés dans le réservoir. Les principes actifs se trouvent à concentrations déterminées et en excès (23), ceci afin que la libération reste constante pendant toute la durée d'application (24).

La membrane est une membrane semi-perméable poreuse ou non poreuse. Elle est composée de silicones, d'hydrogel, d'acétate de cellulose, de résines acryliques ou de copolymères d'éthylène ou d'acétate de vinyle (80). Elle sépare la préparation de la peau et est choisie pour ses propriétés de perméabilité qui définissent la cinétique de libération du principe actif (46) et assure la régulation du débit (24). Elle contrôle donc la libération du ou des principes actifs, car la diffusibilité dans le réservoir n'est pas limitante en regard de cette membrane (67).

Le système réservoir est représenté par la figure 18.

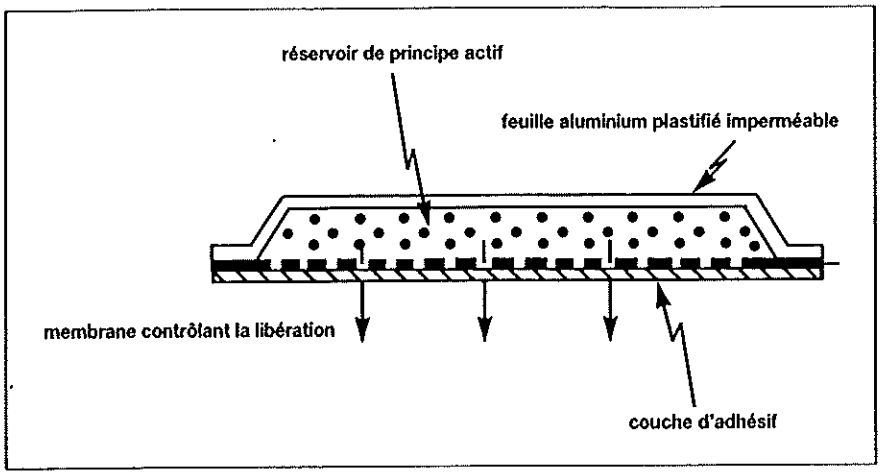

Figure 18 : Représentation schématique d'un système réservoir (80)

I.3.2) Le système matriciel

La préparation comporte, dans ce cas, une matrice polymérique solide ou semi-solide à une ou plusieurs couches (1). L'épaisseur et la surface de la matrice sont bien définies (80). Le ou les principes actifs sont dispersés ou dissous dans la matrice. Les principes actifs se trouvent à concentration déterminée et généralement élevée pour les mêmes raisons que précédemment (23). Les matrices sont le plus souvent constituées de polyvinylpyrrolidone ou d'élastomères de silicone (80). La préparation se trouve directement sur la peau (46).

La matrice assure un double rôle : un rôle de réservoir et un rôle de contrôle de la libération du principe actif (1,23). C'est donc la matrice qui définit la cinétique de libération du ou des principes actifs (46).

La matrice peut contenir des substances auto-adhésives qui assurent la fixation du système sur la peau (1).

Les dispositifs matriciels sont principalement monolithiques (67). (Figure 19).

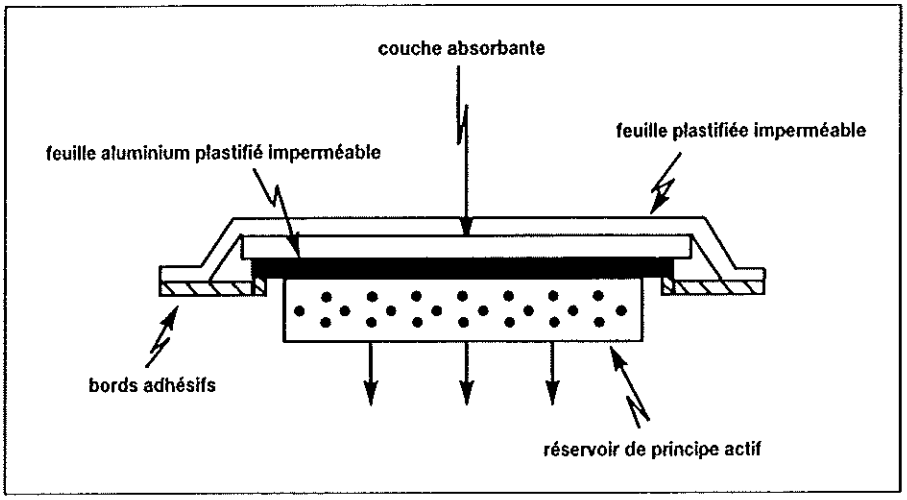

Figure 19 : Représentation schématique d'un système matriciel monolithique (80)

Cependant de nouvelles techniques sont apparues : le système matriciel « adhésif » et le système matriciel « multicouche ».

Un système matriciel est dit « adhésif » si l'adhésif enduit la totalité de la matrice. L'avantage principal est que l'épaisseur du système s'en trouve diminué, ce qui favorise la compliance et l'esthétique du système (80) (Figure 20).

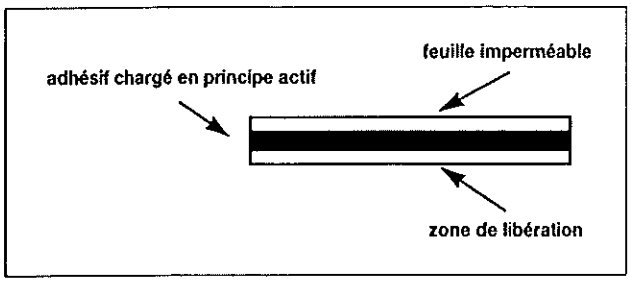

Figure 20 : Représentation schématique d'un système matriciel adhésif (80)

Un système matriciel « multicouche » présente plusieurs couches avec des concentrations différentes en principe actif (Figure 21) (80).

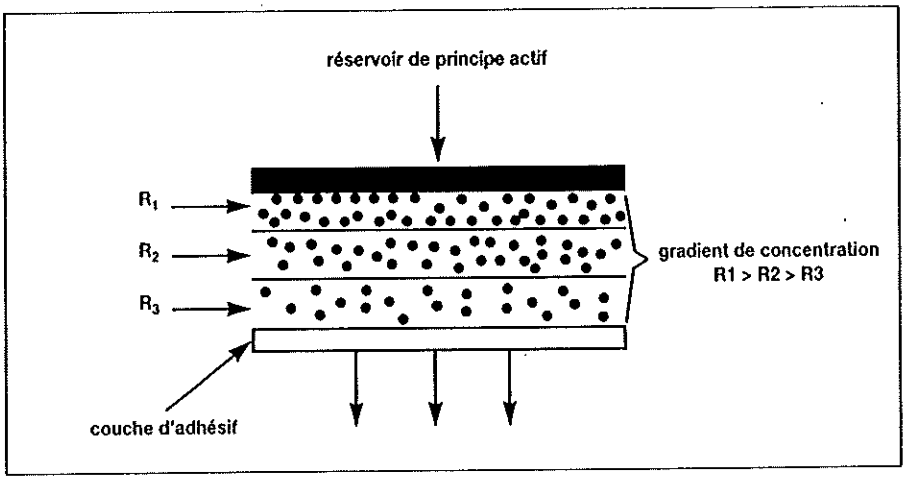

Figure 21: Représentation schématique d'un système matriciel multicouches (80)

La fabrication est plus simple que celle des autres dispositifs transdermiques et le coût en est donc diminué (80).

I.3.3) Le système à micro-réservoirs : MMD (Microrealed Drug Delivery)

Dans ce cas, il y a combinaison des deux dispositifs précédents : c'est un système hybride (23). Des microréservoirs scellés contenant le principe actif, sont dispersés de manière homogène dans une matrice. Ils libèrent progressivement le ou les principes actifs (Figure 22) (58).

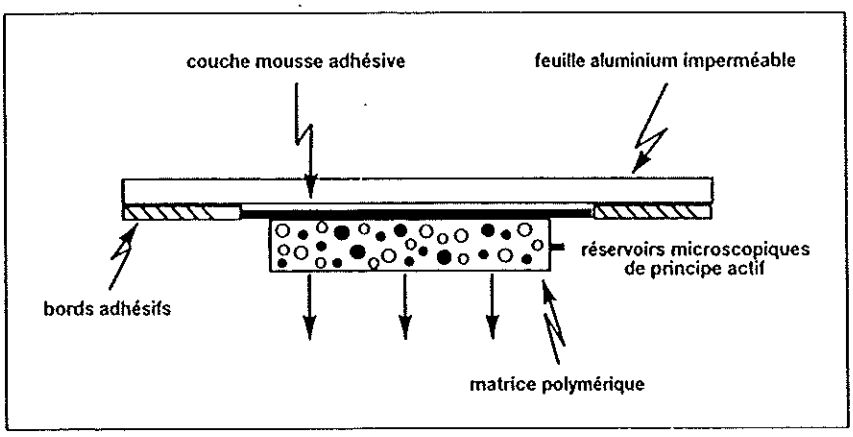

Figure 22 : Représentation schématique d'un système microréservoirs (80)

I.4) FONCTIONNEMENT DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

Le rôle des systèmes transdermiques est de délivrer de façon contrôlée un médicament dans l'organisme (58).

Idéalement, c'est le dispositif et non la peau qui contrôle la libération du principe actif. Dans ce cas, la biodisponibilité du principe actif devient moins dépendante des variations individuelles de la perméabilité cutanée. La cinétique de libération est alors d'ordre zéro, c'est-à-dire constante et indépendante du temps (80).

I.4.1) Mode de fonctionnement des systèmes réservoirs

Comme nous l'avons vu précédemment, le ou les principes actifs peuvent être dispersés ou dissous dans le réservoir. Il faut donc distinguer deux situations.

I.4.1.1) Cas où le principe actif est dispersé dans le réservoir

Ici la première loi de Fick est applicable. On peut la traduire par :

$$C = \frac{Ko}{KeVd} \qquad (13)$$

avec :

C, concentration sanguine de la molécule
Ko, vitesse de libération de la molécule
Vd, volume de distribution
Ke, constante d'élimination.

La concentration sanguine *C* est alors constante et est une fonction linéaire de la vitesse de libération de la molécule.

La cinétique de libération de la molécule est donc d'ordre zéro et linéaire en fonction du temps (58). La diffusion est stationnaire. Le terme de régime stationnaire désigne des conditions de diffusion particulière où les quantités de substance entrant et sortant sont égales : dans ce cas le gradient de concentration est constant (67).

I.4.1.2) Cas où le principe actif est dissous dans le réservoir

La cinétique de libération du principe actif est alors d'ordre 1 (67). La concentration sanguine *C* dépend de la concentration dans le système transdermique. Cependant, la cinétique reste linéaire, c'est-à-dire que la vitesse de pénétration est proportionnelle à la concentration du principe actif au niveau du site d'absorption (3).

$$C = \frac{K_1 Cm}{(K_1 - Ke)Vd}(e^{-KeT} - e^{-K_1 T}) \qquad (14)$$

avec :

K, constante de libération de la molécule
Cm, concentration de la molécule dans le système transdermique (58).

Si la couche adhésive contribue de façon non négligeable au contrôle de la libération, la perméabilité *Pa* de la couche adhésive peut être prise en compte (67).

I.4.2) Mode de fonctionnement des systèmes matriciels

Nous étudirons ici les dispositifs matriciels monolithiques. Dans ce cas, le ou les principes actifs sont répartis uniformément au sein d'une matrice polymère (67).

La cinétique de diffusion de la molécule, pour les systèmes matriciels, est d'ordre 1 et est une fonction non linéaire, c'est-à-dire fonction de la quantité de principe actif restant dans le dispositif (80).

Deux cas sont possibles.

I.4.2.1) Cas où le principe actif est dissous dans la matrice polymère

Le régime diffusionnel, dans ce cas, n'est pas stationnaire.On ne peut donc pas appliquer la première loi de Fick (67). On utilise la deuxième loi qui correspond aux régimes dépendant du temps (20).

Cette loi s'exprime ainsi :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{dJ}{dx} = D\frac{d^2C}{dx^2} \qquad (15)$$

où *t* est le temps de diffusion du principe actif.

L'intégration de cette équation conduit à :

$$Q = Qo\,(1 - e^{(-SdCsl/xV)}) \qquad (16)$$

où *Qo* est la quantité initiale de principe actif et *V* le volume du compartiment intérieur (20).

Les solutions de cette équation sont très complexes. On aura notamment :

$$\frac{M(t)}{Mo} = 1 - \sum_{n=o}^{\infty} \frac{8}{\prod^2 (2n+1)^2} \exp\left[\frac{-(2n+1)\Delta \prod^2 t}{n^2}\right] \qquad (17)$$

avec :

h, épaisseur du système matriciel

Ce résultat est donné par Baker Lonsdale (67).

I.4.2.2) Cas où le principe actif est dispersé dans la matrice polymère

Dans ce cas la résolution de l'équation de Fick est encore plus complexe (67) et nous ne détaillerons pas les résultats.

I.4.2.3) Conclusion

Il faut retenir que de la cinétique de libération des systèmes matriciels est très complexe.

La cinétique est d'ordre 1 (67), c'est-à-dire que la quantité de principe actif n'est plus fonction du temps mais de la racine carrée du temps. C'est un régime non stationnaire. En effet, le régime est dit non stationnaire quand le profil des concentrations au sein du champ diffusionnel varie au cours du temps (20).

Pour les systèmes matriciels « adhésifs », l'adhésif doit être pris en considération pour définir la cinétique de ce système.

Pour les systèmes matriciels « multicouches », un gradient de concentration est créé dans la matrice et permet d'obtenir une cinétique de libération d'ordre 0 (80).

I.4.3) Mode de fonctionnement des systèmes à micro-réservoirs

Comme nous l'avons vu précédemment c'est un système hybride. La cinétique de libération du principe actif est une cinétique mixte (80).

I.5) BIODISPONIBILITE DES PRINCIPES ACTIFS PRESENTES SOUS FORME DE SYSTEMES TRANSDERMIQUES

In vivo, il y a libération du principe actif par le système transdermique, diffusion à travers la peau, passage dans la circulation générale, distribution dans l'organisme puis élimination (67).

La figure 23 décrit la pharmacocinétique des systèmes transdermiques.

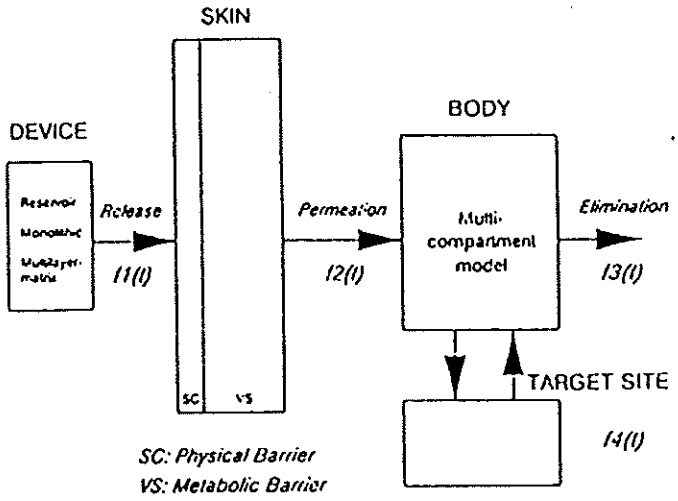

Figure 23 : Schéma des étapes de transport d'un principe actif à partir d'un système transdermique selon Franz (67)

I.5.1) Les paramètres limitants

Les paramètres limitants sont les vitesses de transport diffusionnel dans le système transdermique et dans la peau, les autres constantes de vitesse étant plus grandes. Dans ce cas, un état d'équilibre peut être atteint et ne dépend que du système transdermique et de l'absorption cutanée (67).

I.5.2) Modélisation pharmacocinétique

Dans la majorité des cas, le modèle est tout simplement un modèle mono-compartimental avec comme équation :

$$\frac{dQ}{dt} = SJ - kQ \qquad (18)$$

avec :

Q, quantité de principe actif dans le compartiment

k, constante d'élimination
J, flux de perméation cutanée
S, surface du système transdermique.

Si J est constant, l'équation (18) peut être résolue facilement :

$$Q = \frac{JS}{k}(1 - e^{-kt}) \qquad (19)$$

Un régime permanent est donc atteint, il est associé à un plateau de concentration plasmatique :

$$C = \frac{JS}{kV} = \frac{JS}{C_l} \qquad (20)$$

avec C_l=kV, clairance plasmatique (67).

La figure 24 illustre ce résultat.

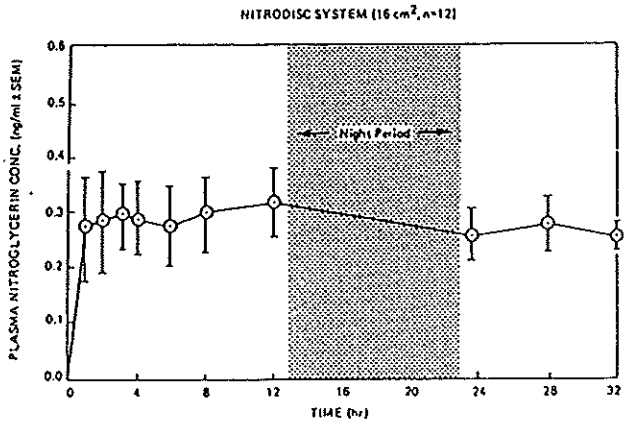

Figure 24 : Concentration plasmatique de nitroglycérine consécutive à l'application durant 32 heures d'un système transdermique Nitridisc (67)

L'équation (19) permet de déduire d'une étude pharmacocinétique, un flux d'absorption in vivo. Ce flux peut être comparé à un flux ex vivo, ceci dans l'objectif d'une corrélation in vitro/in vivo (67).

Le tableau II illustre ceci.

