

LES VOIES DE PASSAGE À TRAVERS LA PEAU : À PROPOS DES NANOMATÉRIAUX

Christine LAFFORGUE (Ph.D.)

Unité de Recherche en
Dermopharmacologie et Cosmétologie
Faculté de Pharmacie - Univ. Paris Sud
Châtenay-Malabry, France

Le risque cutané dans le BTP

32^{èmes} Journées Nationales de Santé au Travail du BTP

28-30 mai 2013 – Lille

ÉTUDE DU TRANSPORT PERCUTANÉ



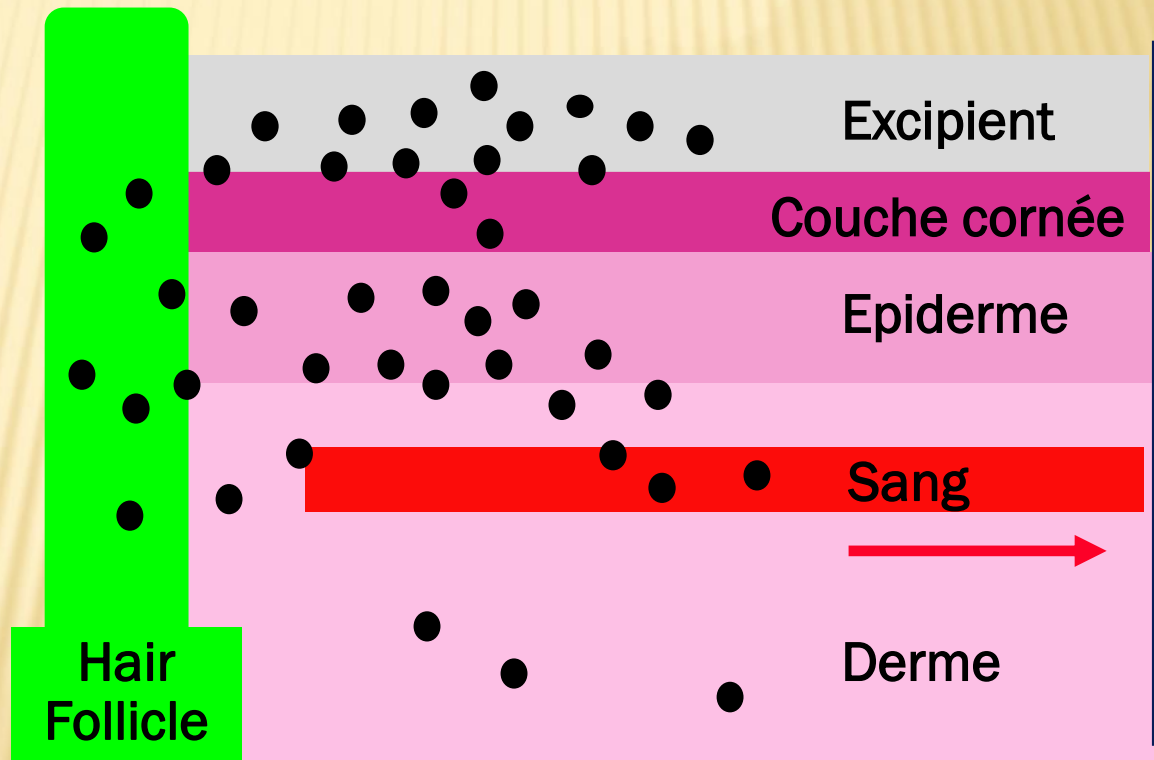
SÉMANTIQUE

Libération

- Dissolution dans l'excipient
- Diffusion dans l'excipient
- Partage (C. Cornée/Excipient)

Partage
Pénétration
(diffusion)

Resorption



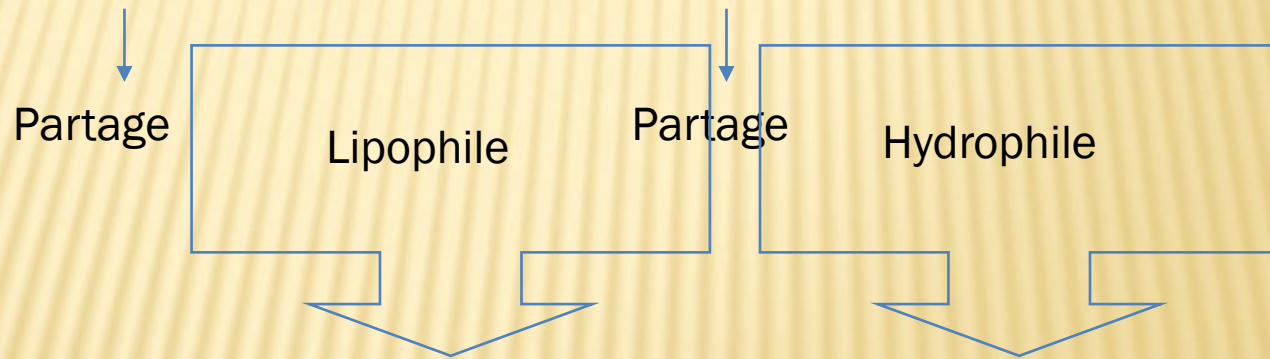
Absorption = Libération + Partage + Diffusion + Resorption.

