



PHARMACOLOGIE DES MÉDICAMENTS APPLIQUÉS PAR VOIE TOPIQUE*

I. PENÉTRATION DES SUBSTANCES DANS LA PEAU

Facteurs influençant l'absorption percutanée des médicaments

1) Facteurs liés à la peau

- a) Facteurs physico-chimiques du stratum corneum modulant la pénétration des topiques
- b) Site d'absorption

2) Facteurs liés au patient

- a) L'âge
- b) Pathologie cutanée

3) Facteurs liés aux modes d'absorptions

4) Facteurs liés au produit

II. PRODUIT TOPIQUE

1) Les différentes formulations galéniques

- a) Préparations semi-solides
- b) Préparations liquides
- c) Les poudres

2) Principales classes pharmacologiques des médicaments topiques

- a) Anti-inflammatoires
- b) Anti-infectieux
- c) Emollients

*Topique = Se dit d'un médicament pour usage externe, qui agit localement, à l'endroit où il est appliqué

PHARMACOCINETIQUE DES PRODUITS TOPIQUES

Médicament topique = Substance active pénétrant dans l'organisme après application sur la peau.

L'absorption percutanée d'un topique correspond au transport d'une substance appliquée sur la surface de la peau jusqu'aux vaisseaux dermiques.

Phénomène complexe et influencé par de nombreux paramètres.

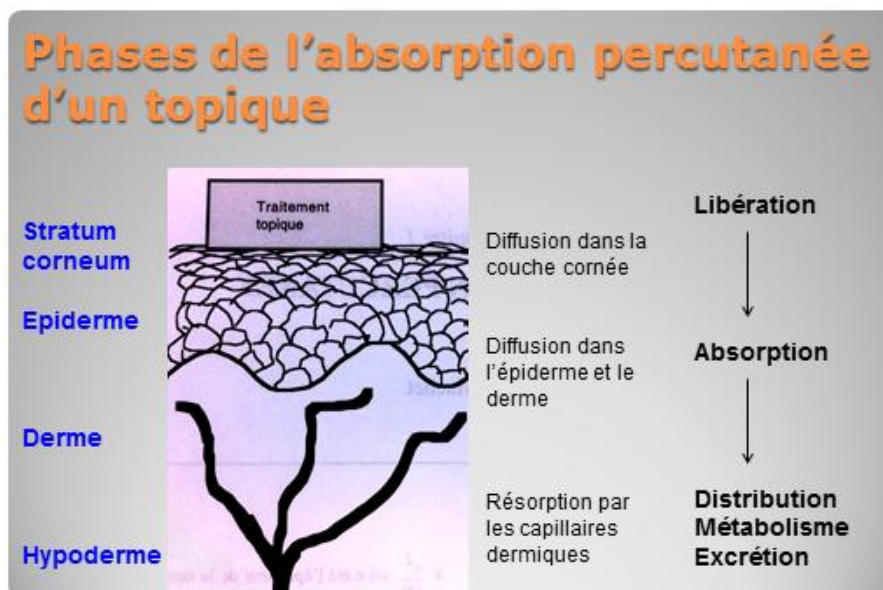
I. PENETRATION DES SUBSTANCES DANS LA PEAU

CINETIQUE DE PENETRATION

Absorption percutanée du topique : 3 phases

- 1) Pénétration dans la couche cornée
- 2) Pénétration dans l'épiderme et le derme
- 3) Résorption dans les capillaires dermiques

Ceci après libération du principe actif à partir de son excipient.



14/12/2011

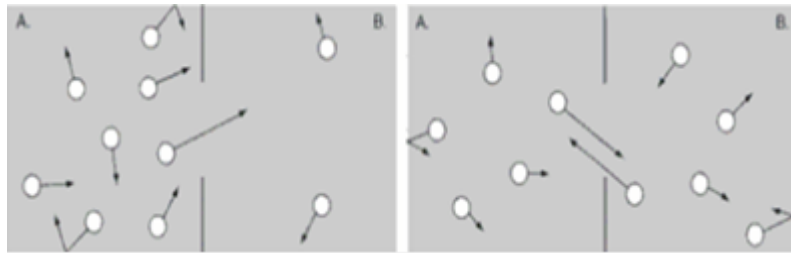
Revêtement cutané n°12 – C.Morice

Groupe n°1 – Anissa & Estelle

Absorption percutanée = Processus de diffusion passive selon la loi de Fick ($dm/dt = -D.S$
 Dc/dx)

Diffusion = Mouvement dirigé d'une substance du compartiment le plus [C] vers le compartiment le moins [C].