Spécialitées	Ex vivo (peau de souris hailess)	Ex vivo (peau humaine)	In vivo (homme)
Nitrodisc®	0,426	-	0,714
Nitrodur®	0,408	0,487	0,410
Transderm-Nitro®	0,338	0,461	0,427
Deponit®	0,175	-	0,318

Tableau II : Flux d'absorption cutanée de nitroglycérine (en mg/cm²/jour) (67)

Parfois, les constantes pharmacocinétiques de vitesse de transfert ou d'élimination sont insuffisantes face aux constantes diffusionnelles dans le système et dans la peau. Le régime transitoire n'est donc pas à négliger (67).

Dans ce cas, le modèle est très complexe ainsi que les équations à résoudre. Dans cette partie, nous essayerons de mieux comprendre ce modèle. Nous détaillerons celui de Guy et Hadgraft, qui a été mis au point pour interpréter l'absorption percutanée et l'excrétion urinaire des principes actifs administrés par voie transdermique (Figure 25). Les paramètres cinétiques associés à ce modèle illustrent les principales étapes de la perméation. Ces paramètres sont fondés sur l'étude des caractères physico-chimiques de la molécule(20).

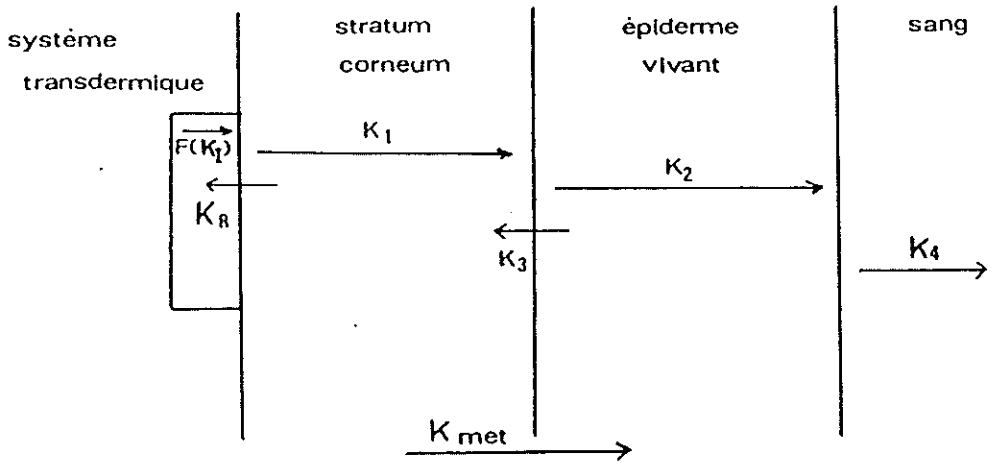

Figure 25 : Modèle pharmacocinétique pour l'étude de l'absorption percutanée (20)

$F_{(Kl)}$ décrit la cinétique de libération de la substance à partir du système transdermique. Cette fonction peut être d'ordre 0, 1 ou mixte. Ce dernier cas s'applique aux systèmes transdermiques réservoirs, dans lesquels le principe actif est présent au niveau du réservoir et de la couche adhésive. La libération du principe actif suit une cinétique d'ordre 0 au niveau du réservoir et une cinétique d'ordre 1 au niveau de la couche adhésive.

K_r représente le coefficient de partage de la molécule diffusant entre la forme percutanée et le *Stratum corneum.* D'une manière générale, les dispositifs transdermiques sont conçus pour des valeurs de K_r peu élevées, donc en principe, pour des composés non ionisés.

K_1 et K_2 sont des constantes de cinétique d'ordre 1. Elles décrivent respectivement la diffusion de la molécule à travers la couche cornée et l'épiderme vivant.

K_3 est une constante qui montre l'affinité différencielle de la molécule entre le *Stratum corneum* et l'épiderme vivant. Plus l'affinité de la molécule pour la couche cornée est grande et plus le temps de transit dans le *Stratum corneum* est long.

K_4 représente la cinétique d'élimination du principe actif à partir de la circulation. Cette constante est déterminée en suivant la cinétique d'élimination plasmatique de la molécule administrée par voie intra-veineuse.

K_{met} représente l'inactivation éventuelle de la molécule lors de son passage à travers la peau. Elle représente l'influence de l'effet de premier passage cutané (20).

K_1 et K_2 sont reliées au coefficient de diffusion de la molécule dans le milieu correspondant par la relation de Stokes-Einstein (67).

$$D = \frac{C}{M^{1/3}} \qquad (21)$$

avec :

D, coefficient de diffusion (en cm²/s)
M, la masse moléculaire
C, constante.

De l'équation (21) nous pouvons en déduire que le coefficient de diffusion d'une molécule à travers la peau est très dépendant de sa masse moléculaire et donc de sa taille. La diffusion est extrêmement réduite dés lors que la masse moléculaire est supérieure à 800 Daltons. La relation de Stokes-Einstein s'applique pour les molécules de taille moyenne qui diffusent.

Le coefficient de diffusion peut être évalué par rapport à une molécule dont la diffusibilité dans le *Stratum corneum* a été calculée ou molécule de référence (67).

L'acide benzoïque est la molécule de référence (58), qui a permit d'établir l'équation de Guy :

$$D = D_{AB}[M/M_{AB}]^{-1/3} \qquad (22)$$

avec :

D_{AB}, coefficient de diffusion de l'acide benzoïque dans la couche cornée = $1,1x10^{-10}cm^2/s$
M_{AB}, masse molaire de l'acide benzoïque soit 122.

d'ou l'équation devient :

$$D=1,1x10^{-10}\ [M/122]^{-1/3} \qquad (23)$$

D_{AB} a été déterminé par Anjo (67).

Kasting a envisagé une autre approche théorique du coefficient de diffusion du principe actif dans le *Stratum corneum* (67), soit :

$$D= D_0 e^{-ßM} \qquad (24)$$

Avec $D_0=1,7\times 10^{-8}cm^2/s$ et $ß=0,022$

En conclusion, lorsque K est connu, on peut déduire K_1,K_2,K_3 par les équations :

$$K_3/K_2 = K/5 \qquad (25)$$

$K=K_{oct/eau}$

$$K_1=K_1^{AB}\ (M^{AB}/M)^{1/3} \qquad (26)$$
$$K_2=K_2^{AB}\ (M^{AB}/M)^{1/3} \qquad (27)$$

où $K_1^{AB}=0,18h^{-1}$
$K_2^{AB}=2,9h^{-1}$

K_1^{AB} et K_2^{AB} sont les constantes de diffusion de l'acide benzoïque à travers la couche cornée et l'épiderme vivant.

Le rapport K_3/K_2 représente le coefficient de partage réel entre la couche cornée et l'épiderme vivant.

Les équations (26) et (27) sont déduites par Guy de l'équation (22) (67).

I.5.3) Exploitation des paramètres pharmacocinétiques

L'analyse du modèle pharmacocinétique in vivo permet de déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques d'une molécule administrée par voie transdermique.

I.5.3.1) Diffusion du principe actif à travers le véhicule

Dans le cas idéal, l'étape limitante doit être la diffusion du principe actif à partir de la forme transdermique et non à travers la peau (80). $F_{(Kl)}$ est remplacée par K_0 et est donné par l'équation :

$$K_0=(Vd\ K_4\ C_{ss})/S \qquad (28)$$

avec :

K_0 , taux de pénétration théorique (µg/cm²/h)
Vd, volume de distribution (ml)
C_{ss}, concentration plasmatique de la molécule à l'état d'équilibre (g/ml)
S, surface de la forme transdermique (cm²).

L'étape limitante (étape la plus lente) détermine le taux de pénétration du principe actif quel que soit le type de cinétique.

Dans la conception des systèmes transdermiques, deux situations peuvent se rencontrer :

$K_0<K_1$: la diffusion de la molécule à travers le véhicule est plus lente que sa vitesse de pénétration à travers la peau. L'étape limitante de la pénétration est située au niveau du véhicule.

$K_0>K_1$: l'étape limitante de l'absorption est la pénétration à travers la peau, c'est-à-dire à travers la couche cornée, la diffusion à travers

l'épiderme vivant et le derme étant beaucoup plus rapide qu'à travers le *Stratum corneum* (20).

I.5.3.2) Distribution du principe actif entre le véhicule et la couche cornée

K_r doit être le plus faible possible pour assurer une meilleure pénétration. Ceci peut être amélioré par l'utilisation de différents constituants (80).

I.5.3.3) Diffusion du principe actif à travers la couche cornée et l'épiderme vivant

Nous avons vu que la diffusion à travers l'épiderme vivant ne peut pas être une étape limitante. A l'inverse, la diffusion dans la couche cornée peut être l'étape limitante ($K_2 >> K_1$) : elle constitue l'un des principaux obstacles au passage des substances à travers la peau vers la circulation générale.

I.5.3.4) Partage entre le *Stratum corneum* et l'épiderme vivant

Si K_3/K_2 est élevé alors le principe actif se distribue préférenciellement dans le *Stratum corneum*, (cas des molécules lipophiles, par exemple) (20). L'utilisation de promoteurs d'absorption diminue ce phénomène (80).

I.5.3.5) Calcul la concentration plasmatique *C*

$$C = \frac{SK_1K_1K_2}{Vd}\left[\frac{1}{abe} - \frac{e(\exp - at)}{a(a-b)(a-e)} - \frac{e(\exp - bt)}{b(b-a)(b-e)} - \frac{e(\exp - et)}{e(e-a)(e-b)}\right] \quad (29)$$

$$a + b = K_2 + K_3 + K_4$$
$$ab = K_2K_4$$
$$e = K_1 + K_2$$

I.5.4) Exemples d'applications

Le modèle pharmacocinétique de Guy et Hadgraft a été utilisé pour divers principes actifs. L'exploitation mathématique de ce modèle a permis d'établir un profil théorique de libération plasmatique d'un certain nombre molécules à partir des formes transdermiques (Tableau III).

	Oestradiol	Nitroglycérine	Scopolamine	Clonidine
PM	272,40	227,00	303,40	230,00
Log K	2,49	2,05	1,24	0,80
T1/2 (h)	0,05	0,04	1,12	8,50
Vd (l)	4,81	231,00	70,00	147,00
A (cm^2)	20,00	10,00	2,50	5,00
K($\mu g/cm^2/h$)	0,21	36,00	3,80	1,60
K^{-1} (h)	1,30	1,30	1,30	1,30
Kr (h)	10,00	10,00	10,00	10,00
K_1 (h)	0,14	0,15	0,14	0,15
K_2 (h)	2,22	2,40	2,14	2,40
K_3 (h)	137,00	53,00	7,44	3,20
K_4 (h)	13,90	18,00	0,62	0,08

Tableau III : Données physico-chimiques et pharmacocinétiques de la libération de quelques principes actifs à partir de formes transdermiques (20)

De plus, Guy et Hadgraft, de par leur modèle, ont comparé les situations ex vivo /in vivo (Figure 26).

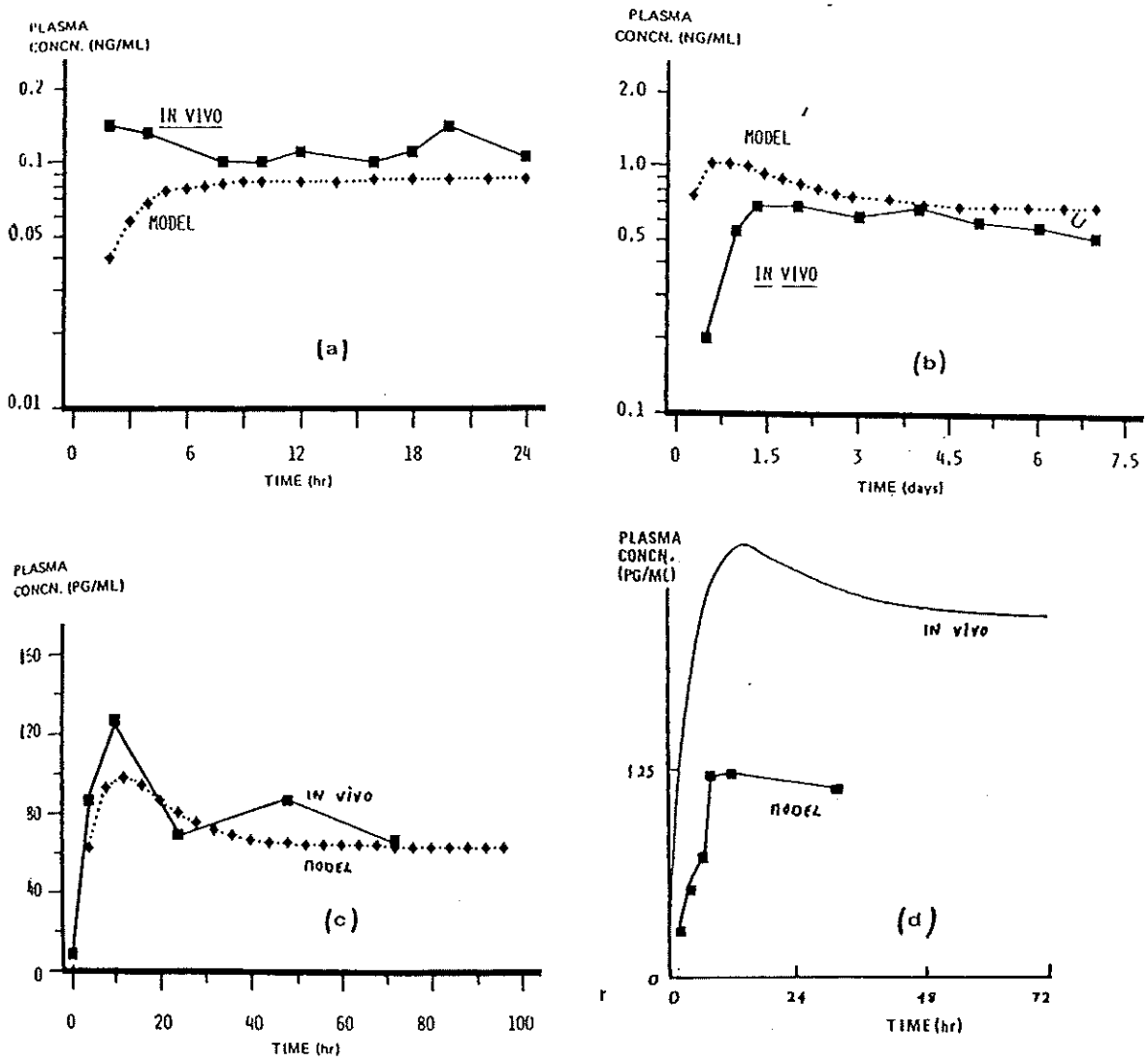

Figure 26 : Cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps: (a) nitroglycérine, (b) clonidine, (c) oestradiol, (d) scopolamine (20)

I.5.5) Conclusion

Le principe de fonctionnement des systèmes transdermiques est basé sur la délivrance d'une dose immédiatement accessible et une réserve autorisant une distribution prolongée, différée et constante. La libération est contrôlée par la diffusion dans la phase polymérique (matrice ou membrane), entretenue par un maintien constant d'un gradient de concentration réservoir-peau (23).

I.6) AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES

I.6.1) Les avantages

Les dispositifs transdermiques ont des qualités non négligeables par rapport aux autres formes galéniques destinées à la voie transcutanée et par rapport aux autres voies visant à véhiculer les principes actifs vers la circulation générale.

La dose de principe actif est bien déterminée par rapport aux formes topiques classiques. La vitesse de libération des principes actifs est mieux maîtrisée. L'administration est continue comme pour les perfusions. Il n'y a pas de pics de concentration plasmatique. Le taux plasmatique du principe actif est en plateau, ceci de façon prolongée. La variabilité des concentrations plasmatiques inter-intra individuelle reste faible, ces variations étant souvent liées aux caractéristiques du milieu gastro-intestinal. Il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique et digestif, ce qui induit un gain d'activité. Cependant, le principe actif peut être soumis à l'action des enzymes de la peau. Cela peut être indispensable pour l'utilisation de prodrogues. Pour certains principes actifs, l'absorption intestinale est très irrégulière. Donc, il est nécessaire dans ce cas d'accroître les doses, ce qui peut entraîner des effets secondaires. Avec les systèmes transdermiques, les principes actifs ne subissent pas d'absorption intestinale, les doses ne sont pas augmentées et donc il y a diminution des effets secondaires. On peut utiliser des principes actifs de demi-vie courte pour un traitement prolongé. En effet, les systèmes transdermiques permettent d'obtenir un concentration sanguine en plateau même pour des molécules actives de demi-vie courte. Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'une modification de la demi-vie d'élimination mais d'une prolongation d'absorption. On peut utiliser des doses faibles de façon prolongée et avoir l'effet thérapeutique désiré. Pour les molécules ayant une marge thérapeutique étroite ce phénomène permet une plus grande sécurité. Les doses étant faibles et la fréquence d'administration réduite, il n'y a pas de pics plasmatiques, les effets secondaires et le risque de surdosage en sont diminués. Les risques d'infection sont également diminués car il n'y a pas effraction de la peau. Le traitement peut être arrêté brutalement en enlevant simplement le dispositif. Le taux plasmatique de principe actif, dans ce cas, diminue assez rapidement. La bonne observance du traitement est un avantage majeur. Les systèmes se posent et se retirent facilement par le patient lui-même ou par son entourage. La durée d'action des dispositifs transdermiques étant de 24h à une semaine, ce mode d'administration n'est que peu contraignant et réduit la fréquence d'administration. Le coût est moins élevé que celui généré par les thérapeutiques par voie parentérale (1,23,24,46,51,58,73).

En conclusion, on peut dire que les systèmes transdermiques permettent de mieux maîtriser la posologie et de maintenir à un certain niveau le taux de principe actif libéré pendant toute la durée d'application (24).

I.6.2) Les inconvénients

Comme nous l'avons vu précédemment, les inconvénients des systèmes transdermiques dépendent essentiellement de la physiologie de la peau, de l'activité in vivo du principe actif et des propriétés physico-chimiques des excipients et du principe actif.