Physico-chimie & peau

Le *stratum corneum* est lipophile donc le candidat à la diffusion idéal sera lipophile

Le trajet :

Formulation → Stratum Corneum → Epiderme vivant



Le candidat doit être mobile donc à l'état solubilisé

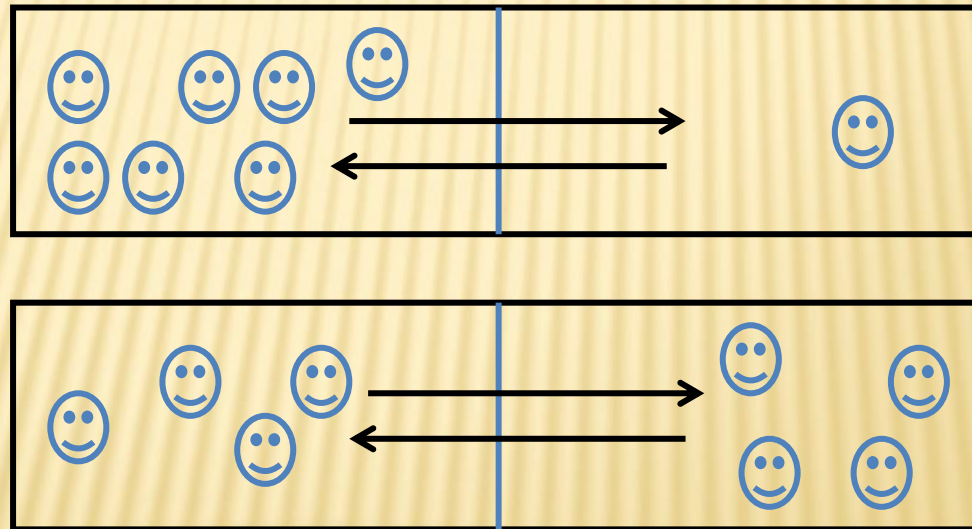
Physico-chimie & peau

Le candidat idéal pour un dispositif transdermique :

Solubilité dans l'eau :	> 1mg/ml
Lipophilie :	$10 < K_{oc}/eau < 1000$
Poids moléculaire :	< 500 Da
Point de fusion	< 200 °C
pH en solution saturée	pH 5-9
Dose délivrée idéale :	< 10 mg/jour

DIFFUSION

Un processus passif qui tend vers l'égalité en concentration dans un système fermé



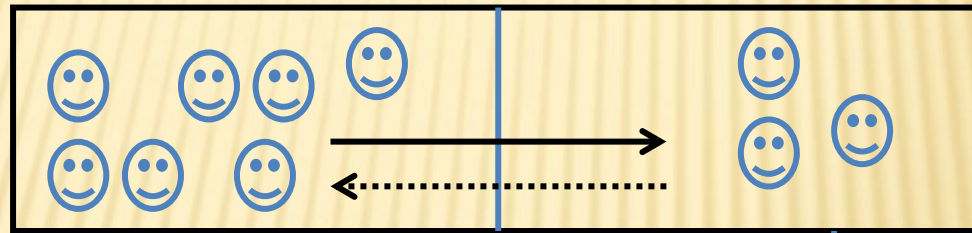
(dialyse à l'équilibre)

FLUX

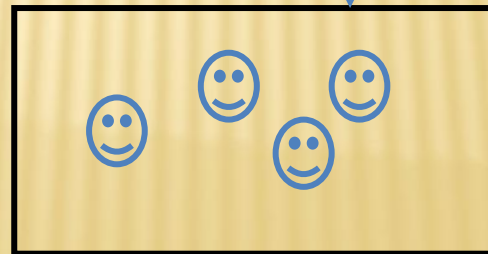
- La force directrice est la **concentration en soluté** vers le "compartiment donneur"
- A chaque t, en chaque point du système le flux est proportionnel au **gradient potentiel** (= différence de concentration de part et d'autre de la membrane)

DIFFUSION CUTANÉE

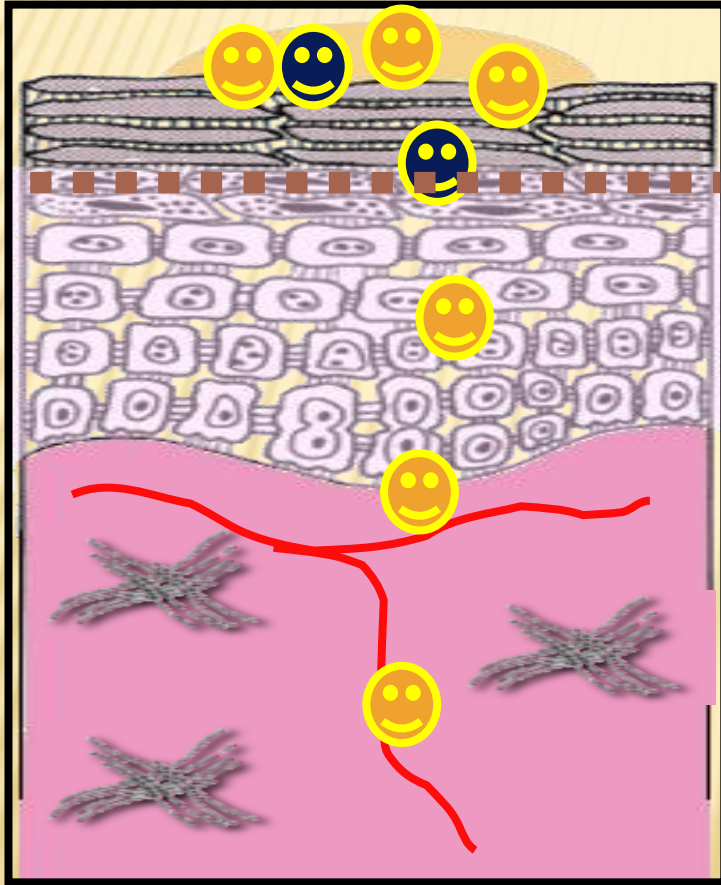
Un processus passif qui cherche à atteindre l'égalité de concentrations dans un système ouvert