Soit de la partie superficielle de la peau (couche cornée) vers la profondeur (hypoderme).



FACTEURS INFLUENÇANT L'ABSORPTION PERCUTANEE DES MEDICAMENTS

- **Facteurs liés à la peau**
 - Propriétés physico-chimiques de la couche cornée
 - Site d'application
 - Métabolisme cutané
- **Facteurs liés au patient**
 - Age du patient
 - Type de pathologie cutanée
- **Facteurs liés aux modalités d'application**
 - Rythme, durée, température, occlusion
- **Facteurs liés au produit**
 - Type de formulation pH

1) Facteurs liés à la peau

_ Couche cornée = Stratum corneum (+++)

Obstacle principal à la pénétration des substances actives à travers la peau.

Couche la plus superficielle de l'épiderme

Faible épaisseur (10 à 20 microns)

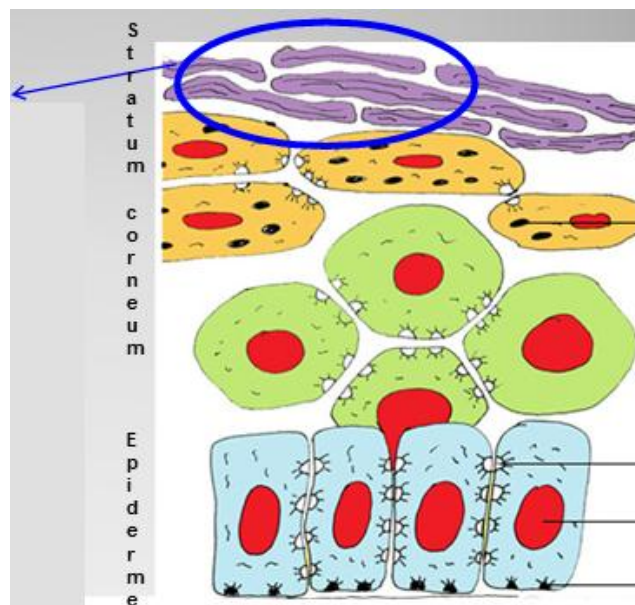
Rôles majeurs

- Barrière limitant le passage des substances
- Assure l'homéostasie cutanée
- Régulation des échanges thermiques et hydriques avec l'extérieur

Effet de réservoir : Accumule puis libère peu à peu les composés.

« Mur »

- « Briques » : Protéines issues de l'involucrine des kératinocytes terminaux (involucrine, loricrine, filaggrine)
- Ciment lipidique complexe : les céramides



Passage des molécules de poids moléculaire > 1000 daltons impossible.

a) Facteurs physico-chimiques du stratum corneum modulant la pénétration des topiques

Hydratation

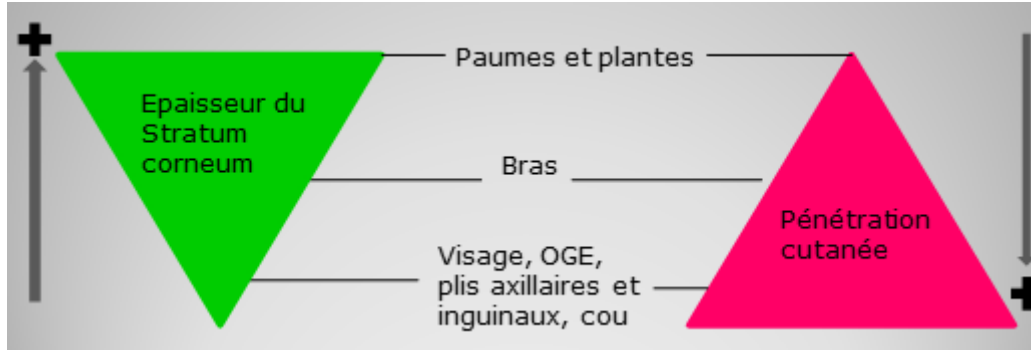
- Teneur moyenne en eau du stratum corneum = 5 à 15 %
- Si application de corps gras contenant beaucoup d'eau = Coefficient de diffusion * 10

Température

- L'élévation de T°C et l'exercice physique accroissent l'hydratation du stratum corneum = la perméabilité. ↗

b) Site d'application

L'épaisseur du stratum corneum varie de manière importante en fonction des différentes parties du corps.