Le choix des principes actifs possibles reste donc très limité. Les risques d'irritation ou d'allergie sont d'autres facteurs limitant à l'utilisation de certains principes actifs ou adjuvants. Bien que les allergies aux systèmes transdermiques soient rares, il convient de dire qu'elles existent. Elles se traduisent par des eczémas de contact, localisés ou généralisés. De nombreux cas d'allergie sont dus à des composants de la couche adhésive (colophane, hydroxypropylcellulose, éthanol, méthacrylates...). Néanmoins, certaines allergies ne sont pas dues au patch lui-même mais elles ont pour origine les principes actifs introduits dans la préparation, en particulier la trinitrine et la nicotine. De plus, des lésions dermatologiques secondaires à la pose comme des irritations, des surinfections (miliaire sudorale, folliculite...) liées à la macération, des érythèmes passagers liés au décollement du patch s'observent chez des patients à peau très sensible et même des brûlures dues aux rayonnements micro-ondes pour les dispositifs contenant de l'aluminium. Les systèmes enzymatiques de la peau peuvent métaboliser les principe actifs. Par conséquent, les molécules peuvent perdre leur activité thérapeutique. Il existe un délai important avant d'atteindre l'activité thérapeutique recherchée. L'application doit se faire en un endroit sec, sain et propre où la pilosité est rare. Lors d'une nouvelle application, il est conseillé de poser le système transdermique à un endroit différent. Certains patchs peuvent entraîner un phénomène d'accoutumance, les systèmes à base de dérivés nitrés par exemple (1,24,28,46,58,73).

Du fait de ces différents inconvénients, actuellement les principes actifs utilisés dans les dispositifs transdermiques sont la trinitrine, l'oestradiol, la lévonorgestrele, le fentanyl, la scopolamine, la lidocaïne et prilocaïne, la nicotine et la clonidine (46).

I.7) LES ESSAIS DES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES

La Pharmacopée européenne préconise deux essais.

I 7.1) Uniformité de teneur

Cet essai est basé sur la détermination de la teneur en principe actif pour une unité individuelle au sein d'un échantillon et pour l'échantillon lui-même. Pour le dernier cas, une moyenne est établie.

Le système transdermique satisfait à l'essai si la teneur moyenne de l'échantillon (10 unités) est comprise entre 90% et 110% de la teneur indiquée sur l'étiquette et si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 75% et 124% de la teneur moyenne (17).

I 7.2) Essai de dissolution

Cet essai est destiné à montrer que la libération du ou des principes actifs est satisfaisante (18). Il permet de déterminer leur vitesse de dissolution. Trois méthodes sont décrites à la Pharmacopée : la méthode de l'appareil à disque, la méthode de la cellule et la méthode du cylindre rotatif (17). L'un ou l'autre de ces procédés peut être utilisé selon la composition, la forme et les dimensions du dispositif à examiner (18).

Le principe consiste à installer le système transdermique, au sein d'un récipient, dans un milieu de dissolution déterminé. Une fois le dispositif mis en place, l'appareil est allumé et il est réglé en tours/minutes.

Le système transdermique satisfait à l'essai si la quantité du ou des principes actifs passée en solution, exprimée par unités de surface et par unités de temps, est comprise dans des limites déterminées (17).

II. EXEMPLES DE PATCHS

II.1) EXEMPLES DE PATCHS MEDICAMENTEUX

Actuellement, en France, huit principes actifs ont été mis sur le marché sous la forme galénique « timbre transdermique » : l'estradiol (seul

ou associé au lévonorgestrel), le fentanyl, la lidocaïne associée à la prilocaïne, la nicotine, la scopolamine et la trinitrine.

II.1.1) Le patch médicamenteux contenant du fentanyl

Le système transdermique Durogésic® contient comme principe actif le fentanyl. Quatre dosages sont disponibles : 25µg/h, 50µg/h, 75µg/h et 100µg/h (29).

II.1.1.1) Le principe actif

II.1.1.1.1) Caractéristiques du fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde morphinomimétique du groupe des anilino-4-pipéridine (78). Le fentanyl est un agoniste morphinique pur. Il est doté d'une activité hautement sélective pour les récepteurs µ (affinité 3,5 fois supérieure à celle de la morphine) (68). Ce sont principalement ces récepteurs qui permettent par l'action agoniste de la morphine ou des morphinomimétiques, l'action analgésique (30). Grâce à sa liposolubilité, le fentanyl passe facilement la barrière hémato-encéphalique et a donc un fort pouvoir analgésique (42,47). Par ses caractéristiques physico-chimiques (faible poids moléculaire, bonne lipophilie et hydrophilie) et par son index thérapeutique (100 à 300 fois plus puissant que la morphine), le fentanyl peut être utilisé par voie transdermique (30,78).

II.1.1.1.2) Données pharmacocinétiques

Dès l'application du dispositif sur la peau, le fentanyl migre de la zone adhésive présaturée vers la couche cutanée superficielle puis à travers la peau jusqu'à la circulation systémique (30).

La constitution d'un réservoir cutané retarde l'apparition du fentanyl dans le sang. Ce dernier est présent dans le sang environ deux heures après la pose du système transdermique (30,47). Les concentrations sanguines augmentent progressivement pendant les douze à quatorze premières heures, ceci pour atteindre un plateau entre 24 à 72 heures (Figure 27) (29,30,47).

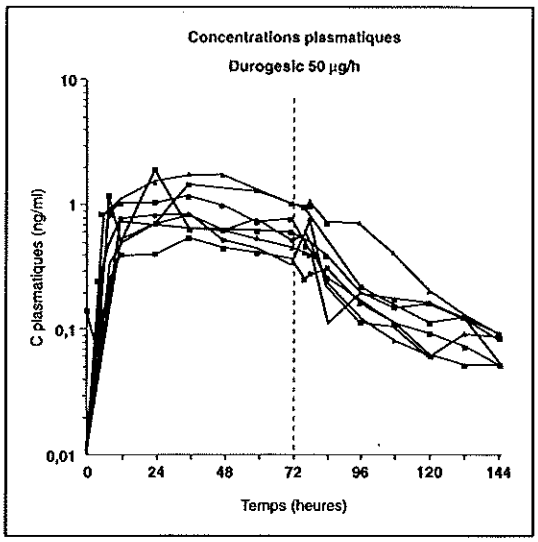

Figure 27 : Concentrations plasmatiques de fentanyl après administration transdermique pendant 72 heures (49)

Cette courbe explique que l'effet clinique apparaisse 8 à 12 heures après la pose du premier patch (29,30,47).

Le pourcentage d'absorption est calculé à l'état d'équilibre. Environ 50% de fentanyl sont absorbés en 24 heures, plus de 80% en 48 heures et 94% en 72 heures (47,60). Ainsi, le passage transcutané du fentanyl est régulé à deux niveaux : par la membrane microporeuse et par l'absorption cutanée (47).

La biodisponibilité est très élevée (92% en moyenne). Ceci montre l'absence de métabolisme cutané ou de dégradation par la flore cutanée. En revanche, il existe une grande variabilité inter-individuelle (57 à 146%). Il y a donc des adaptations posologiques à faire selon les individus (30,47).

Le délai d'apparition (Tmax) de la concentration maximale (Cmax) montre l'accumulation du fentanyl dans la peau. La peau joue un rôle de réservoir cutanée (78).

Il existe une relation linéaire entre la posologie et le taux plasmatique à l'équilibre (Figures 28 et 29) (37).

Les légères variations de concentration sont liées aux mouvements d'accumulation-déplétion des réservoirs cutanés au cours des changements de patchs. L'administration prolongée (cinq patchs successifs) a montré que la cinétique était stable. Ceci confirme le modèle d'un stockage cutané intermédiaire. Il semble que la stabilité soit établie au bout du deuxième patch (30).

Après le retrait du patch, les concentrations plasmatiques diminuent de 50% environ entre la treizième et la vingt-deuxième heures selon les sujets (Tableau IV). Des concentrations résiduelles peuvent persister longtemps après le retrait du Durogésic®. Cependant, il est important de dire qu'elles sont faibles et se situent en-dessous de la concentration minimale efficace (valeur moyenne : 0,63µg/l ; extrêmes : 0,23 – 1,18µg/l)(42,47,71).

	Durogesic® 50 µg/h. Concentration plasmatique chez des patients témoins (ng/ml)									
	Temps (heures)	DEF	VIA	MIL	SCHJ	ROD	DAS	BAT	DUR	Moyenne = E.T.
Pose	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00
	4	0,11	0,17	≤ 0,05	0,22	0,10	0,24	0,06	0,07	0,13 ± 0,07
	6	0,23	0,30	0,09	0,44	0,52	0,82	0,65	0,21	0,41 ± 0,25
	8	0,26	0,47	0,25	0,85	0,31	0,81	1,17	0,34	0,56 ± 0,34
	12	0,71	0,75	0,39	1,03	0,51	1,00	0,50	0,50	0,67 ± 0,24
	24	0,70	0,81	0,40	1,50	0,69	1,01	1,88	0,69	0,96 ± 0,49
	36	1,42	0,83	0,53	1,75	0,79	1,15	0,63	0,65	0,97 ± 0,43
	48	–	0,51	0,45	1,72	0,62	0,97	0,63	0,61	0,79 ± 0,44
	60	1,29	0,44	0,41	1,31	0,75	0,71	0,62	0,54	0,76 ± 0,35
Retrait	72	0,99	0,33	0,36	1,02	0,51	0,76	0,58	0,45	0,62 ± 0,27
Heures après le retrait	4	0,93	0,59	0,25	0,96	0,53	0,46	0,54	0,41	0,58 ± 0,24
	6	0,94	0,73	0,27	1,02	0,45	0,46	0,50	0,40	0,59 ± 0,27
	12	–	0,23	0,30	0,71	0,11	0,26	0,38	0,23	0,32 ± 0,19
	24	0,22	–	0,16	0,70	0,19	0,11	0,20	0,12	0,24 ± 0,20
	36	0,15(1)	0,10	0,11	0,41	0,17	0,11	0,15	0,08	0,16 ± 0,10
	48	0,11(2)	0,06	0,06	0,20	0,16	0,09	0,16	0,06	0,11 ± 0,05
	60	0,12(3)	≤ 0,05	0,05	0,13	0,13	0,07	0,12	0,09	0,09 ± 0,04
	72	0,05(4)	≤ 0,05	0,05	0,09	0,09	≤ 0,05	0,08	0,09	0,06 ± 0,03

(1) 114 heures (2) 126 heures (3) 138 heures (4) 150 heures

Tableau IV : Evolution des concentrations plasmatiques pendant la pose et après le retrait de Durogésic® 50µg/h (48)

II.1.1.2) Description du patch

Le système transdermique Durogésic® est un système réservoir rectangulaire transparent (Figure 31), on le retrouve sur le marché sous quatre dosages (Tableau V) (30).

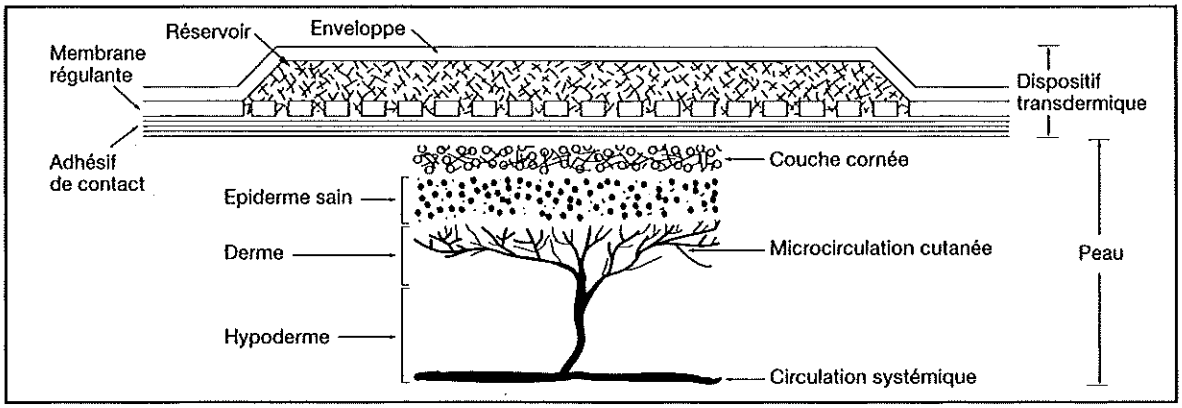

Figure 31: Représentation schématique du dispositif transdermique durogésic® (30)

Dosage de Durogésic®	Durogésic® 25	Durogésic® 50	Durogésic® 75	Durogésic® 100
Surface	10cm²	20cm²	30cm²	40cm²
Contenu en fentanyl	2,5mg	5,0mg	7,5mg	10mg
Fentanyl délivré par heure	25µg/h	50µg/h	75µg/h	100µg/h
Fentanyl délivré par 24 heures	0,6mg/24h	1,2 mg/24h	1,8 mg/24h	2,4 mg/24h
Concentrations Sériques (ng/ml)	0,3-0,6	0,5-2,0	0,8-3,0	1,0-4,0
Concentrations Maximales (µg/l)	0,69	0,81-1,43	2,05	2,36±1,3
Tmax (h)	24	17-36	48	21,5

Tableau V : Caractéristiques des systèmes transdermiques Durogésic® (48)

Le réservoir est en polyester imperméable. Il contient un gel d'hydroxycellulose dans lequel est solubilisé le fentanyl. De plus, il renferme de l'alcool qui favorise la pénétration cutanée et de l'eau purifiée. Ce réservoir est protégé par un feuillet adhésif siliconé, en fluorocarbone diacrylate et polyester, pelable (30,47,78).

La membrane régulante est un copolymère d'acétate d'éthylène/acétate de vinyle. Elle régule la diffusion du fentanyl. Cette membrane microporeuse est la caractéristique du dispositif par sa surface et

sa capacité de diffusion. La quantité délivrée est proportionnelle à la surface de contact cutanée et donc à la taille du système (30,47,60,78).

II.1.1.3) Indications et contre-indications

Durogésic® est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire décompensée, d'hypersensibilité au fentanyl ou aux adhésifs présents dans le système, de douleurs post-opératoires et d'allaitement (47).

II.1.2) Le patch médicamenteux contenant de la lidocaïne et de la prilocaïne

Emlapatch® 5% est formulé à base de lidocaïne et de prilocaïne.

II.1.2.1) Composition

II.1.2.1.1) La crème Emla® 5%

II.1.2.1.1.1) Les principes actifs

La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux à liaison amide. Ils sont utilisés pour des anesthésies superficielles de la peau. Chaque pansement contient 25 mg de ces deux molécules (22).

II.1.2.1.1.2) Les excipients

La pénétration cutanée des anesthésiques locaux peut être augmentée par l'emploi de certains adjuvants. La crème Emla® 5% contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Arlatone 289®) tensioactif non ionique qui a un rôle d'émulsionnant, un gélifiant carboxyvinylique (Carbomer 934P®) utilisé afin d'obtenir une consistance de crème, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau purifié (10,22).

L'émulsion obtenue est une émulsion huile dans eau, dans laquelle le mélange eutectique d'anesthésiques locaux (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) constitue la phase dispersée. Il s'agit d'une formulation à haute teneur en lidocaïne et prilocaïne bases. Appliqués sur la

peau, les deux anesthésiques du mélange eutectique Emla® sont absorbés et partiellement ionisés au pH des liquides de l'organisme (26,27).

II.1.2.1.2) Emlapatch® 5%

Emlapatch® est un pansement adhésif cutané d'un millimètre d'épaisseur et de 10cm² renfermant un gramme d'émulsion protégé par un adhésif. Un gramme d'émulsion contient vingt-cinq milligrammes de lidocaïne et vingt-cinq milligrammes de prilocaïne.

En son centre, il est constitué d'un disque absorbant en cellulose, contenant les anesthésiques. Ce disque est entouré d'une bande circulaire de mousse adhésive. Cette bande est en polyéthylène recouverte d'un adhésif en acrylate. Le tout est recouvert d'une feuille stratifiée aluminium/plastique (22).

II.1.2.2) Données pharmacocinétiques

A température ambiante, le mélange lidocaïne et prilocaïne bases en proportion 1 :1 forme spontanément une huile, ce qui constitue un mélange eutectique. L'émulsion de cette huile dans de l'eau permet le passage à travers la barrière cutanée et une anesthésie de la peau.

Le franchissement de la barrière cutanée est du à deux facteurs : la concentration importante en principes actifs sous forme de base et la présence d'eau (22).

II.1.2.3) Conclusion

On ne parle pas de système transdermique pour Emlapatch® mais de pansement occlusif ou de pansement adhésif cutané. Le passage transcutané est fonction de la dose de principes actifs, du temps d'application et fonction de cette émulsion eutectique. Le mélange n'est inclus ni dans un réservoir, ni dans une matrice.

II.1.3) Le patch médicamenteux contenant de la scopolamine

II.1.3.1) Caractéristique du principe actif : la scopolamine

Alcaloïde retiré de la belladone, la scopolamine est un anticholinergique périphérique d'action sédative et anti-nauséeuse. Il bloque les influx du nerf vagal vers les centres du vomissement. C'est un antiémétique efficace et puissant. Cependant, il possède une marge

thérapeutique étroite et une demi-vie très courte (moins d'une heure). L'irrégularité de l'absorption intestinale rend nécessaire l'utilisation par voie orale ou par voie parentérale de doses importantes et répétées. Dans ce contexte, les effets secondaires de type muscarinique de la scopolamine sont inévitables et fréquents (sécheresse buccale, vision floue, rétention urinaire, tachycardie et photophobie). Cette molécule est donc peu utilisée par voie orale ou par voie parentérale pour prévenir le mal des transports. En revanche, l'utilisation de la voie percutanée pour la scopolamine dans l'indication « mal des transports » est possible, avec très peu des effets secondaires habituels observables avec les autres voies (24,45,54,66).

II.1.3.2) Le patch Scopoderm®

Le système transdermique à base de scopolamine actuellement sur le marché en France est Scopoderm® (Tableau VI). Il est disponible en un seul dosage. Il permet d'administrer 0,5 mg de scopolamine pendant trois jours. Pour obtenir le même effet thérapeutique, il faudrait des injections intra-musculaire de 200µg de scopolamine toutes les six heures, soit 2,4mg sur trois jours. Cette forme galénique est donc intéressante pour cette molécule (55,66).