La diffusion
s'arrêtera lorsque le
compartiment
donneur sera "faible"

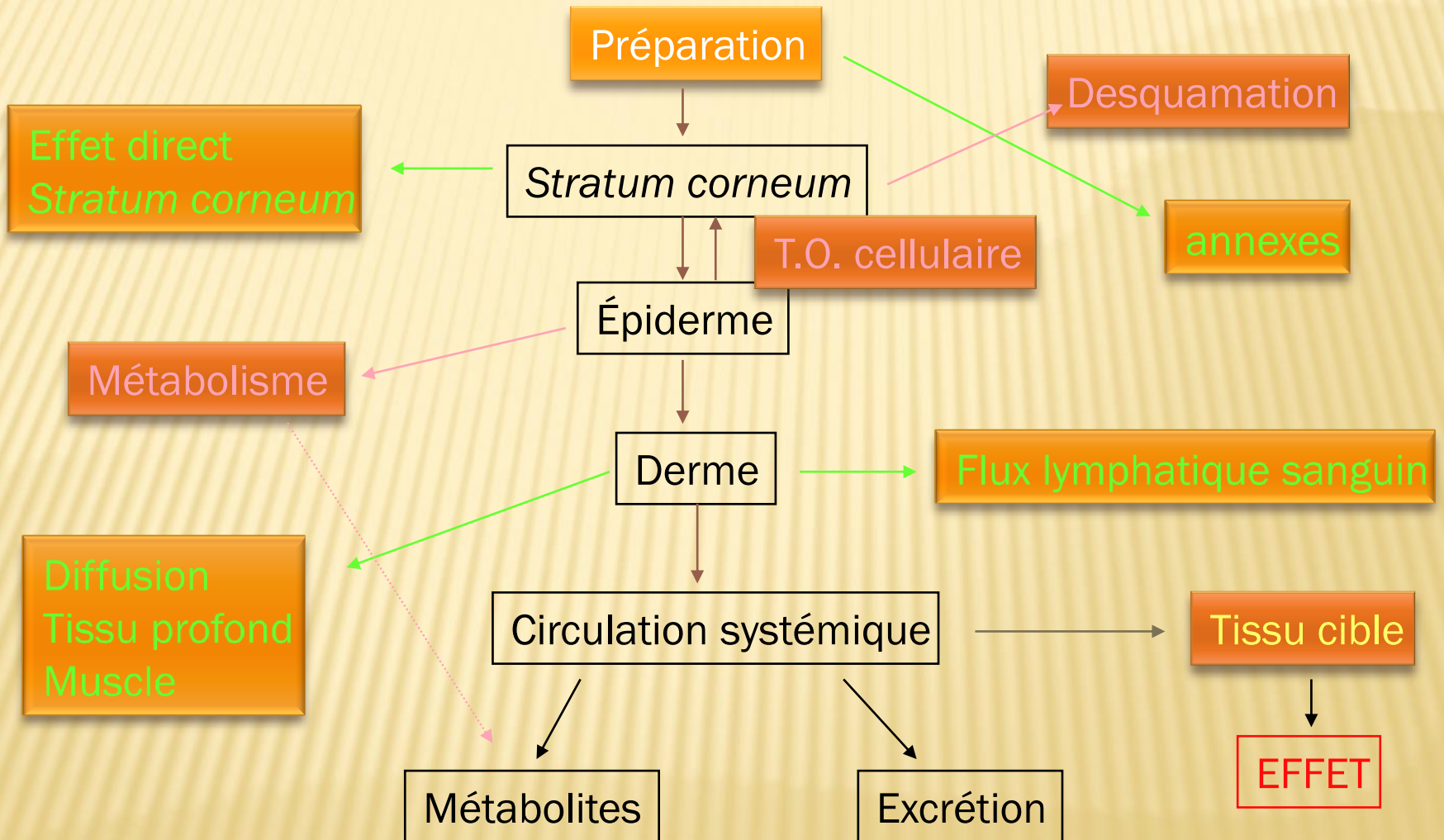


LA PEAU N'EST PAS UN SYSTÈME FERMÉ



- Pendant la diffusion quand une molécule arrive à l'interface *stratum corneum* épiderme, elle doit se partager entre le S.C. lipophile et l'épiderme vivant hydrophile.
- Ensuite après diffusion dans un environnement aqueux, elle peut être éliminée par le système sanguin.
- La peau agit comme un réservoir (parfait ou non)