Pour une même quantité de produit appliquée la perméabilité est *10 sur le visage et *40 sur le scrotum par rapport au bras. (+++)

2) Facteurs liés au patient

a) L'Age

Chez l'enfant né à terme

- Maturité du stratum corneum idem à l'adulte
- Mais rapport surface cutanée/masse corporelle > adulte = ↗ Pénétration cutanée et risque d'effet systémique

Chez l'enfant prématuré

Immaturité de stratum corneum et donc de la barrière cutanée = ↗ Pénétration percutanée des produits et risques systémiques.

Variations selon l'âge

Produit	Utilisation	Toxicité	Contexte
Alcool	Antiseptique	Nécrose hémorragique	Prématuré
Corticoïdes	Anti-inflammatoire	Hypercorticisme, insuffisance surrénalienne	Dermatite atopique
Lindane	Antiparasitaire	Epilepsie, neurotoxicité	Traitement de la gale
Acides Salicylés	Kératolytique	Acidose métabolique, encéphalopathie	Petit enfant, anomalie génétique de la barrière

b) Pathologie cutanée

De nombreuses dermatoses altèrent la couche cornée (perte d'eau)

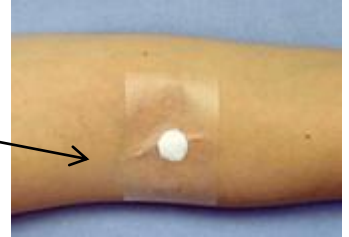
- Dermatite atopique (eczéma), brûlures, psoriasis, dermatoses bulleuses, maladies génétiques (ichtyose...)

Diminution de l'hydratation du stratum corneum = ↗ la perméabilité cutanée

3) Facteurs liés aux modalités d'application

Les paramètres des applications peuvent augmenter la pénétration d'un topique.

- Rythme : Application répétées
- Durée : Absorption de certaines molécules augmentée au bout de 8 jours par altération du stratum corneum (acide salicylique, hydrocortisone)
- **Occlusion** : Physiologique dans les plis ou par l'intermédiaire de pansements, de corps gras
= Augmente la température, l'hydratation du stratum corneum et le débit sanguin cutané
= Perméabilité * 3 à 100



4) Facteurs liés au produit

- **pH**

Un pH très acide ou très basique altère le stratum corneum = Augmentation de la pénétration

- **Galénique ou formulation**

Pour obtenir un produit fini efficace et adapté à l'affection et au site traité, **les principes actifs sont contenus dans un excipient ou véhicule** (= Une ou plusieurs molécules)

II. PRODUIT TOPIQUE

Ensemble « principe actif + excipient »

- **Principe actif** (PA) = Ensemble de composants d'un médicament qui possèdent un effet thérapeutique.
- **Excipient** = Véhicule du principe actif lui permettant d'être efficace

L'excipient assure

- Biodisponibilité (stabilité et pénétration rapide du PA)
- Texture adaptée à l'affection et au site traité

Certains excipients peuvent avoir des propriétés thérapeutiques cliniquement mesurables.

1) Les différentes formulations galéniques

Galénique = Consistance et aspect du produit déterminée par l'excipient dont le volume est toujours beaucoup plus important que celui du PA

Formulation très nombreuses

Hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles

- ➔ Préparations semi-liquides
- ➔ Préparations liquides
- ➔ Poudres

a) Préparations semi-liquides

- Gels
- Crèmes
- Pommades

_ GELS

Composés formés d'excipients hydrosolubles (polymères de celluloses) et d'agents humectants (glycols)