Dosage de Scopoderm®	Scopoderm® 1mg/72h
Surface	2,5cm²
Contenu en scopolamine	1,5mg
Scopolamine délivrée en 72 heures	0,5mg
Vitesse de diffusion	2µg/cm²/h

Tableau VI : Caractéristiques du système transdermique Scopoderm® (24,73)

II.1.3.2.1) Galénique de Scopoderm®

C'est un disque réservoir, plat et ultra mince (0,2mm), de couleur chair, donc peu apparent sur la peau. Il se caractérise par sa faible dimension (2,5cm² de surface) et son auto-adhésivité. Il est composé de cinq couches (Figure 32).

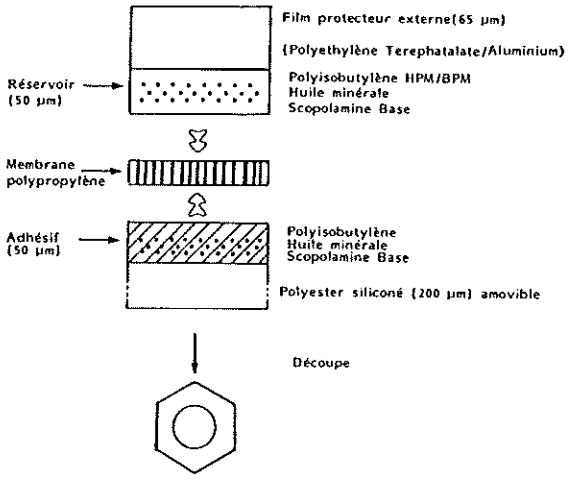

Figure 32 : Les différentes couches du système transdermique Scopoderm® (66)

Le film protecteur externe, de couleur chair à l'extérieur est constitué d'un film de polyester recouvert d'une fine pellicule d'aluminium. Il est imperméable et protége ainsi le système contre les agents extérieurs (eau, soleil...).

Le réservoir de principe actif constitué de polyisobutylènes de bas et hauts poids moléculaires, d'huile minérale, de chloroforme et de la majorité de la quantité de scopolamine présente dans le dispositif. Il forme une matrice souple. Cette suspension contenue dans le réservoir a un aspect figé et non pas liquide.

La membrane microporeuse de contrôle, en polypropylène, assure une libération constante et contrôlée de la scopolamine à partir du réservoir. Elle est recouverte sur toute sa surface d'une couche d'adhésif de manière à assurer un contact direct et étroit avec la peau. Cet adhésif contient une dose de charge de scopolamine de manière à saturer rapidement la peau et permettre ainsi d'atteindre plus rapidement des concentrations plasmatiques efficaces et donc de raccourcir le temps de latence.

Un feuillet externe en polyester siliconé recouvre la couche adhésive afin de protéger le système. Il est enlevé juste avant l'application sur la peau (23,24,66).

II.1.3.2.2) Pharmacocinétique de Scopoderm®

Le principe de fonctionnement de Scopoderm® est simple. Il s'agit d'un transport passif dû au gradient de concentration.

Au cours des 5 à 6 premières heures, la vitesse de délivrance du principe actif est élevée car la dose de scopolamine contenue dans la couche adhésive est libérée (140µg environ), saturant ainsi l'épiderme. Cette saturation permet d'obtenir la concentration plasmatique d'équilibre en six heures. C'est ensuite la membrane de contrôle qui, en libérant de manière continue une petite dose de principe actif (environ 0,5µg/h) assure un taux plasmatique constant pendant toute la durée du fonctionnement du dispositif. A ce moment, la vitesse de délivrance est constante. Tout ceci nous permet de dire que l'équilibre est atteint à la sixième heure et persiste pendant 72 heures.

Lorsque le système est retiré, le taux plasmatique de scopolamine s'abaisse lentement en quelques heures, car la scopolamine présente dans la peau continue à diffuser vers la circulation sanguine.

L'élimination urinaire de la scopolamine est plus lente et plus progressive après le retrait de Scopoderm® par rapport à l'arrêt d'une perfusion intra-veineuse (Figure 33). Ceci garantit une imprégnation tissulaire plus durable mais un risque d'accumulation plus grand (24,55).

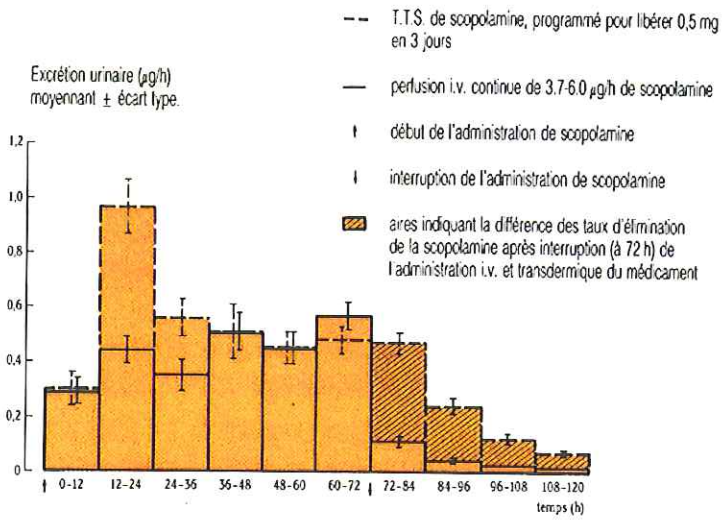

Figure 33 : Elimination urinaire de la scopolamine administré par voie transdermique et par voie intra-veineuse (66)

Contrairement aux autres systèmes transdermiques, Scopoderm® est appliqué au niveau de la région rétro-auriculaire afin d'augmenter l'absorption (66,73).

II.1.3.2.3) Modalités d'application

Le dispositif doit être appliqué derrière l'oreille entre six et douze heures avant le départ. Si le voyage dure plus de soixante-douze heures, il faut retirer le patch et le remplacer par un autre placé derrière l'autre oreille.

Après la mise en place du système transdermique, il est recommandé de se laver les mains afin d'éviter tout contact avec l'œil pour prévenir les effets secondaires à ce niveau (troubles visuels transitoires) (24,55).

II.1.4) Les patchs médicamenteux contenant de la trinitrine

II.1.4.1) Le principe actif : trinitrine ou nitroglycérine

II.1.4.1.1) Caractéristiques de la trinitrine

La trinitrine est un composé lipophile et neutre. Si la trinitrine reste la médication la plus efficace et immédiatement active contre la douleur angineuse, son principal inconvénient est sa durée d'action courte : sa demi-vie est, dans notre sang, de six minutes. Ceci est dû à un effet de premier passage hépatique important et à une métabolisation érythrocytaire. Elle est métabolisée au niveau du foie par une gluthathion-réductase, générateur de produits inactifs (16,24,70).

La trinitrine peut donner des allergies de contact qui se manifestent par un eczéma de contact au point d'application du patch. Ce phénomène est favorisé par les applications répétées sur le même site, c'est pour cela qu'il est nécessaire de varier les zones d'application. De plus, des eczémas généralisés ainsi qu'une hyperpigmentation résiduelle peuvent survenir. Dans ces cas-là, l'arrêt de l'utilisation des systèmes transdermiques à base de trinitrine est préconisé, l'utilisation de la voie orale étant généralement possible (28,73).

II.1.4.1.2) La trinitrine et les systèmes transdermiques

Les dispositifs transdermiques à base de trinitrine ont pour indications le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine et le traitement de fond des maladies coronariennes. Ils ne sont en aucuns cas utilisés en traitement de la crise angineuse (24,55).

Depuis 1955, de nombreuses études ont montré l'intérêt et l'efficacité de la voie percutanée pour les dérivés nitrés qui court-

circuite l'effet de premier passage hépatique qui diminue la durée d'action des dérivés nitrés administrés par voie orale (24,45,55). Mais si pour les pommades l'action est plus prolongée qu'avec les formes orales, les variations de quantité de principe actif restent élevées. Afin de mieux contrôler ces variations, la recherche galénique a proposé les dispositifs transdermiques (24). De plus, les patchs sont plus pratiques et offrent une meilleure hygiène que les pommades et la contrainte de prises quotidiennes multiples est remplacée par une application unique par jour (45).

Les systèmes transdermiques actuellement commercialisés sont différents par leur contenu en trinitrine, leur surface de libération ou leur composition (matrice ou réservoir), mais ils sont équivalents en terme d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance (55).

II.1.4.1.2.1) Absorption percutanée de la trinitrine via des patchs

Pour que la trinitrine soit efficace cliniquement, son taux plasmatique doit être supérieure à 100pg/ml. Ce taux est atteint dès la première heure qui suit l'application du patch (Figure 34).

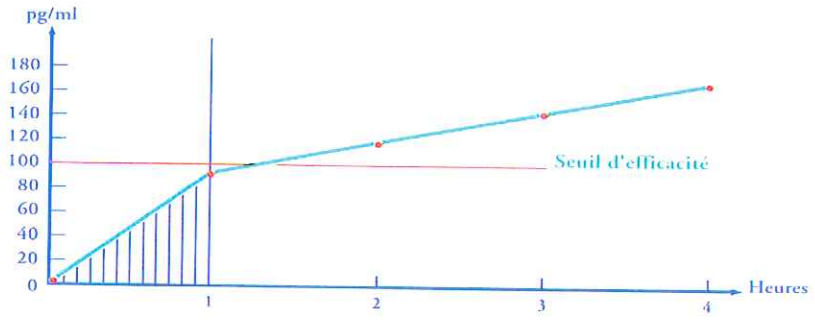

Figure 34 : Cinétique d'apparition des taux efficaces de trinitrine après application de Trinipatch® 10mg/24h (13)

Les concentrations d'équilibre sont atteintes 1 à 2 heures après l'application et se maintiennent jusqu'au retrait du patch (soit 24 heures plus tard). On peut dire que l'obtention d'un plateau ce fait très rapidement et ce jusqu'au retrait (Figures 35 et 36)(7,63).

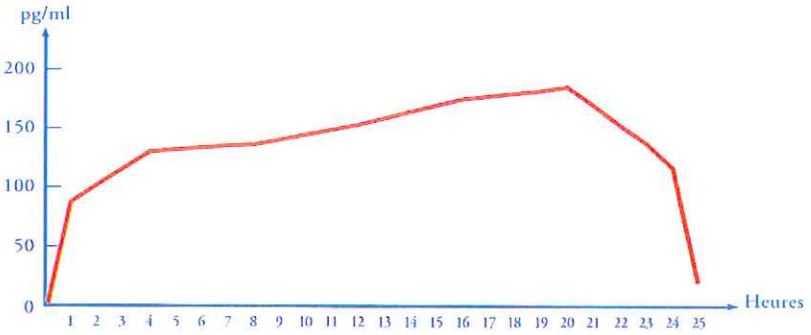

Figure 35 : Taux plasmatiques de trinitrine obtenus sous Trinipatch® 5mg/24hΞ2 (13)

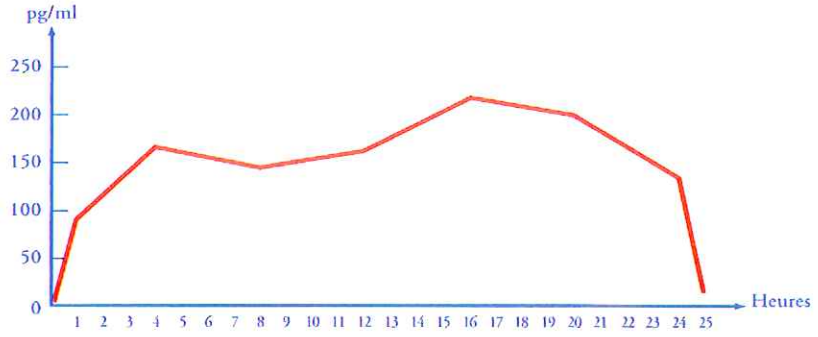

Figure 36 : Taux plasmatiques de trinitrine obtenus sous Trinipatch® 10mg/24h (13)

Cette forme galénique permet d'assurer une libération continue, prolongée et contrôlée de trinitrine pendant toute la durée de son application, ainsi que des taux plasmatiques efficaces. Enfin, signalons que l'absence de pics plasmatiques pourrait être à l'origine d'une diminution de la fréquence et de l'intensité des céphalées classiquement observées per os (7,13,24,62,63,80).

Il est important de dire que malgré les différences entre les patchs de trinitrine (réservoir, matrice) pour les vingt-quatre premières heures de pose, la cinétique est d'ordre 0 (80).

Il y a proportionnalité entre la taille du système transdermique et la quantité de trinitrine délivrée pendant 24heures reflétée par l'aire sous la courbe (ASC) de la nitroglycérine (Figure 37).

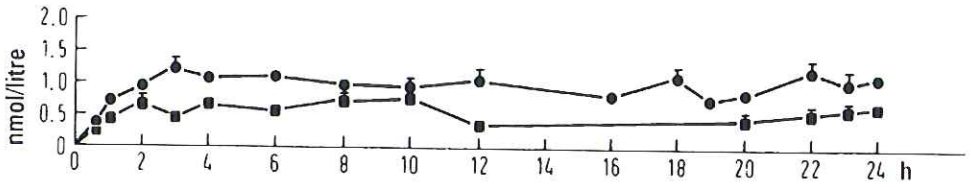

Figure 37 : Comparaison des courbes des concentrations plasmatiques de trinitrine pour Nitriderm® 5mg/24h (■) et Nitriderm® 10mg/24h (●) (16)

Les concentrations observées 24 heures après application sont également proportionnelles à la taille du patch (13,63).

II.1.4.1.2.2) Reproductibilité

En remplaçant le patch en place par un autre toutes les 24 heures, on obtient des concentrations plasmatiques de trinitrine semblables pour chaque période (63).

II.1.4.1.2.3) Retrait du dispositif transdermique

Après le retrait du dispositif transdermique, les taux sanguins s'abaissent rapidement pour devenir négligeables en une à deux heures, traduisant l'absence d'effet réservoir de la peau (Figure 38).

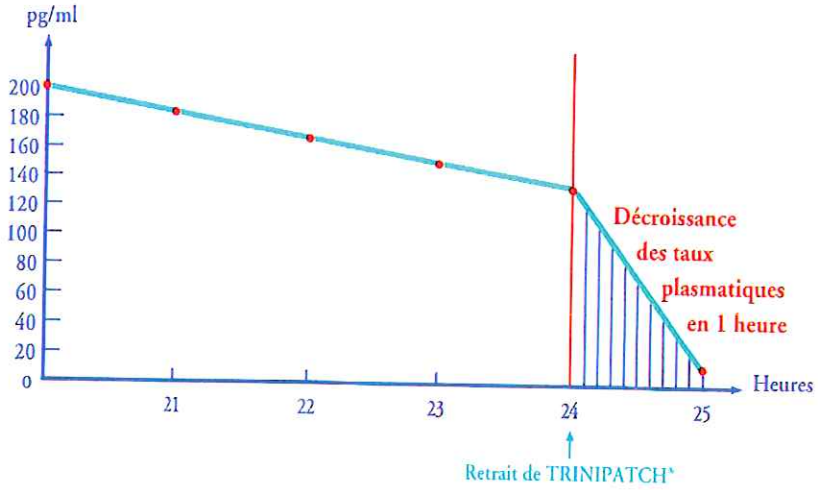

Figure 38 : Cinétique de Trinipatch® après son retrait à la vingt-quatrième heure (13)

Ceci permet de réaliser une fenêtre thérapeutique lors d'un phénomène d'échappement ou phénomène d'accoutumance. Ce phénomène d'échappement justifie la réalisation d'un traitement discontinu en retirant le patch pendant une période d'au moins huit heures. De plus, l'effet réservoir n'existant pas, il n'y a pas d'accumulation même lors d'applications répétées (7,21,24,55,62,63,80).

II.1.4.2) Les différents systèmes transdermiques contenant de la trinitrine

Actuellement, en France, existent sur le marché cinq spécialités contenant de la trinitrine sous forme de dispositifs transdermiques : Nitriderm®, Discotrine®, Trinipatch®, Cordipatch® et Diafusor® (Tableaux VII,VIII et IX).

Spécialité	Nitriderm®		
Dosage	5	10	15
Surface	10cm²	20cm²	30cm²
Contenu en TNT/lactose	250mg	500mg	750mg
Contenu en TNT	25mg	50mg	75mg
TNT délivrée en 24h	5mg	10mg	15mg
Concentration sérique (pg/ml)	160±30	250±40	
Vitesse de diffusion	0,5mg/cm²/24h		
Flux maximal	0,04mg/cm²/h		

Tableau VII : Caractéristiques de Nitriderm®

Spécialité	Cordipatch®	
Dosage	5	10
Surface	16cm²	32cm²
Contenu en TNT	16mg	32mg
TNT délivrée en 24h	5mg	10mg
Vitesse de diffusion	0,3mg/cm²/24h	

Tableau VIII : Caractéristiques de Cordipatch®

Spécialité	Diafusor®			Discotrine®			Trinipatch®		
Dosage	5	10	15	5	10	15	5	10	15
Surface	10cm²	20cm²	30cm²	6,7cm²	13,3 cm²	20cm²	7cm²	14cm²	21cm²
Contenu en TNT	40mg	80mg	120mg	18mg	36mg	54mg	22,4mg	44,8mg	67,2mg
TNT délivrée en 24h	5mg	10mg	15mg	5mg	10mg	15mg	5mg	10mg	15mg
Conc. sérique (pg/ml)		200							
Vitesse de diffusion				0,75mg/cm²/24h			0,8mg/cm²/24h		

Tableau IX : Caractéristiques des systèmes matriciels adhésifs contenant de la trinitrine (8,13,62,63,66)

II.1.4.2.1) Le système réservoir : Nitriderm®

Nitriderm® est un des dispositif transdermiques les plus anciens (24). C'est un système réservoir.