ABSORPTION PERCUTANÉE



LA COUCHE CORNÉE EST :

Une alternance cellules / lipides dans un mortier

D'épaisseur de 6 – 10 mm

Avec 14 – 18 assises cellulaires

✓ Cellules :

cornéocytes 200 – 300 nm d'épaisseur

30 – 50 mm en dimension (ronde, hexagonale ou polygone)

✓ Mortier :

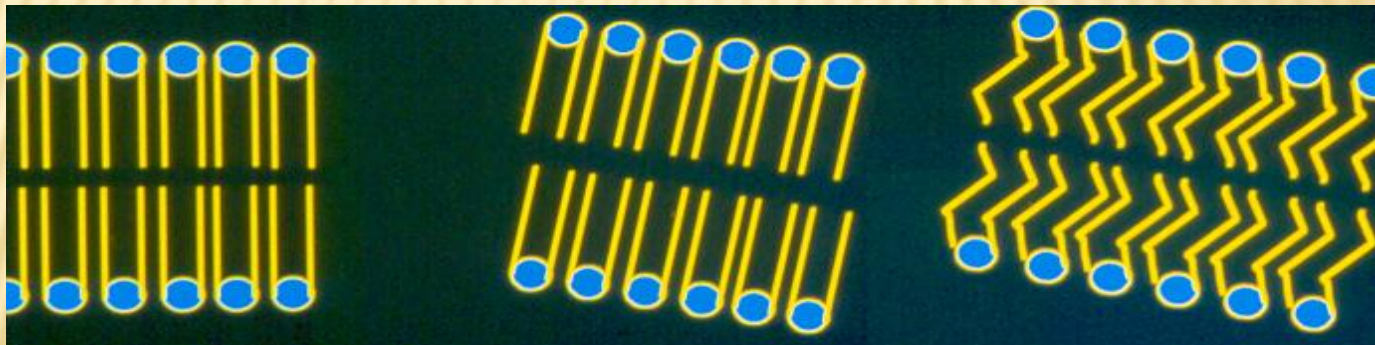
75%-80% protéines

5%-15% lipides

5% - 10% autres

LA C. CORNÉE EST UNE MEMBRANE LIPOPHILE

- L'organisation et la structure des lipides jouent un rôle clé dans la diffusion
- La fonction barrière résulte d'un domaine lipidique associé à un domaine protéique et cellulaire