Transparents et se liquéfient au contact de la peau

Evaporation rapide

Traitement des régions pileuses ou capillaires



_ CREMES

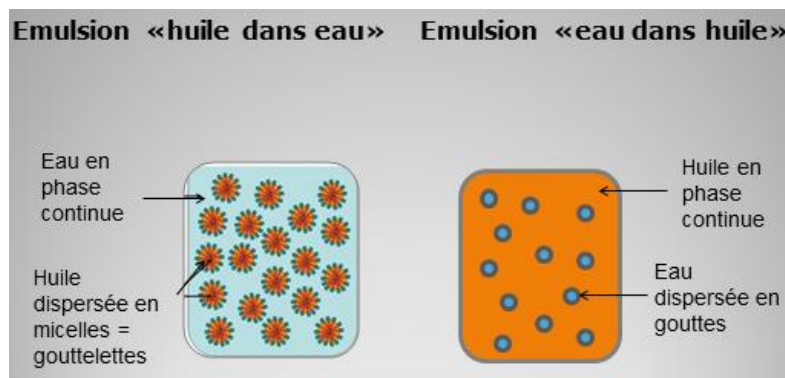
Composés biphasiques

Emulsion de 2 phases non miscibles



- Emulsion huile dans eau : Micelles de corps gras dans 30 à 80 % d'eau
- Emulsion « eau dans huile » avec moins de 25 % d'eau
→ Plus hydratantes car occlusives : Cold cream® et Cérat®

Ajout de tensio-actifs et de conservateurs nécessaire pour la stabilité des crèmes.



14/12/2011

Revêtement cutané n°12 – C.Morice

Groupe n°1 – Anissa & Estelle

POMMADES

Préparation composées à plus de 90% par des corps gras

- Très hydrophobes : vaseline
- Moins hydrophobes : lanoline



Effet occlusif : Maintient l'hydratation du stratum corneum = **Pouvoir hydratant supérieur aux crèmes.**

Pas de tensio-actifs ni conservateurs

Utilisation moins agréable

Non adaptée pour les plis, les zones pileuses ou les lésions suintantes

Pour dermatoses kératosiques ou très sèches

b) Préparations liquides

- Solutions ou lotions
- N'empêchent pas la perte en eau de l'épiderme
- Effet asséchant
- Principalement utilisées sur les zones pileuses ou dans les plis
- Antiseptiques, corticoïdes, antifongiques

c) Les poudres

- Minérales ou composées d'amidon
- Mauvais vecteur de pénétration du principe actif
- **Pouvoir asséchant et réduisent la macération et les effets de friction**
- Pb : Favorisent la prolifération bactérienne, contaminent l'environnement
- = Peu utilisées (sauf excipient des antifongiques)



2) Principales classes pharmacologiques des médicaments topiques

4 grandes classes

- Anti-inflammatoires
- Anti-infectieux
- Modificateurs de la prolifération épidermique
- Emollients

a) Anti-inflammatoires

_ CORTICOÏDES LOCAUX = Dermocorticoïdes

Très utilisés : Dermatoses à composante inflammatoire (eczéma, psoriasis, lichen...)

Dérivés de synthèse des glucocorticoïdes naturels

Classées en 4 classes selon leur puissance et leur possibilité de passage systémique

- De I (la plus faible) à IV (la plus forte)

Disponibles en crème, pommade, gel ou lotion Diprosone®, Betneval®, Tridesonit®, Diprolène®

Effets thérapeutiques

- **Action anti-inflammatoire**
Par diminution des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et leucotriènes)
- **Action immunosuppressive**
→ Par diminution du nombre et de l'activité des cellules de Langherans (Présentatrices d'Ag), des lymphocytes T et B, des mastocytes et éosinophiles
→ Et réduction de synthèse de cytokines pro-inflammatoires

Effets secondaires Surtout en cas d'utilisation prolongée

- **Atrophie cutanée** : Par action sur les fibroblastes du derme : Inhibition de la synthèse de collagène et de polysaccharides
- **Altération de la barrière cutanée** : Par modification du stratum corneum
- **Effet systémique** : Si classe forte

INHIBITEURS TOPIQUES DE LA CALCINEURINE

Composés isolés de champignons telluriques (Genre Streptomyces)