Il est composé de cinq éléments. On distingue tout d'abord une enveloppe externe de couleur beige rosé dont la surface est égale à 10, 20 ou 30 cm^2 selon le dosage. Cette enveloppe constitué de téréphtalate de polyéthylène (qui lui donne sa couleur), d'aluminium et de copolymère d'acétate de vinyle évite l'évaporation de la trinitrine et conserve un état d'hydratation optimum de l'épiderme. De plus, grâce à celle-ci le patient peut conserver toutes ses activités (douches, activités physiques...).

Le réservoir contient un excès de trinitrine dans un gel de lactose, Huile de silicone 360® et Aérosil 200® pour une libération constante. Le réservoir est une suspension d'aspect liquide et non figé. Seuls 20% des doses de trinitrine contenues dans le patch sont libérées à travers la peau. Pour les dosages existants, c'est-à-dire 5, 10 et 15mg/24h, ce qui correspond à la dose de trinitrine libérée en une journée, le réservoir contient respectivement 25, 50 et 75 mg de trinitrine soit 250, 500 et 750 mg de trinitrine sur lactose.

La membrane perméable est composée d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle. Elle assure une libération étalée dans le temps de la trinitrine. Cette membrane est régulatrice puisqu'elle permet une concentration plasmatique constante quelles que soient les variations interindividuelles de perméabilité cutanée.

Un film adhésif en silicone perméable recouvre la membrane. Il permet l'adhésion du réservoir sur la peau. Environ 8% du principe actif migrent dans ce film au cours du stockage, ce qui assure une dose d'attaque diminuant le temps de latence dû à la membrane.

Une feuille de protection de chlorure de polyvinyle, blanche, détachable, protége Nitriderm® pendant le stockage. Elle est retirée au moment de l'emploi (16,24,66,73).

Le système réservoir présente un avantage majeur sur le système matriciel : si la peau est très perméable, un système matriciel non limitant présente le risque de libérer rapidement le principe actif avec un risque de surdosage plasmatique et un épuisement rapide du réservoir (Figure 39).

B.U. SANTE NANTES

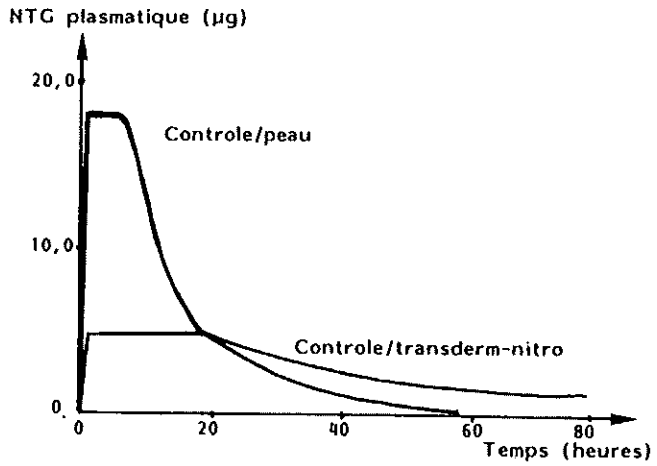

Figure 39 : Passage de la trinitrine à travers une peau ayant une perméabilité de 0,15mg/cm²/h (34)

Le concept membranaire définit un flux maximal qui ne sera jamais dépassé (0,04mg/cm²/h) sans risque pour le patient et garde une autonomie suffisante pour 24 heures d'application (16,66).

II.1.4.2.2) Exemples de systèmes matriciels

II.1.4.2.2.1) Système matriciel multicouche : Cordipatch®

Cordipatch® est un système matriciel multicouche. Ce système est constitué de trois parties.

On distingue d'une part, un film de couverture et de support, souple et imperméable à la trinitrine et résistant à l'eau.

La partie centrale est constituée par une matrice inerte multicouche qui renferme la trinitrine. Dans cette matrice, la trinitrine est dispersée dans une structure polystratifiée et hydrophobe. La trinitrine est en partie adsorbée sur des cristaux de lactose servant de transporteur. Les éléments adsorbants (lactose) sont d'autant plus nombreux que l'on se rapproche de la face externe du dispositif. Il existe donc un gradient de concentration de trinitrine croissant des couches internes vers les couches externes et une masse par unité de surface plus importante (50 à 200g/m²). L'adsorption de la trinitrine sur des cristaux de lactose est réalisée au niveau des trois couches les plus externes de la matrice. L'autre partie de la trinitrine est dissoute dans un polymère insoluble dans l'eau. Cette partie constitue la

couche adhésive. Elle est la moins chargé en trinitrine et la plus interne. Cette matrice multicouche assure un double rôle de réservoir et de contrôle de libération du principe actif.

Une feuille de protection en aluminium, de forme carrée, présente en son milieu un prédécoupage en «S» facilitant son retrait du système (40,23,24).

Avec le système Cordipatch® multicouche la quantité de trinitrine libérée est identique quel que soit le patient, ce qui se traduit par une moindre variabilité inter-individuelle (56).

II.1.4.2.2.2) Systèmes matriciels adhésifs: Diafusor®, Discotrine® et Trinipatch®

II.1.4.2.2.2.1) Diafusor®

Diafusor® est un système matriciel adhésif. Il se compose de trois parties distinctes.

Le support est un mélange de polyéthylène basse densité et de polychlorure de vinylidène. C'est un film souple, occlusif, inerte vis-à-vis de la trinitrine et destiné à recevoir l'adhésif enduit sur toute sa surface.

L'adhésif est un adhésif de type acrylique partiellement réticulé et sensible à la pression, c'est-à-dire possédant des propriétés d'adhésion par simple pression. Il contient aussi un épaississant, le polyacrylate de sodium et de l'eau. La trinitrine est incorporée directement à l'état pur dans la masse adhésive, ce qui permet d'obtenir un adhésif « actif » fortement concentré en principe actif, en moyenne 4mg de trinitrine par cm^2. C'est la partie active du système.

Le protecteur (liner) siliconé, anti-adhérent, permet de peler et de détacher le support adhésif pour permettre son application sur la peau.

Ce système est un système de typt « laminate » c'est-à-dire correspondant à une fabrication stratifiée par laminage (7,24).

II.1.4.2.2.2.2) Trinipatch®

Trinipatch® est un dispositif transdermique transparent de forme rectangulaire et de petite taille : 7cm^2 pour la forme délivrant 5mg de trinitrine par 24 heures et 14cm^2 pour celle délivrant 10mg de trinitrine par 24 heures. C'est un système transdermique matriciel qui est

constitué d'un film de protection externe en polyéthylène, transparent, flexible, inamovible et servant de support à la matrice.

La matrice adhésive monocouche est constituée d'un polymère adhésif de type acrylique. La trinitrine est solubilisée dans cette matrice adhésive (20% de trinitrine en solution). La matrice contient un promoteur d'absorption : le monooléate de sorbitane à la concentration de 5%. C'est un promoteur de type surfactant, non ionique, considéré par conséquent comme non irritant et très peu sensibilisant. Il est amphiphile. Cette propriété lui permet de s'insérer entre les structures lamellaires lipidiques de la couche cornée pour les rendre plus fluides, ce qui augmente la perméabilité cutanée à la trinitrine. Ce promoteur d'absorption permet d'obtenir une vitesse de diffusion élevée de la trinitrine (35µg/cm²/h) afin de saturer les enzymes de la peau. La présence au sein de la matrice du monooléate de sorbitane permet de réduire la taille du dispositif par rapport aux systèmes réservoirs et aux systèmes matriciels déjà existants, tout en délivrant des doses quotidiennes équivalentes de trinitrine. De plus, ce promoteur d'absorption assure une bonne cohésion au système, ce qui signifie que la matrice reste solidaire du film protecteur externe au moment du retrait sans laisser de trace d'adhésif nitré sur la peau (13,77).

II.1.5) Les patchs médicamenteux contenant de l'estradiol

II.1.5.1) Le principe actif : l'estradiol

II.1.5.1.1) Caractéristique du principe actif

Le 17 β-estradiol est l'estrogène naturellement produit par les ovaires. Le traitement hormonal substitutif consiste, comme son nom l'indique, à remplacer les hormones préalablement sécrétées par les ovaires par des hormones identiques à des doses équivalentes. Le 17 β-estradiol, hormone naturelle, s'est avéré le moins susceptible d'entraîner des modifications métaboliques non souhaitées, ceci en comparaison avec les estrogènes synthétiques.

La carence en estradiol est le facteur décisif déclenchant la symptomatologie de la ménopause. Cette symptomatologie est multiple. Les symptômes précoces les plus gênants sont les bouffées de chaleur, la rougeur du visage, la sécheresse vaginale et cutanée, les sueurs nocturnes souvent accompagnées de troubles du sommeil, entraînant un état dépressif, des bouffées d'angoisse et une grande irritabilité. Plus graves sont les conséquence à long terme, surtout l'atrophie urogénitale, l'atrophie cutanéo-muqueuse, l'ostéoporose et athérosclérose.

La thérapie de substitution doit avoir pour but de simuler l'état physiologique au plus près. La sécrétion ovarienne d'estradiol est environ de 0,03 à 0,3mg/jour pendant le cycle, soit en moyenne environ 0,1mg/jour.

Pour la mise en œuvre de cette thérapeutique, la voie orale s'avère la plus pratique, mais l'effet de premier passage hépatique est important et provoque la disparition de l'estrogène administré et la survenue de lithiases. Ce n'est qu'à des doses de l'ordre du milligramme que les estrogènes peuvent être utilisés par voie orale. De plus, cette voie engendre des modifications métaboliques néfastes : augmentation de l'angiotensinogène (risque hypertenseur), augmentation des triglycérides (risque athérogène), augmentation du cholestérol, diminution de l'antithrombine III (risque thrombogène).

La voie intramusculaire permet d'éviter l'inactivation hépatique des estrogènes et donc d'administrer des doses plus faibles. Les implants sous-cutanés donnent des taux constants pendant plusieurs semaines. Cependant dans ces deux cas, le traitement ne peut être interrompu en cas de surdosage ou lorsque survient une pathologie contre-indiquant l'utilisation d'estrogènes.

L'estradiol est bien absorbé par la peau : son coefficient de résorption est de l'ordre de 10% et de plus, il n'est que peu métabolisé par celle-ci. L'administration percutanée de l'estradiol a un certain nombre d'avantages par rapport aux autres voies : maintient d'un rapport estradiol/estrone supérieur à 1, moindre toxicité hépatique et plus faible stimulation du métabolisme hépatique estrogénodépendant.

Les gels utilisés par voie percutanée sont efficaces et bien tolérés. Mais, il est impossible de contrôler la dose réellement absorbée : les variabilités inter-individuelles des taux plasmatiques sont très importants. Il est difficile de maintenir une estradiolémie efficace pendant 24 heures avec une application journalière. La surface d'application doit être importante pour une bonne efficacité et l'observance par la patiente est trop souvent mauvaise (24,53,54,65).

II.1.5.1.2) L'estradiol et les systèmes transdermiques

Face aux différents inconvénients de ces diverses formes pharmaceutiques, une méthode d'administration plus précise, délivrant des quantités physiologiques d'estradiol, a été développée grâce à la réalisation de systèmes transdermiques. L'hormone est apportée de manière constante, reproductible et prévisible (55,65).

Les patchs d'estradiol, actuellement sur le marché, sont différents par leur contenu, leur surface de libération, leur composition,

leur schéma de prise mais leur tolérance et leur pharmacocinétique sont globalement équivalentes.

II.1.5.1.2.1) Pharmacocinétique

Après l'application du patch, l'estradiolémie s'élève pour atteindre un pic entre la huitième et la douzième heure de pose. Suite à cela, le taux sanguin d'estradiol se stabilise et reste constant durant les trois, quatre ou sept jours d'application selon le schéma d'application du patch (Figure 40).

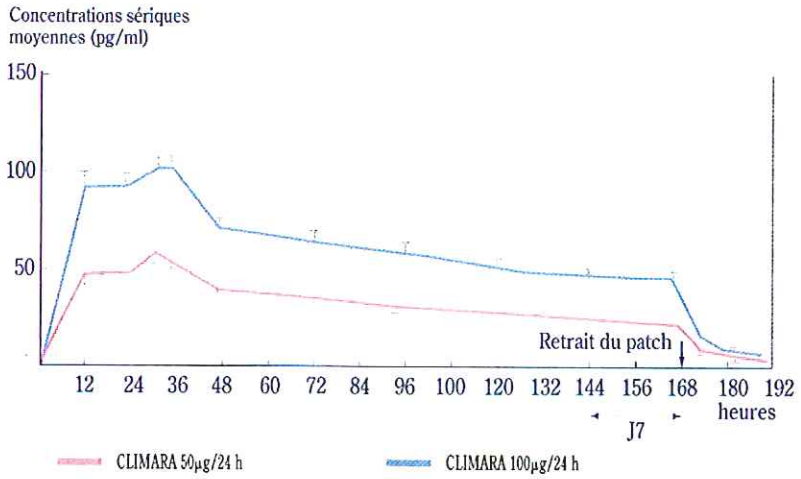

Figure 40 : Concentration sériques d'estradiol avec Climara® 50µg/24h et 100µg/24h sur une semaine (6)

Il y a proportionnalité entre l'aire sous la courbe d'estradiolémie et la surface du patch ce qui correspond à la quantité d'estradiol libérée par le système (Figure 41). La quantité libérée est proportionnelle à la quantité contenue dans le patch, cette dernière étant proportionnelle à la surface.

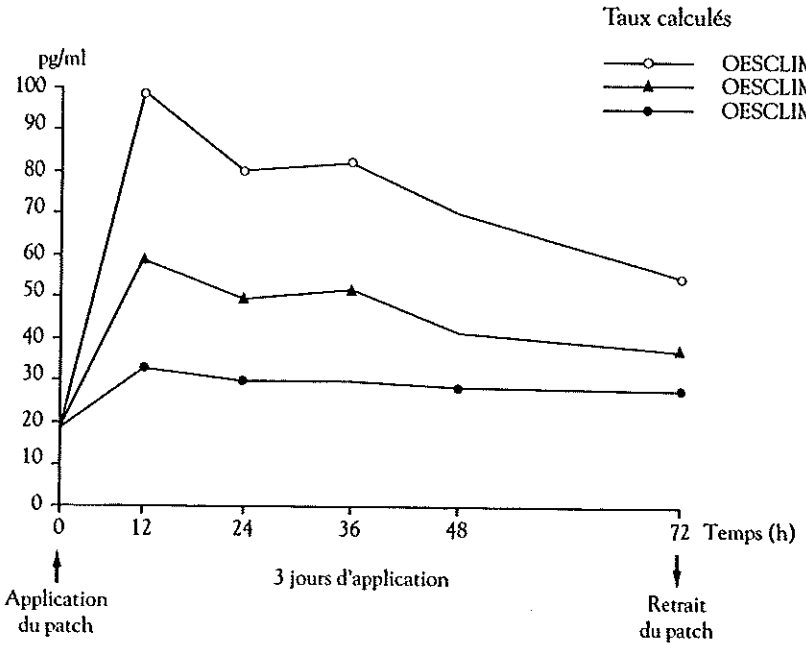

Figure 41 : Taux sériques d'estradiol extrapolés à partir des différentes tailles de patchs (5)

Pour certaines spécialités comme Oesclim® ou Climara® les taux plasmatiques sont beaucoup plus stables que pour d'autres comme Estraderm®.

Des études comparatives de la biodisponibilité de l'estradiol entre deux systèmes transdermiques différents ont montré que celle-ci pouvait varier d'une spécialité à l'autre (Figure 42).

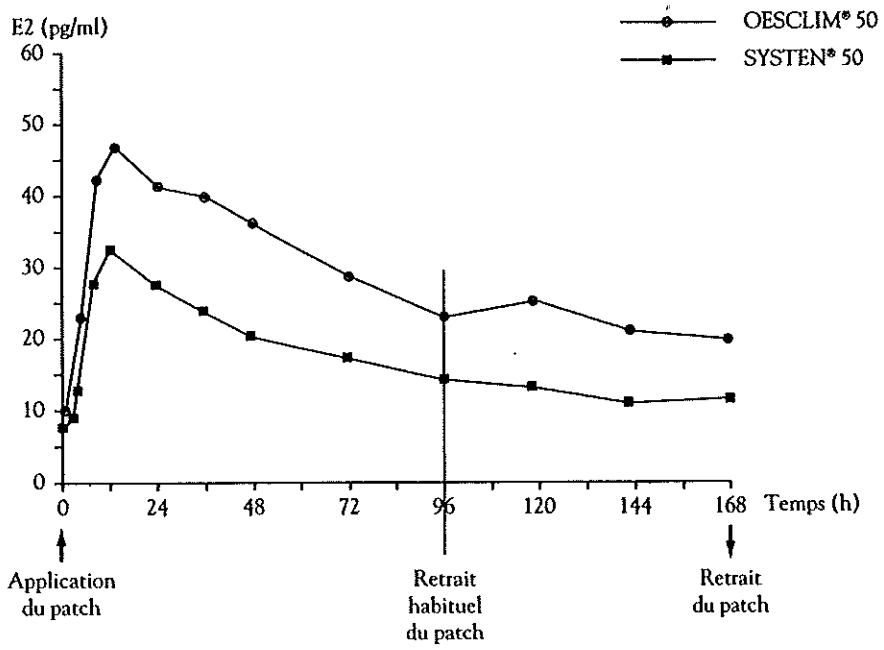

Figure 42 : Concentrations sériques moyennes d'estradiol après application pendant sept jours d'Oesclim® 50 et Systen® 50 (5)

Ceci peut être vu comme un avantage étant donné les besoins en estradiol très variables d'une femme à l'autre lors de la ménopause.

Le taux d'absorption ne diffère pas selon le site d'application, hormis, pour certains patchs, dans la région du haut des cuisses où il peut être réduit de 20%. C'est pour cela que l'on applique ces systèmes transdermiques sur le tronc, au niveau de la région lombaire ou sur les fesses.

Douze heure après le retrait du patch, la concentration d'estradiol dans le sang revient à la valeur initiale, ce qui confirme l'absence d'effet réservoir de la peau vis-à-vis de cette molécule.