Cristal

Gel

Liquide

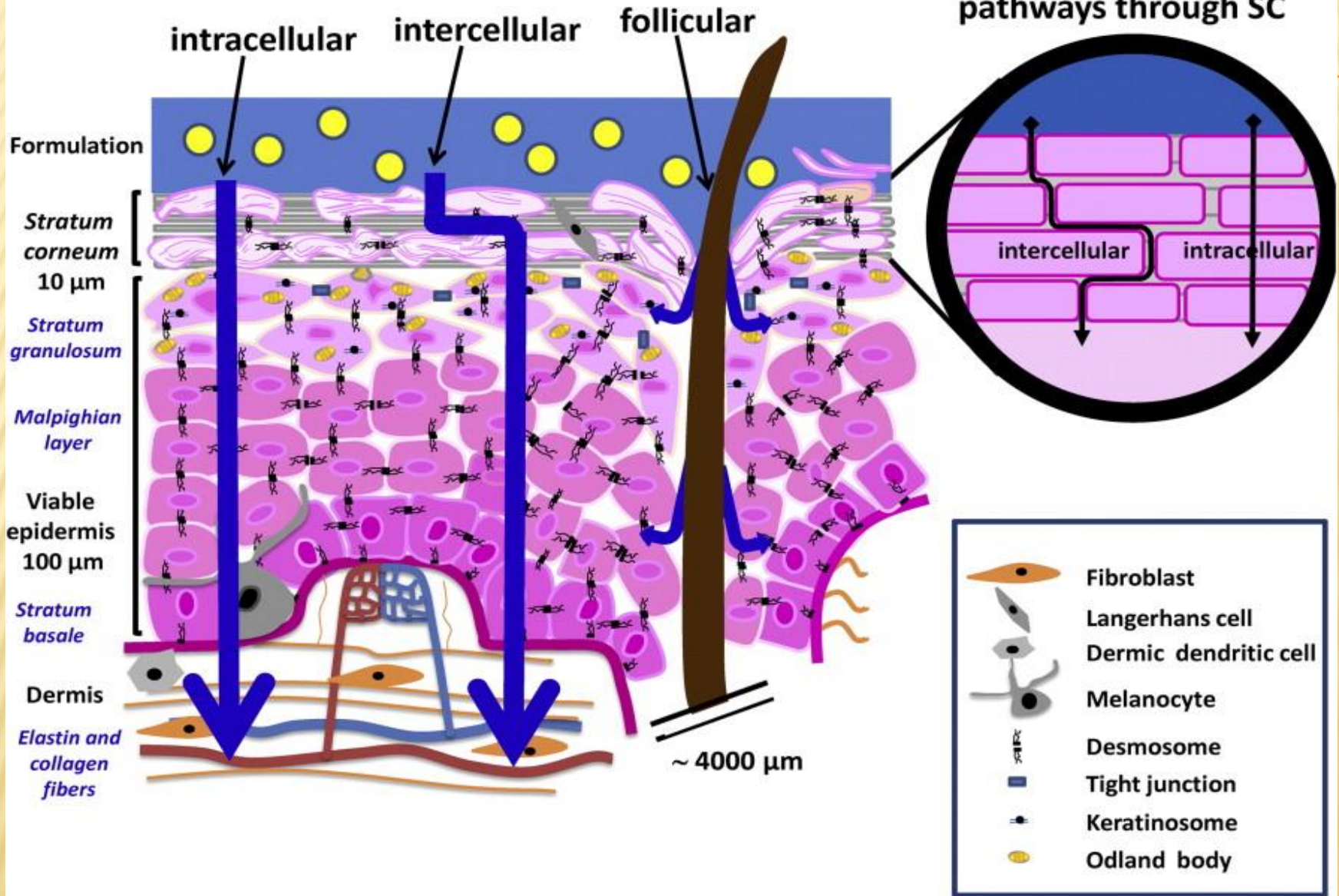
$$D < 10^{-14}$$

$$D = 10^{-10}$$

$$D = 10^{-8}$$

Penetration pathways

Close-up of penetration pathways through SC



NE PAS OUBLIER QUE ...

La peau n'est pas simplement une barrière passive qui s'oppose à la diffusion des xénobiotiques

La peau est un organe métaboliquement actif qui peut transformer les substances durant leur diffusion avant qu'elles n'atteignent la circulation systémique :

- Enzymes de la couche cornée

- Enzymes épidermiques (Malpighi)

- Enzymes dermiques

- Enzymes de la flore bactérienne de surface

L'EFFET DE PREMIER PASSAGE CUTANÉ ...

- La peau possède les mêmes enzymes que le foie, l'activité relative des deux organes dépend des cinétiques d'absorption (vitesse et intensité de la diffusion) et du rapport : masse principe actif / surface d'application .
- Les enzymes cutanés sont inductibles : l'application ou la co-application d'inducteurs potentiels peut modifier la biodisponibilité des produits topiques.
- L'effet de premier passage cutané n'est pas un mythe lors d'une application topique.

LES NANO - MATÉRIAUX



LES DÉFINIR ...

L'ensemble des nanoparticules peut se décrire en fonction de différents paramètres :

- leurs sources (naturelles et/ou anthropiques) ;
- leurs dimensions et leurs formes (objets à 1, 2 ou 3 dimensions nanométriques)
- leur composition chimique (particules carbonées, particules organiques, sulfates, nitrates, particules métalliques ou céramiques, polymères et autres).

LES NANOPARTICULES D'ORIGINE NATURELLE ET/OU ANTHROPIQUE

Elles se retrouvent mélangées dans l'atmosphère

Appelées en général **particules ultrafines**

Proviennent de combustions diverses, ou de réactions entre composés gazeux (réactions gaz/solide)

Exemple : formation de chlorure d'ammonium (suite à la réaction entre l'acide chlorydrique et l'ammoniac), de sulfates, de nitrates, de constituants organiques, etc.

LES NANOPARTICULES MANUFACTURÉES PROVENANT DES NANOTECHNOLOGIES

Au départ, sont des particules dont le spectre est monodispersé

Centré sur une dimension avec une dispersion faible.

Selon leur nature et leur forme on distingue différentes catégories de nanoparticules manufacturées

NANOPARTICULES MANUFACTURÉES (OU INTENTIONNELLES) CONÇUS POUR REMPLIR UNE FONCTION

Dendrimères, polymère de structure bien définie

Métaux, semi-conducteurs, oxydes métalliques, carbone, polymères composites

Céramiques

Nanosphères, fils, aiguilles, tubes, enveloppes, anneaux, plaquettes (nanotubes de carbone)

Molécules (fullerènes) et complexes

Agrégats moléculaires ou atomiques non traités ou enrobés (cosmétiques, médicaments, textiles, électronique, optique, afficheurs, etc...)