Inhibition des cytokines pro-inflammatoires

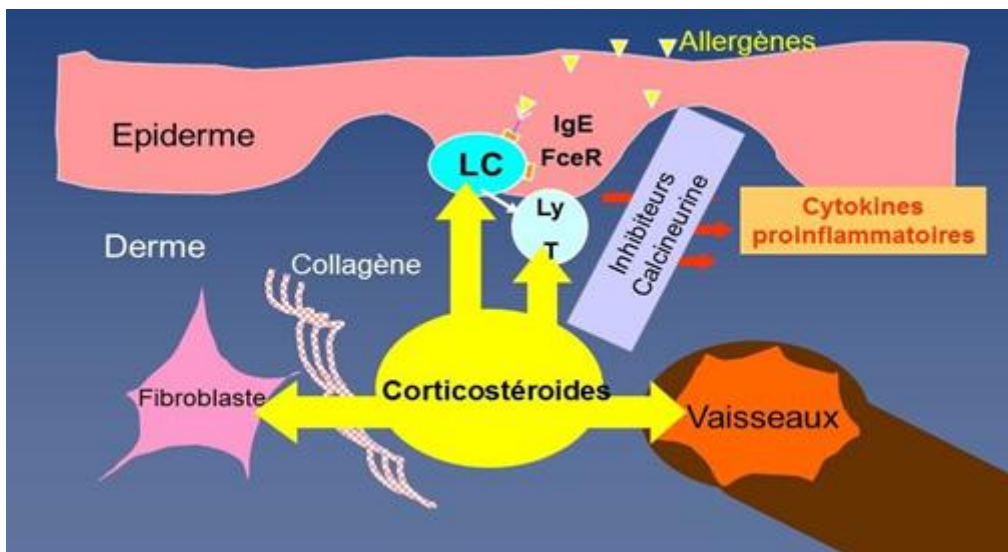
Diminuent l'activité des lymphocytes T et des mastocytes

Aucune action sur les kératinocytes, ni fibroblastes (pas d'atrophie cutanée ≠ dermocorticoïde)

Indications : Dermatite atopique, psoriasis des plis et dermite séborrhéique

En crème (Protopic®)

Activité des dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine



_ DERIVES DE LA VITAMINE D

Vitamine D : Molécule clé de la régulation de l'homéostasie de calcium et transcription de gène

Actions des dérivés de vitamine D

- Bloquent la prolifération des KC
- Immunosuppressive : Diminuent activité des lymphocytes T, cellules de Langherans

Principales indications

- **Psoriasis** (Maladie inflammatoire caractérisée par un renouvellement accéléré de l'épiderme et une activation chronique du système immunitaire)

→ En crème, pommade ou gel (Daivonex®)

b) Les topiques anti-infectieux

_ ANTISEPTIQUES LOCAUX

- Substances antimicrobiennes d'action rapide et de large spectre
- Dérivés iodés (Bétadine®) ou biguanides (Chlohexidine®)
- Effet transitoire et action inhibée par le pus et les exsudats

Indications

Désinfection cutanée pré-opératoire, traitement d'appoint des infections cutanées superficielles

→ En solution ou crème

_ ATB locaux

- Activités modeste et limitée
- Indications restreintes car risques de résistances bactériennes
- Plusieurs classes et indications
 - Macrolides : Erythromycine : acné
 - Acide fusidique et mupirocine : Affections cutanées et portage chronique de Staphylocoque aureus
 - Crèmes pommades

14/12/2011

Revêtement cutané n°12 – C.Morice

Groupe n°1 – Anissa & Estelle

_ ANTIFONGIQUES LOCAUX

Deux espèces principalement responsables des « mycoses » cutanées

- **Les candida** : champignons levuriformes
- **Les dermatophytes** (champignons filamenteux)

3 grandes classes antifongiques

- Les imidazolés (kétoconazole)
- Les allylamines (terbinafine)
- Les pyridones (cyclopiroxolamine)

ACTIONS

Inhibition de molécules vitales (ergostérol des membranes), des fonctions respiratoires et énergétiques des champignons

c) Les émoullients

- Ce ne sont pas des médicaments.
- Ce sont des compléments importants des topiques thérapeutiques
- Indispensables +++ (eczéma, atopie, psoriasis...)

Effets

- Améliorent les propriétés sensorielles de la peau (Douceur, souplesses)
- Diminuent les sensations de grattage dues à la sécheresse cutanée
- Réduisent la fréquence des poussées de certaines dermatoses (dermatite atopique)
- Favorisent l'hydratation cutanée
- Crèmes, pommades, baumes...

Favorisent l'hydratation cutanée

- **EFFET OCCLUSIF** : Produit très gras bloquant les pertes en eau du stratum corneum (vaseline, lanoline, huiles minérales)
- **EFFET HUMECTANT** : Produits augmentant la teneur en eau du stratum corneum (glycémie, urée...)
- **EFFET EMOLLIENT** : Apport de lipides déficient au stratum corneum (AG et céramides)

14/12/2011

Revêtement cutané n°12 – C.Morice

Groupe n°1 – Anissa & Estelle

III. CONCLUSION

Bien choisir le topique en fonction du patient et de la pathologie



REMARQUE <3

- Ce cours est plus à lire qu'à apprendre
- Ce qui (d'après la prof) est le plus important à retenir est la partie I