L'application successive de plusieurs patchs ne modifie pas la pharmacocinétique du produit (Figure 43).

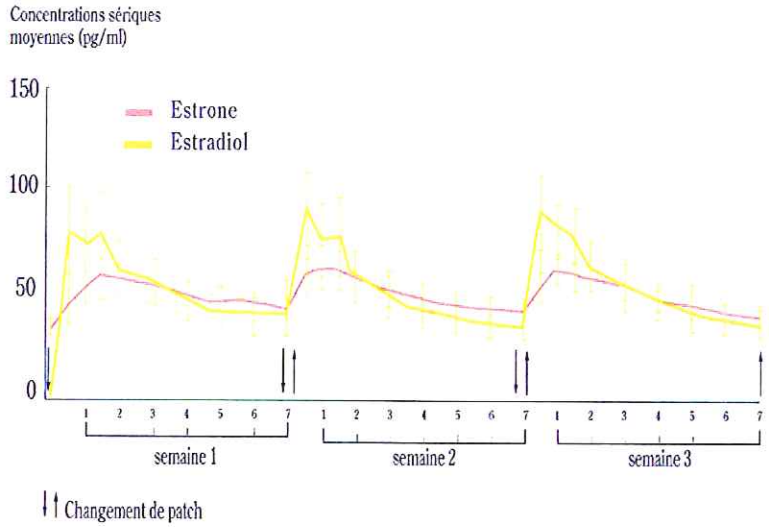

Figure 43 : Concentrations sériques d'estradiol et d'estrone obtenues avec Climara® 100µg/24h sur 3 cycles de 7 jours (36)

Ceci confirme l'absence d'accumulation d'estradiol après plusieurs applications (5,6,24,35,55,65).

II.1.5.1.2.2) Les différents protocoles appliqués lors du traitement hormonal substitutif

Il existe deux protocoles avec règles : le schéma discontinu/séquentiel et le schéma continu/séquentiel.

Le schéma discontinu est habituellement utilisé en cas de ménopause récente. Il consiste à essayer de reproduire le cycle de sécrétions hormonales en apportant des estrogènes 21 à 28 jours par mois et un progestatif durant les 12 à 14 derniers jours de traitement par l'estrogène. Une hémorragie de privation survient à l'arrêt du traitement (fenêtre thérapeutique de deux à sept jours) (Figure 44).

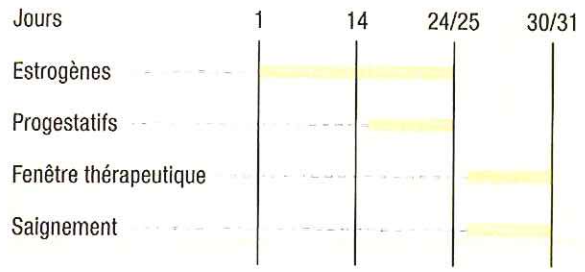

Figure 44 : Schéma discontinu/séquentiel (50)

Le schéma continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre. Les estrogènes sont pris sans aucune période d'arrêt. Le progestatif est prescrit au moins 12 jours chaque mois. Les règles apparaissent à l'arrêt de la séquence œtroprogestative (Figure 45).

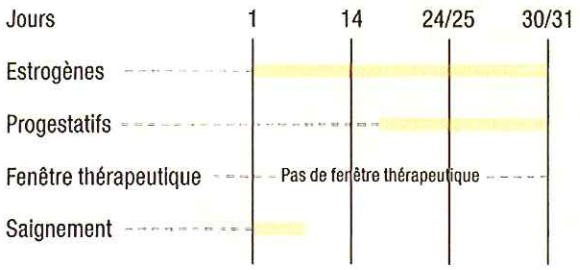

Figure 45 : Schéma continu/séquentiel (50)

Le protocole sans règles est un schéma continu/combiné. Les estrogènes et progestatifs sont donnés simultanément et sans interruption. Ainsi, les règles n'apparaissent pas. Cependant, des saignements imprévisibles surviennent parfois. Le schéma de traitement sans règles est plutôt proposé en traitement tardif de l'installation de la ménopause (Figure 46) (5,6,50).

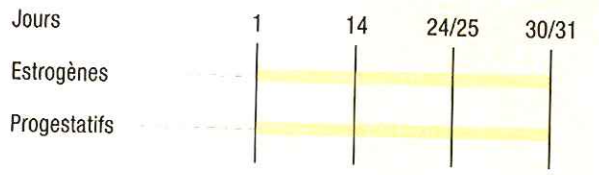

Figure 46 : Schéma continu/combiné (50)

Au vu de ces protocoles du traitement hormonal substitutif, nous pouvons dire que tout traitement estrogénique doit toujours associé à un traitement progestatif. L'adjonction d'un progestatif permet d'exercer un effet protecteur vis-à-vis du risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, ainsi que vis-à-vis du risque de cancer du sein induits par les estrogènes (24).

II.1.5.2) Les différents systèmes transdermiques contenant de l'estradiol

Deux types de systèmes transdermiques à base d'estradiol sont commercialisés (Tableau X) : les systèmes réservoirs pour lesquels le principe actif se trouve en solution alcoolique avec une membrane qui contrôle la diffusion et les systèmes matriciels où le principe actif est inclus dans la couche adhésive, appelée matrice (5).

Certains patchs sont conçus pour assurer un apport suffisant pendant trois ou quatre jours et ils se renouvellent donc deux fois par semaine : ce sont Dermestril®, Estraderm®, Estradiol® GGAM, Menorest®, Oesclim®, Systen®...

D'autres sont efficaces pendant sept jours et ne se changent qu'une fois par semaine, ce qui améliore encore l'observance du traitement. Ce sont Climara®, Dermestril Septem®, Femsept®, Thaïs Sept®...

Enfin, le dispositif Femseptcombi® est le premier et seul patch hebdomadaire estroprogestatif (55).

Spécialité	Estraderm®			Climara®		Oesclim®				
Dosage	25	50	100	50	100	25	37,5	50	75	100
Surface	5cm²	10cm²	20cm²	12,5 cm²	25cm²	11cm²	16,5 cm²	22cm²	33cm²	44cm²
Contenu en Estradiol	2mg	4mg	8mg	3,9mg	7,8mg	5mg	7,5mg	10mg	15mg	20mg
Estradiol délivré en 24h	25µg	50µg	100µg	50µ	100µg	25µg	37,5µg	50µg	75µg	100µg
Ceq (pg/ml)	20	40	75	35	70	27		38		58
Cmax (pg/ml)	28	80±29	134 ±34,4	58 ±22,6	110 ±34,5	36		59		99
Vitesse de diffusion	5µg/cm²/h									

Tableau X : Caractéristiques des systèmes transdermiques contenant de l'estradiol (5,6,24,66)

II.1.5.2.1) Le système réservoir : Estraderm®

Estraderm® est le premier patch d'estradiol à avoir été commercialisé. C'est le patch de référence utilisé pour les études cliniques. Il est proposé en trois dosages :25µg/24h, 50µg/24h et 100µg/24h (6). Estraderm® (Figure 47) est un système réservoir dont la structure et la conformation sont en tous points identiques à celles de Nitriderm®. Le système est maintenu trois à quatre jours et est renouvellé deux fois par semaine (66).

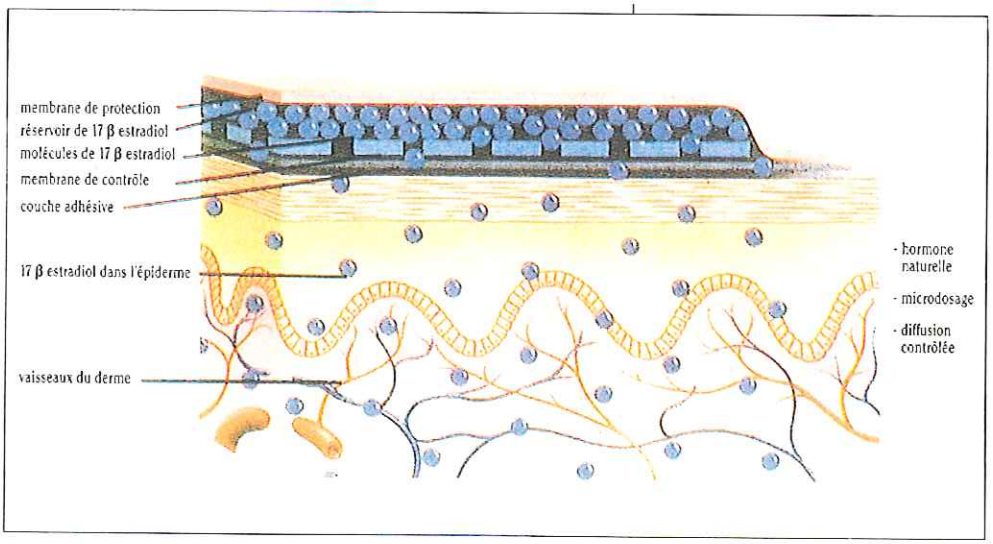

Figure 47 : Coupe transversale d'Estraderm® (65)

La membrane externe de protection est transparente et donc, contrairement à Nitriderm®, ne contient pas d'aluminium. Elle imperméable à l'estradiol et aux agents extérieurs.

Le réservoir contient de l'estradiol en solution dans un gel alcoolique. Ce gel est constitué d'alcool éthylique à 95% et d'hydroxypropylcellulose. Pour chaque dosage d'Estraderm®, le contenu en alcool éthylique est différents : 106,6mg pour Estraderm® 25, 213,2mg pour Estraderm® 50 et 426,4mg pour Estraderm® 100.

La membrane interne contrôle la libération d'estradiol. Le contact avec la peau est établi par un film adhésif hypo-allergénique en polyisobutylène et en paraffine liquide (12,65).

II.1.5.2.2) Exemples de systèmes matriciels adhésifs

Ces systèmes transdermiques, plus récents, donnent plus de souplesse, plus de finesse, plus de discrétion et finalement plus d'esthétisme à l'ensemble du dispositif (6).

II.1.5.2.2.1) Oesclim®

Oesclim® est un système matriciel adhésif pour lequel cinq dosages sont disponibles : 24µg/24h, 37,5µg/24h, 50µg/24h, 75µg/24h et 100µg/24h. Ce système est mis en place deux ou trois jours et son renouvellement se fait deux fois par semaine. Ce patch est constitué par :

- un support externe en mousse de polyéthylène, rectangulaire, aux angles arrondis et de couleur beige.
- une matrice auto-adhésive faite d'un mélange polymèrique auto-adhédif contenant l'estradiol (sous forme hémihydratée), qui permet le stockage de l'estradiol, sa diffusion et a un rôle d'adhésivité.
- un film protecteur en polyester siliconé, à retirer au moment de l'utilisation (5).

II.1.5.2.2.2) Climara®

Climara® est un système matriciel adhésif (Figure 48) que l'on renouvelle tous les sept jours, ce qui permet une meilleure observance. Il appartient à la nouvelle génération des patchs à l'estradiol.

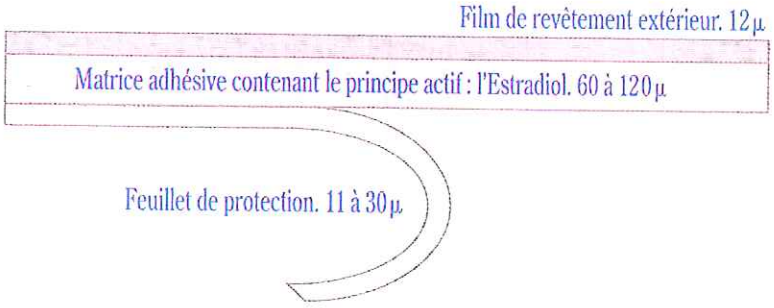

Figure 48 : Composition de climara® (6)

Il est composé d'un film de revêtement externe, d'une matrice adhésive et d'un feuillet de protection.

Le film de revêtement est en polyéthylène translucide. Il joue un rôle de protection, car il est inerte vis-à-vis de l'estradiol et est imperméable à l'eau.

La matrice adhésive en acrylate contient l'estradiol sous forme hémihydratée et les substances adhésives. Elle joue le rôle de réserve d'estradiol.

Le feuillet de protection en polyester, fendu en deux parties, recouvrant la face adhésive, est enlevé lors de l'utilisation (6).

II.1.5.2.3) Le système transdermique estroprogestatif : Femseptcombi®

Femseptcombi® est le premier patch hebdomadaire estroprogestatif. Les principes actifs sont l'estradiol et le lévonorgestrel qui est un progestatif de synthèse. C'est une combinaison de deux types de système transdermique, le premier appliqué en phase 1 délivre uniquement de l'estradiol, le second utilisé en phase 2 libère de l'estradiol et du lévonorgestrel. Femseptcombi® correspond donc a un traitement hormonal substitutif séquentiel continu. Le schéma de prise est le suivant : on applique un patch de phase 1 (50µg d'estradiol/24h) une fois par semaine les deux premières semaines du cycle, puis un patch de phase 2 (50µg d'estradiol/24h et 10µg de lévonorgestrel/24h) la troisième et la quatrième semaine du cycle.

Ce sont des systèmes matriciels adhésifs transparents et souples. Le film protecteur dont le surface est de 15cm² est en polyéthylène théréphtalate transparent. La matrice adhésive se compose de billes de copolymère styrène-isoprène-styrène et d'esters glycériniques. Elle contient, pour les patchs de phases 1, 1,5mg d'estradiol hémihydraté et, pour les patchs de phase 2, 1,5mg d'estradiol hémihydraté et 1,5mg de lévonorgestrel. Le support de protection détachable est de taille supérieure à l'ensemble de la matrice. C'est un film de polyéthylène théréphtalate transparent et siliconé.

Après application du système transdermique contenant de l'estradiol seul (phase 1), les concentrations thérapeutiques d'estradiol sont atteintes en trois heures. Ces concentrations se maintiennent pendant toute la durée d'application, c'est-à-dire sept jours.

Lors de l'application des patchs de phase 2, la pharmacocinétique de l'estradiol n'est pas modifiée par le lévonorgestrel. Le lévonorgestrel atteint un pic plasmatique entre la soixante-quatrième heure et la quatre-vingt et unième heure, sa concentration maximale est en moyenne de 156pg/ml et sa concentration plasmatique moyenne est d'environ 120pg/ml.

L'intérêt de ce patch estroprogestatif réside dans le fait que le progestatif se trouve sous la même forme galénique que l'estrogène. Comme nous le savons, tout traitement hormonal substitutif associe un estrogène et un progestatif (4,9).

II.1.5.3) Indications, contre-indications

L'estradiol par voie transcutanée corrige les carences estrogéniques et les symptômes de déficit en estrogènes liés à la ménopause naturelle ou artificielle. Il réduit significativement les bouffées de chaleur. Sur le plan psychique, on constate une amélioration du sommeil et de l'humeur. Sur le plan sexuel, on observe une amélioration nette de la cytologie vaginale et de la libido. Sur le plan osseux, l'estradiol joue un rôle préventif vis-à-vis de l'ostéoporose, en freinant la réduction du contenu minéral osseux au niveau du squelette (24,57,76).

Les contre-indications absolues d'un traitement hormonal substitutif par système transdermique sont les antécédents de cancer du sein, les tumeurs malignes du sein ou de l'utérus, les tumeurs hypophysaires, les hémorragies génitales non diagnostiquées, les atteintes hépatiques sévères, les connectivites, les porphyries, l'ostopongiose et la grossesse. Les contre-indications relatives sont les maladies thrombo-emboliques, les tumeurs bénignes du sein et les dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome), les endométrioses, les galactorrhées, l'insuffisance rénale et, par prudence, les valvulopathies, les troubles du rythme thrombogène, les atteintes cérébrovasculaires et les pathologies vasculaires.

Les patchs à l'estradiol ne doivent pas être appliqués sur les seins. Ils ne doivent pas être exposés au soleil (5).

II.1.5.4) Conclusion

En résumé, nous pouvons dire que l'estrogénothérapie percutanée est aussi efficace mais mieux tolérée que les traitements oraux. En effet, les taux circulants d'estradiol sont stables et suffisants tout en utilisant de faibles doses d'hormones (20 à 40 fois moins que par voie orale). Cette forme se caractérise par une bonne tolérance clinique locale et générale mais surtout une meilleure tolérance métabolique du fait du shunt du passage hépatique. Ainsi, les patchs à l'estradiol n'augmentent ni les risques vasculaires, ni les risques de lithiases comme peut le faire la forme orale. De plus, l'observance et la libération contrôlée d'estradiol par comparaison aux autres thérapies habituelles (voie orale, gel) sont améliorées (24,55,66).

II.1.6) Les patchs médicamenteux contenant de la nicotine

II.1.6.1) Le principe actif : la nicotine

II.1.6.1.1) Caractéristiques du principe actif

La nicotine est un alcaloïde utilisé en thérapeutique, dans le but d'aider les patients à arrêter de fumer. La nicotine est une molécule alcaline de faible poids moléculaire qui pénètre facilement à travers l'épiderme. En raison de son pH élevé, les réactions d'irritation sont fréquentes. Ces réactions peuvent être très impressionnantes et disséminées sur l'ensemble du tégument. Cependant, les patients sensibilisés à la nicotine tolèrent parfaitement le fait de fumer ou de mâcher des chewing-gums ou des gommes contenant de la nicotine (73).

II.1.6.1.2) La nicotine et les patchs : pharmacocinétique

Après application d'un système transdermique, la nicotine est directement absorbée et véhiculée à travers la peau vers la circulation systémique. Elle se trouve, dans les différents systèmes, sous forme de base, afin d'augmenter sa biodisponibilité qui est comprise entre 75 et 90%. Selon la spécialité, les concentrations plasmatiques de nicotine atteignent un plateau dans les deux à huit heures suivant l'application du système (deux à quatre heures pour Niquitin® et cinq à huit heures pour Nicopatch®, Nicotinell® et Nicorette®). Une concentration plasmatique relativement constante persiste pendant seize heures pour Nicorette® et pendant vingt-quatre heures pour les autres spécialités. Par exemple pour Nicotinell®, vingt-quatre heures après l'application, les concentrations retrouvées correspondent à plus de 60% des concentrations maximales. De plus, la concentration plasmatique étant relativement stable, ceci permet une diminution de l'envie de fumer, et le fumeur échappe à son comportement stéréotypé : « envie-consommation de nicotine-satisfaction ou gratification ».