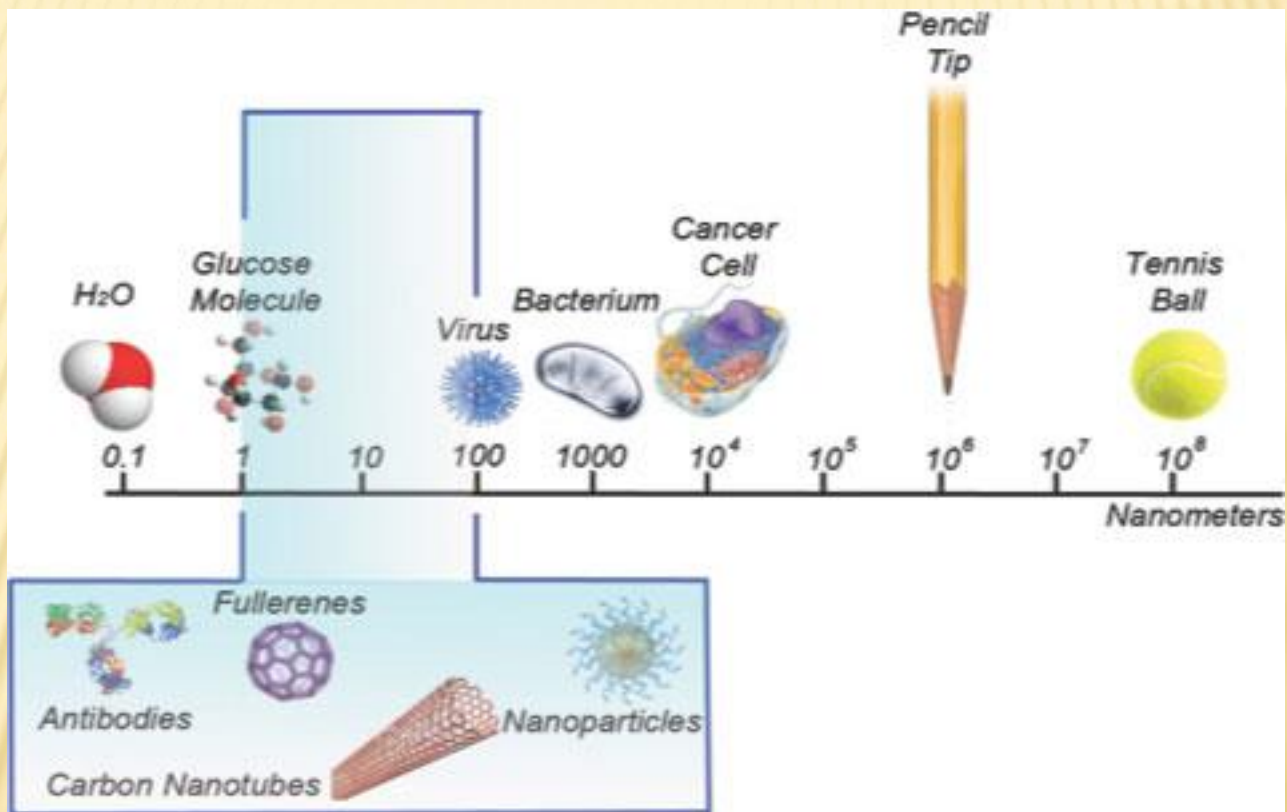
Matériaux nanostructurés

Matériaux mésoporeux (zéolites artificielles)

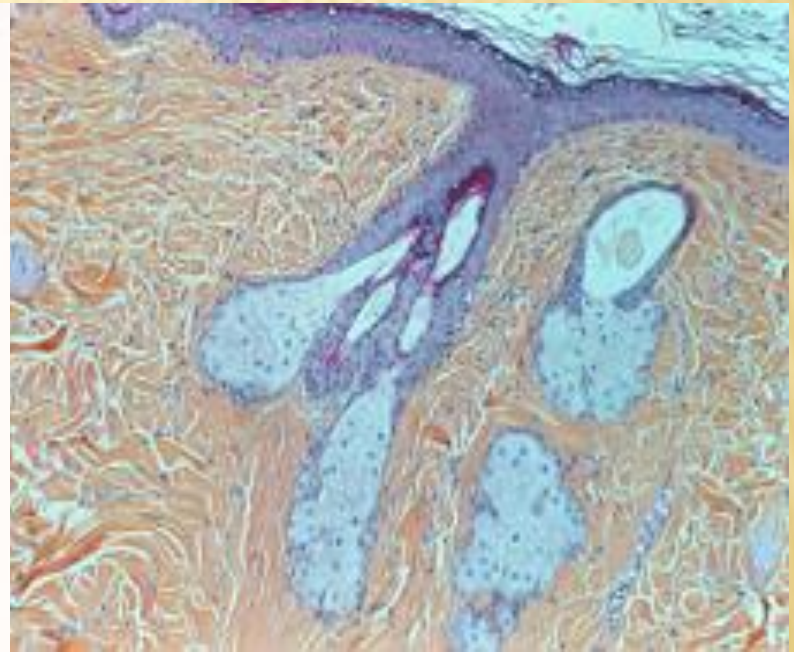
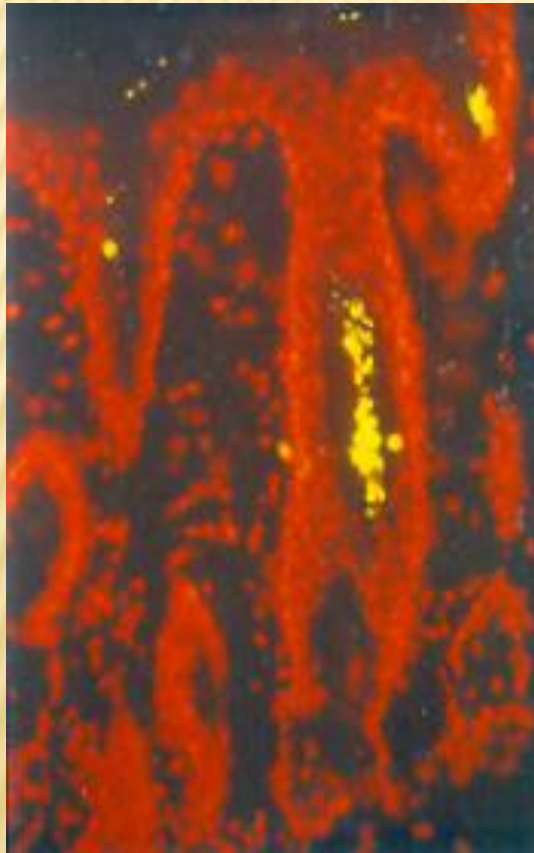
Nanomatériaux greffés