Les surfaces sous la courbe de nicotinémie (ASC) sont linéairement dépendantes des doses administrées, ce qui veut dire que les concentrations plasmatiques de nicotine sont proportionnelles aux doses administrées.

Après application quotidienne répétée d'un patch de vingt-quatre heures, l'équilibre est obtenu lors de la seconde application, c'est-à-dire à partir du deuxième jour.

Après retrait du système, les concentrations plasmatiques de nicotine sont plus lentes à décroître que le laisserait prévoir la demi-vie plasmatique d'élimination de la nicotine, déterminée après administration intraveineuse, et qui est de deux heures. L'existence fort

probable d'un dépôt cutané explique qu'environ 10% de la nicotine atteignant la circulation sanguine proviennent de la peau après retrait du système.

De plus, on peut signaler que le site d'application du patch n'affecte pas significativement la pharmacocinétique transdermique de la nicotine (14,15).

En conclusion, nous pouvons dire que la peau est fortement perméable à la nicotine. Les systèmes transdermiques permettent la libération de la nicotine sans apparition d'effets toxiques systémiques dus à un passage rapide du principe actif dans l'organisme et maintiennent des taux constants pendant toute la durée d'application (64).

II.1.6.2) Les systèmes transdermiques contenant de la nicotine

Il existe, actuellement sur le marché français, cinq spécialités correspondant à des systèmes transdermiques contenant de la nicotine. Nicopatch®, Nicotinell TTS®, Niquitin® et Niquitinclear® ont été mis au point pour libérer de la nicotine pendant 24 heures. Nicorette® délivre la nicotine sur 16 heures (Tableau XI).

Spécialité	Nicorette®			Nicotinell TTS®			Niquitin®		
Dosage	5	10	15	7	14	21	7	14	21
Surface	10cm²	20cm²	30cm²	10cm²	20cm²	30cm²	7cm²	15cm²	22cm²
Contenu en nicotine	8,3 mg	16,6 mg	29,4 mg	17,5 mg	35 mg	52,5 mg	36 mg	78 mg	114 mg
Nicotine délivrée en 24h				7 mg	14 mg	21 mg	7 mg	14 mg	21mg
Nicotine délivrée en 16h	5 mg	10 mg	15 mg						
Ceq							6ng/ml	12 ng/ml	17 ng/ml
Cmax			12,7 ng/ml		12 ng/ml	17,7 ng/ml			
Cmin					7,1 ng/ml	10,3 ng/ml			

Tableau XI : Caractéristiques des systèmes transdermiques contenant de la nicotine (11,15,64)

II.1.6.2.1) Les systèmes transdermiques de 24 heures

Ces systèmes permettent, lors de la phase critique du réveil, d'atteindre une concentration en nicotine suffisamment élevée pour calmer l'envie de fumer, ce besoin étant, chez certains fumeurs, particulièrement impérieux (15).

II.1.6.2.1.1) Nicotinell TTS®

Nicotinell TTS® est un système transdermique matriciel adhésif de forme ronde qui libère de la nicotine pendant 24 heures. On le trouve en trois dosages : 7,14 et 21mg/24h.

Il comporte une enveloppe externe, une matrice, un support, un film adhésif et une feuille de protection détachable (Figure 49).

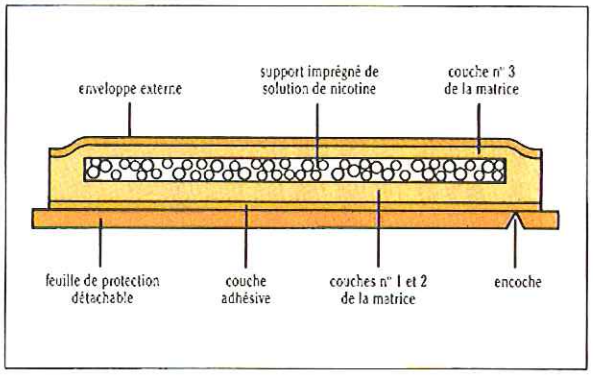

Figure 49 : Coupe transversale d'un système transdermique Nicotinell TTS (15)

L'enveloppe externe est un film protecteur imperméable.

La matrice est constituée de trois couches en polymère acrylique (Figure 50). Un support viscose-coton est imprégné d'une quantité exactement dosée d'une solution de nicotine, ceci afin de limiter les irritations de la peau. La nicotine ne doit pas dépasser une concentration donnée dans ce support. Il est inséré entre la deuxième et la troisième couches de la matrice.

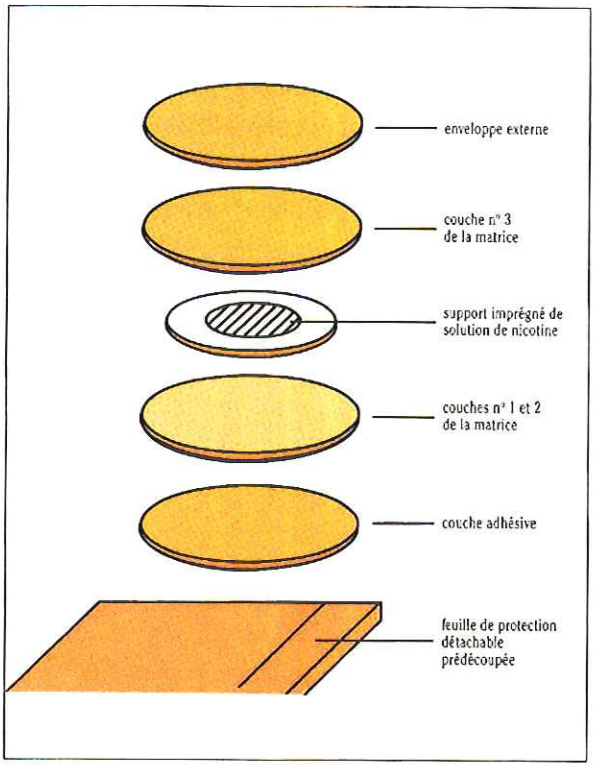

Figure 50 : Schéma détaillé d'un système transdermique NicotinellTTS (15)

Le film adhésif en acrylique permet au système d'être collé sur la peau (15).

II.1.6.2.1.2) Niquitin®

Niquitin® est un système transdermique réservoir. Il est commercialisé sous trois dosages : 7, 14 et 21mg/24h (11).

II.1.6.2.2) Le système de 16 heures : Nicorette®

Les patchs de 16 heures ont été mis au point afin de reproduire la façon habituelle de fumer, c'est-à-dire pendant la journée. Les concentration sériques de nicotine disparaissent pendant la nuit. Cette chute des concentrations sériques a l'avantage d'éviter les troubles du sommeil et le désavantage de ne pas empêcher l'état de manque tôt le matin (14,64).

Nicorette® se trouve en trois dosages : 5, 10 et 15mg/16h. C'est un système composé de quatre couches.

Une enveloppe externe beige en polyester a un rôle de protection et de soutien.

Une couche intermédiaire en polyisobutylène et polybutène contient la nicotine et l'adhésif.

Une couche de diffusion en polyester non tissé est en contact avec la peau.

Un feuillet de protection détachable est en polyester siliconé.

La libération de la nicotine est contrôlée par la diffusion à travers l'adhésif. Ainsi, il n'y a pas de réservoir liquide de nicotine et aucun risque que la dose entière soit libérée d'un seul coup (14).

II.1.6.3) Indications, effets indésirables et précautions d'emploi

Les systèmes transdermiques contenant de la nicotine sont utilisés pour le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes de sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation et également utilisés pour le sevrage tabagique.

Les effets indésirables retrouvés avec ces patchs sont ceux observés avec la nicotine : palpitations, vertiges, céphalées, vomissements, insomnies, prurit et érythèmes.

Pour une bonne utilisation de ces dispositifs, l'arrêt total du tabac est obligatoire (11,14,15).

II.1.6.4) Conclusion

L'administration de nicotine par voie transdermique peut aider certains patients à arrêter de fumer en calmant les symptômes de sevrage, mais les résultats obtenus à long terme avec les patchs de nicotine ne sont pas impressionnants. Il semble que les patchs n'empêchent pas la prise de poids associée à l'arrêt du tabac (64).

II.2) EXEMPLES DE PATCHS COSMETIQUES

Depuis plusieurs années, la cosmétologie a pris un essor important et est devenue sans conteste une science à part entière. Devant ce phénomène, les laboratoires ont développé leur recherche, notamment en utilisant de nouvelles formes galéniques comme par exemple les patchs cosmétiques.

Les patchs cosmétiques sont différents des patchs médicamenteux. Ils n'ont pas une action systémique mais une action locale. Cependant, ils contiennent un ou des actifs et permettent leur pénétration locale et donc leur action. Les patchs cosmétiques sont tous composés d'une enveloppe externe, d'une matrice, d'un adhésif et d'un film protecteur.

L'enveloppe protectrice externe empêche l'évaporation des actifs et a un rôle occlusif.

La matrice auto-adhésive contient la préparation cosmétique dont les principes actifs sont en contact direct avec la peau. Cette matrice ne comporte en aucun cas de promoteurs d'absorption.

Le film adhésif permet au patch de coller à la peau. Il permet de diffuser en continu les actifs.

II.2.1) Les patchs pour peaux à problèmes

De nombreux laboratoires cosmétiques ont mis au point des patchs pour les peaux à tendance acnéïque : Vichy, SVR, Biorga, Lutsine, Neutrogena...

Ce sont des pastilles adhérentes souvent transparentes dont les actifs sont l'acide salicylique, le triclosan et l'alpha-bisabolol.

Ces patchs sont anti-bactériens, purifiants et nettoyants grâce au triclosan, kétorégulateurs, exfolliants et anti-inflammatoires grâce à l'acide salicylique, anti-irritants grâce à l'alpha-bisabolol, assainissants, asséchants, désincrustants, hypoallergéniques et non comédogènes.

Le patch doit être maintenu en place 8 à 12 heures. Il s'applique localement et de préférence le soir. L'application peut être renouvelée si nécessaire.

Ces patchs sont utilisés pour les peaux jeunes à problèmes, les peaux acnéiques, pour traiter les boutons et les points noirs (25).

II.2.2) Les patchs contours des yeux et les patchs anti-vieillissement

Beaucoup plus fine que le reste du visage, la zone du contour de l'œil est la première à afficher la fatigue, le manque de sommeil et l'anxiété. Particulièrement exposée aux agressions extérieures et très sollicitée par les mouvements d'expression du visage, c'est elle qui montre les premiers signes de vieillissement cutané. Pour aider les femmes à conserver un regard « frais » et déridé, la recherche cosmétique a mis au point des patchs. Ces patchs, la plupart du temps en demi-lune, sont appliqués en-dessous de l'œil. Il faut les laisser posés 20 à 30 minutes puis les retirer délicatement.

Différents actifs peuvent être utilisés : les nutricéramides (Beauty Flash Kao Bioré - Nivéa visage®, Eye therapy patch® - Danielle Roches), des actifs décongestionnants et hydratants (Patch contour des yeux lissant et défatiguant au bleuet - Klorane, Hydra patch® - Fabel), les vitamines A, C, E (Patch lissant du regard - Diadermine, C+A patch® - Fabel).

Eye therapy patch® est un patch dermocosmétique pour le contour des yeux. Aux huiles essentielles et aux céramides tertiaires, il lisse, estompe et atténue les effets cutanés du vieillissement. C'est un soin anti-rides utilisé pour les cernes, les rides et les poches sous les yeux. On l'applique sous l'œil.

Les laboratoires Klorane ont mis au point un patch contour des yeux lissant et défatigant au bleuet. Il contient des extraits de bleuet qui sont apaisants, adoucissants et décongestionnants, des extraits d'arnica qui ont pour rôle de décongestionner et de drainer et des extraits de camomille utilisés pour leur action calmante et défatigante. Ce patch est utilisé afin d'atténuer les marques de fatigue (en cas de cernes, de poches sous les yeux), ou pour apporter fraîcheur et repos après une exposition solaire. Le patch doit être appliqué sur le contour inférieur de l'œil. Il faut le laisser agir 20 minutes puis le retirer délicatement. Il est possible de l'utiliser un jour sur deux.

Le patch Hydra Patch® est un patch de la famille des hydrogels. Il est constitué d'une couche non tissée et perméable à la vapeur d'eau et d'une matrice hydrogel contenant les actifs. L'hamamélis et le bleuet permettent de lisser le dessous de l'œil. Ce patch lutte contre les poches. Le *citrus* contenu dans ce patch donne une impression de fraîcheur et la vitamine B5 diminue le nombre de ridules par son action restructurante. La gentiane est utilisée pour son action hydratante et son action défatiguante. Le *Ginkgo biloba* active la micro-circulation. La synergie des actifs tonifiants, hydratants et traitants produit, dès l'application, une agréable sensation de fraîcheur et de délassement.

Le C+A patch® a pour actifs la vitamine C et la vitamine A. La vitamine C est utilisée pour ses propriétés anti-radicalaires et la vitamine A pour son effet trophique pour la peau. Elles préviennent et corrigent les rides et les signes du vieillissement cutané du visage, du front, du contour des yeux et du contour des lèvres. Le traitement consiste en trois applications par semaine la première semaine (une nuit sur deux) puis une application par semaine.

Biogyne patch® est un patch dermocosmétique anti-rides. Les actifs sont l'acide glycolique kératorégulateur, des bioprotéines, la vitamine E qui favorise le renouvellement cellulaire et le souci qui a des propriétés anti-inflammatoires et antiseptiques. Biogyne® propose des patchs pour le front, le contour des yeux, les joues, les lèvres supérieure et inférieure et le cou, qui

sont utilisés pour les rides et les ridules du cou et du visage. Il est conseiller de ne pas les utiliser tous les jours. Un léger picotement peut survenir lors de l'application, signe d'efficacité. Il disparait après quelques minutes.

Hydra patch® spécial décolleté a été formulé pour lutter contre les signes de vieillissement cutané du décolleté, zone particulièrement fragile et exposée. Le patch est en coton pur. Certains actifs utilisés sont extraits de plantes comme le houblon, la prêle ou le souci, les autres étant les vitamines A, C et E. La vitamine E est anti-oxydante et utilisée contre le vieillissement cutané. Ce patch agit sur les rides, les ridules, le relâchement cutané et la déshydratation. Le traitement d'attaque consiste à appliquer le patch trois fois par semaine, puis une fois tous les quinze jours en traitement d'entretien.

II.2.3) La nouvelle galénique : le gel qui forme un « patch »

Un nouveau concept dermocosmétique a été mis sur le marché : des gels translucides qui forment, en séchant au contact de l'air et de la peau, un film. Ils se retirent ensuite comme un patch. Ils se posent le soir au coucher, sèchent toute la nuit et se retirent le matin au réveil.

Le laboratoire Pierre Fabre a ainsi créé Equation e-patch®, un soin de nuit pour les imperfections du visage. Equation e-patch® est un gel qui se présente en tube de 15ml. On le pose le soir au coucher et on le retire au réveil comme un patch. Grâce à son actif kératorégulateurs (acide salicylique), asséchants et anti-bactériens (triclosan, chlorhexidine), il accélère la disparition des imperfections.

II.2.4) Conclusion

Le patch cosmétique est une forme galénique d'apparition récente dans ce domaine. De nombreux laboratoires ont mis au point des patchs dont les grandes indications sont les imperfections des peaux jeunes, les rides et le vieillissement cutané, les cernes et les poches sous les yeux. Cependant, certains laboratoires ont utilisé cette forme cosmétique pour des actions systémiques en incorporant dans leurs patchs des activateurs d'absorption. On peut donc se demander si ces patchs ne sont pas des patchs médicamenteux. Ainsi, le laboratoire « Les 3 Chênes » appelle-t-il ces patchs « patchs matriciels aux extraits végétaux et aux huiles essentielles ».

De plus, le mot patch est utilisé pour tout et n'importe quoi : par exemple, les nouveaux patchs solaires que l'on applique sur la peau et qui indiquent la chaleur de la peau par changement de couleur. Ce ne sont en aucun cas des patchs car, ils ne libèrent pas de molécules actives.