Nanomatériaux interactifs (ou intelligents)

L'ÉCHELLE



EN TERME DE DIFFUSION : LES FOLLICULES



PENETRATION DES NANO

Assez peu d'études (détection)

Concernant les produits cosmétiques (TiO_2)

Entre 3 et 10 μm : peut pénétrer les follicules

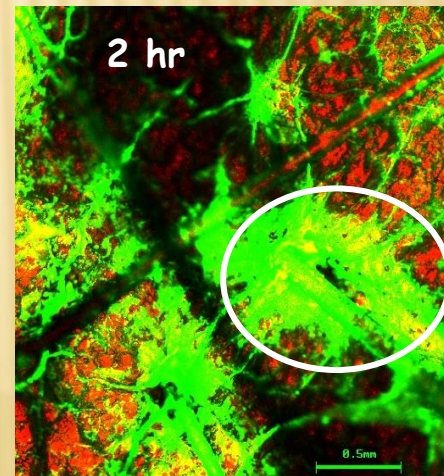
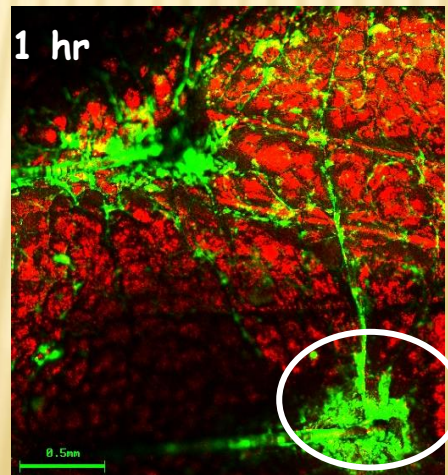
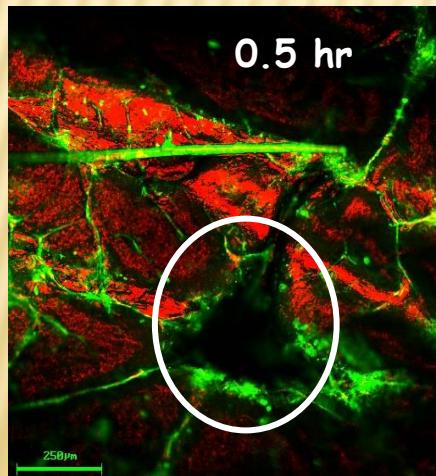
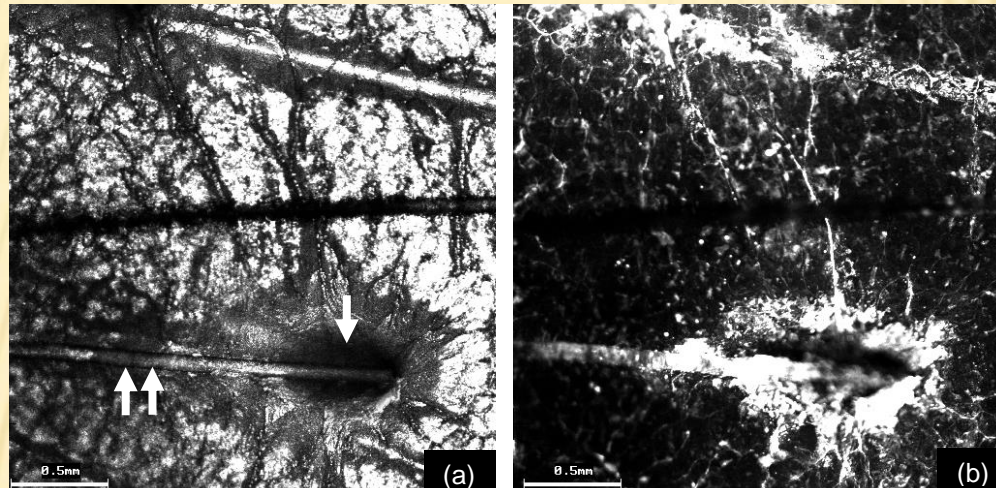
Pas de pénétration profonde de TiO_2 (*Mavon et al. 2007*)

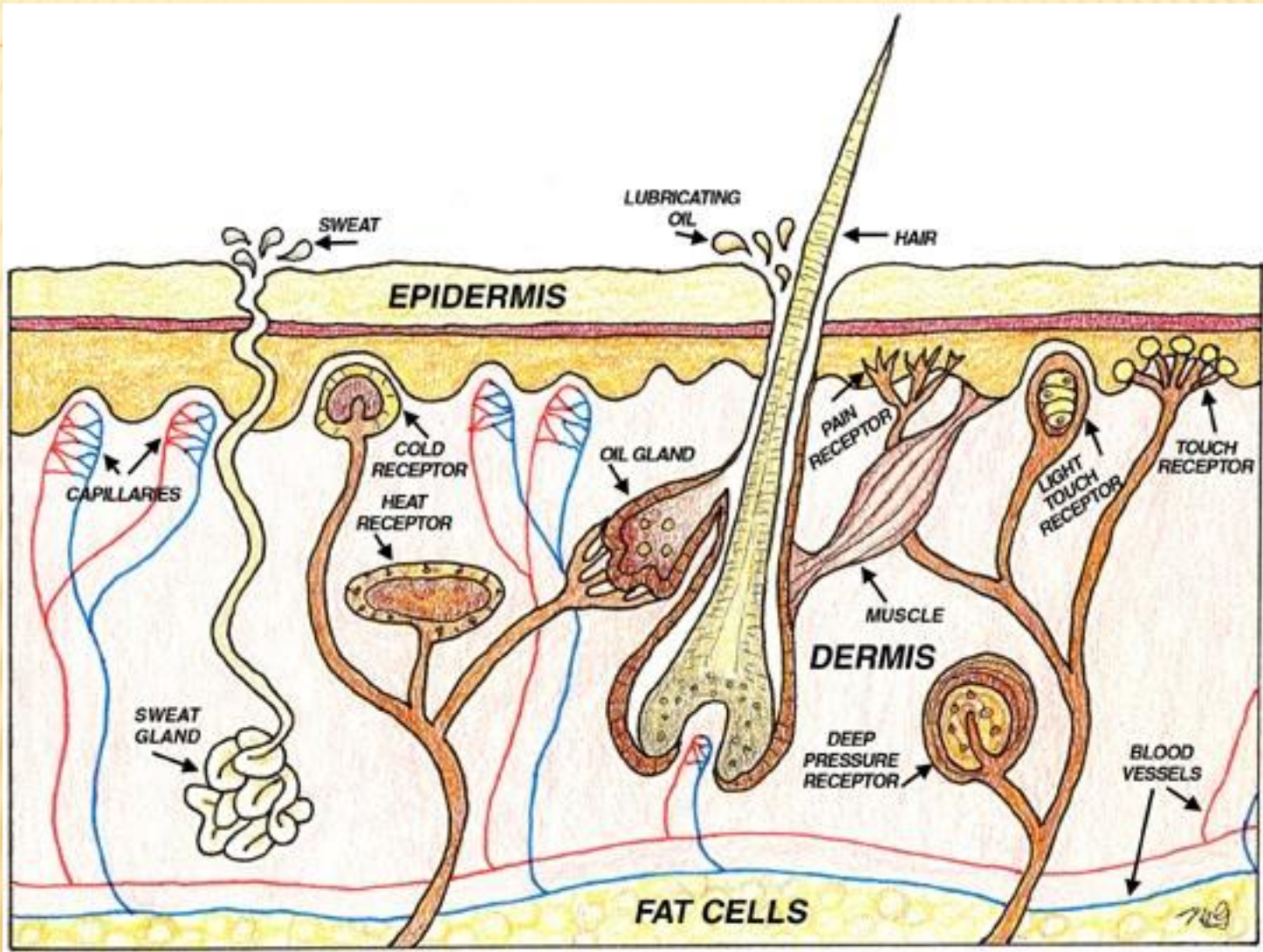
Taille : qq dizaines de nm mais agrégées et « coatées »
avec matériaux lipophiles par fabrication

donc en fait élément submicronique (100 nm à 1 μm)

NANOPARTICLES 'CIBLE' DES FOLLICULES...?

20 NM FLUORESCENTLY-LABELLED POLYSTYRENE BEADS





PÉNÉTRATION

Nanoparticules d'Ag : nano Ag coatée avec PVP (25 ± 7 nm) peut pénétrer la peau endommagée (*Larese et al. 2009*)

Nanocobalt : utilisées en diagnostic et source d'allergie de contact (moyenne de 20 nm) mise en place d'un faible flux en cellule de diffusion sur la peau endommagée

(*Larese et al. 2013*)

Pas ou peu sur peau intacte

RISQUE DES NANO : RÉACTIVITÉ DE SURFACE

Rapport volume surface $\div 10$, en fait $\times 10$ la surface spécifique

Dans environnement biologique :

interaction surface avec protéines et/ou polymères = corona

Particules « nues » a des propriétés connues

Particule + corona a d'autres propriétés

Si pb = pb de vie des nanoparticules

LE RISQUE DES NANO EST SA VIE ...

Pour la santé humaine les critères à définir sont :

- Toxicité aiguë

- Toxicité chronique

- Atteinte de l'ADN

- Passage des barrières tissulaires (air/sang – hémocéphalique ...)

Le cycle de vie conditionne l'état de la nano, sa surface donc ses interactions donc sa dangerosité selon sa voie d'entrée :

- Peau

- Tractus digestif

- Voie respiratoire

LE RISQUE DES NANO ...

A identifier, à maitriser et à encadrer

www.oecd.org/env/nanosafety

<http://webnet.oecd.org/NanoMaterials>

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPPEMENT
SIX YEARS OF OECD WORK ON THE SAFETY OF MANUFACTURED
NANOMATERIALS (2012)