CONCLUSION

Les systèmes transdermiques sont, sans conteste, une galénique novatrice. Depuis leur apparition sur le marché, il y a une quinzaine d'années, le nombre de principes actifs et le nombre de spécialités ont augmenté. L'avantage de cette forme galénique est de libérer le ou les principes actifs à taux constants, sans pic plasmatique, sur une longue période. Au vu de cet avantage, les systèmes transdermiques peuvent être utilisés en préventif (scopolamine, trinitrine) ou pour traiter une pathologie ou un état sur une longue durée (nicotine, estradiol, fentanyl). Ils ne peuvent en aucun cas être utilisés pour un état de crise. A l'heure actuelle, la recherche tend à stagner dans ce domaine, ceci par la difficulté principale liée à la voie d'absorption (la voie transcutanée). En effet, la peau est une véritable barrière et de ce fait, le nombre de principes actifs pouvant la traverser reste très limité. La recherche s'est orientée vers l'étude de promoteurs d'absorption et de la technique d'iontophorèse, l'iontophorèse étant une technique qui permet le transport de molécules chargées, par l'utilisation d'un courant électrique appliqué sur la peau. Cette technique permettrait l'utilisation d'un plus grand nombre de principes actifs mais, elle n'est utilisée, à ce jour, qu'au stade expérimental.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes couches de la peau 18

Figure 2 : Les populations cellulaires de l'épiderme 19

Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme 19

Figure 4 : Schéma d'un kératinocyte 20

Figure 5 : Schéma d'un mélanocyte 21

Figure 6 : Schéma d'une cellule de Langherans 22

Figure 7 : Schéma d'une cellule de Merkel 22

Figure 8 : Schémas d'un poil 32

Figure 9 : Schéma d'une glande sébacée reliée à un follicule pileux 35

Figure 10 : L'ongle, (vue de dessus et coupe transversale) 38

Figure 11 : Absorption absolue moyenne en chlorure de mercure à travers la peau du cobaye in vivo et in vitro, à travers la peau de l'abdomen chez l'Homme in vitro en corrélation avec les quantités appliquées 44

Figure 12 : Profil de distribution intracutanée d'un principe actif appliqué sur la peau 49

Figure 13 : Représentation de la diffusion d'une molécule à travers un système membranaire 51

Figure 14 : Cinétique de libération du principe actif en fonction du temps d'après Peppas et Segot-Chicq 54

Figure 15 : Les différents éléments constitutifs d'un dispositif transdermique 57

Figure 16 : Illustration du concept de promoteurs d'absorption 59

Figure 17: Représentation graphique de la pénétration du métronidazole (à partir d'une solution éthanolique contenant 1% d'Azone et 18% de propylène glycol (PG) ou 18% de polyéthylène glycol 400 (PEG) à travers une peau humaine in vitro 63

Figure 18 : Représentation schématique d'un système réservoir 64

Figure 19 : Représentation schématique d'un système matriciel monolithique 65

Figure 20 : Représentation schématique d'un système matriciel adhésif 65

Figure 21 : Représentation schématique d'un système matriciel multicouches 66

Figure 22 : Représentation schématique d'un système microréservoirs 66

Figure 23 : Schéma des étapes de transport d'un principe actif à partir d'un système transdermique selon Franz 71

Figure 24 : Concentration plasmatique de nitroglycérine consécutive à l'application durant 32 heures d'un système transdermique Nitridisc 72

Figure 25 : Modèle pharmacocinétique pour l'étude de l'absorption percutanée 73

Figure 26 : Cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps: (a) nitroglycérine, (b) clonidine, (c) oestradiol, (d) scopolamine 79

Figure 27 : Concentrations plasmatiques de fentanyl après administration transdermique pendant 72 heures 84

Figures 28 et 29 : Relation entre les posologies administrées de Durogésic® et les taux sériques 85

Figure 30 : Evolution des concentrations sériques de fentanyl après cinq administrations consécutives d'une durée de trois jours chacune 85

Figure 31 : Représentation schématique du dispositif transdermique durogésic® 87

Figure 32 : Les différentes couches du système transdermique Scopoderm® 91

Figure 33 : Elimination urinaire de la scopolamine administré par voie transdermique et par voie intra-veineuse 92

Figure 34 : Cinétique d'apparition des taux efficaces de trinitrine après application de Trinipatch® 10mg/24h 94

Figure 35 : Taux plasmatiques de trinitrine obtenus sous Trinipatch® 5mg/24hX2 95

Figure 36 : Taux plasmatiques de trinitrine obtenus sous Trinipatch® 10mg/24h 95

Figure 37 : Comparaison des courbes des concentrations plasmatiques de trinitrine pour Nitriderm® 5mg/24h (■) et Nitriderm® 10mg/24h (●) 96

Figure 38 : Cinétique de Trinipatch® après son retrait à la vingt-quatrième heure 96

Figure 39 : Passage de la trinitrine à travers une peau ayant une perméabilité de 0,15mg/cm²/h 100

Figure 40 : Concentration sériques d'estradiol avec Climara® 50µg/24h et 100µg/24h sur une semaine 104

Figure 41 : Taux sériques d'estradiol extrapolés à partir des différentes tailles de patchs 105

Figure 42 : Concentrations sériques moyennes d'estradiol après application pendant sept jours d'Oesclim® 50 et Systen® 50 106

Figure 43 : Concentrations sériques d'estradiol et d'estrone obtenues avec Climara® 100µg/24h sur 3 cycles de 7 jours 107

Figure 44 : Schéma discontinu/séquentiel 108

Figure 45 : Schéma continu/séquentiel 108

Figure 46 : Schéma continu/combiné 109

Figure 47: Coupe transversale d'Estraderm® 111

Figure 48 : Composition de climara® 112

Figure 49: Coupe transversale d'un système transdermique NicotinellTTS 118

Figure 50 : Schéma détaillé d'un système transdermique NicotinellTTS 119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemples de promoteurs d'absorptions 61

Tableau II : Flux d'absorption cutanée de nitroglycérine (en mg/cm²/jour) 73

Tableau III : Données physico-chimiques et pharmacocinétiques de la libération de quelques principes actifs à partir de formes transdermiques 78

Tableau IV : Evolutions des concentrations plasmatiques pendant la pose et après le retrait de Durogésic® 50µg/h 86

Tableau V : Caractéristiques des systèmes transdermiques Durogésic® 87

Tableau VI : Caractéristiques du système transdermique Scopoderm® 90

Tableau VII : Caractéristiques de Nitriderm® 97

Tableau VIII : Caractéristiques de Cordipatch® 97

Tableau IX : Caractéristiques des systèmes matriciels adhésifs contenant de la trinitrine 98

Tableau X : Caractéristiques des systèmes transdermiques contenant de l'estradiol 110

Tableau XI : Caractéristiques des systèmes transdermiques contenant de la nicotine 117

BIBLIOGRAPHIE

1- AIACHE J.M., AIACHE S., RENOUX R.
Abrégé d'initiation à la connaissance du médicament.
Masson Ed., 1999, 261-265

2- AIACHE J.M., BESNER J.G., BURI P., LE BLANC P.P., LESNE M.
Traité de biopharmacie et pharmacocinétique.
Vigot Ed., 1990, 59-61

3- AIACHE J.M., BESNER J.G., BURI P., LE BLANC P.P., LESNE M.
Traité de biopharmacie et pharmacocinétique.
Vigot Ed., 1990, 81-82

4- ANONYME
Actualité du médicament : premier patch hebdomadaire estroprogestatif.
L'officinal, 2001, 82, 21

5- ANONYME
Attitudes: L'essentiel de la ménopause.
Fournier Ed., 1-68

6- ANONYME
Climara® : L'hebdo-patch de Schering.
Schering ménopause Ed., 1-44

7- ANONYME
Diafusor®: Document de synthèse, dossier réservé aux pharmaciens.
Pierre Fabre Ed ., 1-104

8- ANONYME
Discotrine®: Document d'information scientifique.
3M Pharma Ed., 4-32

9- ANONYME
Dossier d'AMM de Femseptcombi®, 2000.

10- ANONYME
Dossier d'AMM d'Emlapatch®, 1997.

11- ANONYME
Dossier d'AMM de Niquitin, 1998.

12- ANONYME
Dossier d'AMM d'Estraderm®, 1987.

13- ANONYME
Dossier d'AMM du Trinipatch®. Rapport d'expertise 1993.

14- ANONYME
Nicorette® : Gommes à mâcher, Patchs 16 heures.
Pharmacia & Upjohn Ed., 1996, 10-40

15- ANONYME
Nicotinell TTS le système transdermique Ciba-Geigy du sevrage tabagique.
Ciba-Geigy Ed., 1992, 18-52

16- ANONYME
Nitriderm TTS® : Dossier réservé aux pharmaciens des établissements hospitaliers.
Geigy Ed., 1-70

17- ANONYME
Pharmacopée européenne, 1997, 131-133

18- ANONYME
Pharmacopée européenne, 2000

19- BARRY B.W.
Action of skin penetration enhancers: the lipid protein partitioning theory.
Int. J. Cosm. Sci., 1988, 10, 281-293

20- BAUER I.
Systèmes thérapeutiques transdermiques et phénomènes de diffusion.
Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1993

21- BROUSTET J.P., DOUARD H, OYSEL N, ROUGIER P.
Place de l'épreuve d'effort dans la surveillance de la maladie coronaire : sous traitement médical, après pontage, après angioplastie.
Rev. Prat., 1992, 42, 17, 2180-2189

22- CHANG P.C., GORESKY G.V., O'CONNOR G., PYESMANY D.A., ROGERS P.C.J., STEWARD D.J., STEWART J.A.
A multicentre randomized study dose package of Emlapatch® vs Emla® 5% cream for vene puncture in children.
Can. J. Anaesth., 1994, 41, 59-63

23- CICCHERI F., FALSON F., CHAMAT C., BUXERAUD J.
Les systèmes transdermiques en thérapeutiques (partie 1).
Act. Pharm., 1991, 287, 71-74

24- CICCHERI F., FALSON F., CHAMAT C., BUXERAUD J.
Les systèmes transdermiques en thérapeutique (partie 2).
Act. Pharm., 1991, 288, 54-60

25- COPTI M.C.
Adhérez à la tendance : les patchs.
Amabilia Ed., 2001, 1-2

26- COVINO B.G., VASSALLO H.G.
Local anesthetics. Mechanisms of action and clinical use.
Grune and Stratton Ed., 1976, 19-34

27- COVINO B.G., VASSALLO H.G.
Local anesthetics. Mechanisms of action and clinical use.
Grune and Stratton Ed., 1976, 89-92

28- DURON-ALIROL M.
Allergie aux systèmes transdermiques : le médicament ou le dispositif ?
Quotidien du médecin, 2000, 6703, 16

29- ESTEVE M.
Fentanyl par voie transcutanée.
Cahiers d'anesthésiologie, 1994, 42, 195-217

30- ESTEVE M.
Pharmacologie des morphiniques : voie orale et transdermiques.
Méd. Thér., 1995, 1, 659-671

31- FINNIN B.C., MORGAN T.M.
Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential.
J. Pharm. Sci., 1999, 88, 955-958

32- FLOUVAT B.
Rapport d'expert sur la réponse aux questions pharmacologiques de la mesure d'instruction au plan toxico-pharmaco-clinique.
Complément au dossier d'AMM, 1991, 91-123

33- GARTNER L.P., HIAT J.L.
Atlas en couleur d'histologie.
Pradel Ed., 1994, 206-217

34- GOOD W.R.
Transdermal Nitro: controlled delivery of nitroglycerine via transdermal route.
Drug Dev. Ind. Pharm., 1983, 9, 647-670

35- GORDON S.F.
Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, 173, 998-1004

36- GORDON S.F., THOMPSON K.A., RUOFF G.E. et al.
Efficacy and safety of a seven-day, transdermal estradiol drug-delivary system: comparison with conjugated estrogens and placebo.
Int. J. Fertil., 1995, 40, 3, 126-134

37- HABERER J.P.
Voie d'administration transmuqueuse et percutanée des morphiniques.
Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui. Arnette ed., 117-129

38- HADGRAFT J.
Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery.
Int. J. Pharm., 1999, 184, 1-6

39- ILLEL B., SCHAEFER H., WEPIERRE J., DOUCET O.
Follicules play an important role in percutaneous absorption.
J. Pharm. Sci., 1991, 80, 424- 427

40- JAEGGER
Rapport d'expertise sur Cordipatch®, 1988

41- JAMOULLE J.C.
La pénétration cutanée.
Ann. Dermatol. Vénér., 1988, 115, 627-640

42- JEAL W. et al.
Transdermal fentanyl. A review.
Drugs, 1997, 53, 109-138

43- KENNY G.
Assessment of the analgesic efficacy of transdermal fentanyl by patients controlled analgesia.
Clinical Res. Report., 1992

44- LABAUNE J.P.
Pharmacocinétique : principes fondamentaux.
Masson Ed., 1988, 30-32

45- LEEMANN T.
Limites de l'administration de médicaments à taux constants.
Med. Hyg., 1985, 43, 1412-1420

46- LE HIR A.
Abrégé de pharmacie galénique.
Masson Ed., 1997, 374-376

47- LEHMANN B., THOMAS A., ACAR V.
Lyon Pharmaceutique, 1999, 50,1-6

48- LEVRON J.C. et al.
Etude pharmacocinétique du fentanyl par voie transdermique (TTS) chez les patients cirrhotiques. Rapport de recherche clinique.
Janssen Cilag Ed., 1992.

49- LEVRON J.C. et al.
Pharmacokinetic study of fentanyl administratered transdermally (TTS) to elderly subjects (> 65 years).
Clinical Res. Report., 1992.

50- LOPEZ P.
Les traitements de la ménopause.
Contracept. Fertil. S., 1998, 26, 6, 266-78

51- LULLMANN H., MOHR K., ZIEGLER A.
Atlas de poche de pharmacologie.
Flammarion Ed., 1998, 18-19

52- MARIEB E.N.
Anatomie et physiologie humaines.
De Boeck Ed.,1999, 148-169

53- MASHCHAK C.A., LOBO R.A., DOZONO-TAKANO E. et al.
Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 144, 511-518

54- MEYNADIER J., PEYRON J.L.
Résorption transcutanée des médicaments.
Pharmacologie et thérapeutique, 1982, 41-42, 2685-2691

55- NICOLET C.
Le patch : une galénique moderne.
L'officinal, 2002, 89, 32-34

56- NOOMAN P.K.
J. Pharm. Sci., 1997, 75, 688-691

57- PADWICK M.L., ENDACOTT J., WHITEHEAD M.I.
Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, 152, 1085-1091

58- PICHAUD A.
Dispositifs transdermiques : applications et nouveaux systèmes.
Thèse Doct. Pharm., Aix-Marseille, 1999

59- POIRIER J., RIBADEAU DUMAS J. L.
Abrégé d'histologie.
Masson Ed, 1988, 237-243

60- PORTENOY R.K. et al.
Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics.
Anesthesiology, 1993, 78, 36-43

61- REYNIER J.P., TCHIAKPE L.
L'absorption percutanée.
Act. Pharm., 1991, 291, 59-63

62- RIEDEL D.J.
Performance of a new transdermal nitroglycerin adhesive patch formulation.
Clin. Ther.,1989, 11, 2

63- RIESS W., BRUCHBUHLER S., FANKHAUSER P., GERARDIN A., IMHOF P., MOPPERT J.
The pharmacokinetics of glyceryl trinitrate, with particular reference to Nitroderm TTS in "New horizons in nitrate therapy". Proceedings of an international Workshop.
Bussmann and Taylor Ed., 1983, 55-67

64- SCHELLING J.L.
Dispositifs transdermiques de nicotine.
The Med. Letter, 1992, 14, 11, 55-56

65- SCHENKEL L., BARLIER D., GAY C., GSCHWIND T.
Substitution estrogénique par système transdermique.
Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1983, 83, 6, 453-458

66- SEGOT-CHICQ S., RIEG-FALSON F.
Les systèmes transdermiques.
S.T.P Pharm., 1987, 4, 319-325

67- SEILLER M., MARTINI M.C.
Modélisation de la mise à disposition percutanée de principes actifs par des systèmes transdermiques.
Formes pharmaceutique pour application locale, 1996, 340-365

68- SERRIE A.
Les analgésiques centraux. Utilisation en pratique quotidienne.
La douleur en pratique quotidienne. Arnette ed., 1994, 81-95

69- SHARATA H., BURNETTE R.
Effect of Dipolar Aprotic Permeability Enhancers on the Basal *Stratum Corneum.*
J. Pharm. Sci., 1988, 77, 1, 27-32

70- SOKOLOSKI T.D., WU C.C., WU L.S., BURKMAN A.M.
Interaction of nitroglycerin with human blood components.
J. Pharm. Sci., 1983, 72, 335

71- SOUTHAM M. et al.
Transdermal fentanyl : an overview of pharmacokinetics, efficacy and safety.
Transdermal fentanyl, Zech ed., 1991, 107-116

72- STEVENS LOWE
Histologie humaine.
De Boeck Un., 1997, 355-370

73- TENNSTEDT D., LACHAPELLE J.M.
Systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS). Risques cutanés.
Rev. Fr. Allergol., 1998, 38, 379-384

74- TORTORA G.J., ANAGNOSTAKOS N.P.
Principes d'anatomie et de physiologie.
De Boeck Un., 1988, 107-119

75- TORTORA G.
Principes d'anatomie et de physiologie.
De Boeck Un., 2001,148-169

76- TULANDI T., SAMARTHJI L.
Menopausal hot flush.
Obstet. Gynecol. Surv., 1985, 4, 553-563

77- TURUNEN T.M., URTTI A.
Penetration enhancers in transdermal drug delivery.
Acta Pharm. Fennica, 1992, 101, 3-10

78- WENDY J., BENFIELD P.
Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control.
Drugs, 1997, 53, 109-138

79- WEPIERRE J.
Absorption percutanée ou la physico-chimie à la sauce biologique.
Gattefossé, 1988, 81, 61-65

80- ZUBER M., ARNAUD PH.
Le passage percutané des médicaments: les dispositifs transdermiques.
Sem. Hôp. Paris, 1996, 72, 409-420

B.U. SANTE
NANTES

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la soutenance
2003

Nom – Prénoms : LIGNON Séverine, Marie, Colette

Titre de la Thèse : Systèmes transdermiques et patchs cosmétiques : le point en 2003

Résumé de la thèse : L'épiderme, en particulier la couche cornée, est une barrière très efficace vis-à-vis des agents extérieurs. Cependant, la peau n'est pas totalement imperméable. L'absorption percutanée correspond au passage d'une substance depuis la surface de la peau jusqu'à la circulation générale. La principale voie de pénétration est la voie transépidermique. Les systèmes transdermiques ou patchs permettent d'appliquer des principes actifs sur la peau pour une thérapeutique systémique. Il existe trois types de dispositifs : les systèmes réservoirs, matriciels et micro-réservoirs. Le principe de fonctionnement est basé sur la délivrance d'une dose immédiatement accessible et une réserve autorisant une distribution prolongée et constante.

MOTS CLES :

- dispositifs transdermiques ou patchs
- absorption percutanée
- systèmes réservoirs, matriciels, micro-réservois

JURY :

PRESIDENT : Madame Françoise PEIGNE, Maître de conférences en Cosmétologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Madame Laurence COIFFARD, Maître de conférences en Cosmétologie, Faculté de Pharmacie Nantes
Madame Anne LEDRU, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à Couëron

---

Adresse de l'auteur : 11, rue Sévigné 44000 Nantes