

## LASERS

## Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

# Laser et délivrance de médicaments



→ B. PUSEL<sup>1</sup>, H. CARTIER<sup>2</sup>,  
T. FUSADE<sup>3</sup>

L'application de topiques sur la peau constitue un des principes de base de la prescription en dermatologie. L'efficacité des molécules est toutefois limitée par la barrière cutanée, en particulier le *stratum corneum* qui constitue une barrière hautement hydrophobe, ne laissant passer que des molécules lipophiles et de poids moléculaire (PM) inférieur à 500 Da (dalton).

Aussi, les techniques pour délivrer des molécules au sein de la peau sont une source de recherche depuis de nombreuses années. Les lasers sont l'une de ces méthodes de **microporation** dans l'objectif de favoriser la pénétration de molécules hydrophiles ou de haut PM.

On se doit de distinguer deux finalités différentes. La **délivrance transdermique de médicaments** avec une action systémique via le système vasculaire dermique et la **délivrance intradermique** de topiques. Celle-ci présente l'avantage de permettre la délivrance du médicament directement au niveau de la cible cutané

pour optimiser son efficacité et de diminuer la toxicité systémique.

Pour la voie systémique, des patchs transdermique ont été développés dès le début des années 70 pour la délivrance de la scopolamine contre le "mal des transports", puis étendu à des médicaments antihypertenseurs (clonidine) et du sevrage tabagique (nicotine) sans que le recours à des techniques lasers soit nécessaire.

Depuis, les lasers ont été évalués et des systèmes sont d'ores et déjà commercialisés, utilisant notamment un laser Er:YAG pour la délivrance d'hormones dans les situations d'infertilité. De multiples travaux sont en cours pour la délivrance de chimiothérapie, et dans le domaine de la dermatologie pour le méthotrexate dans l'objectif d'une délivrance régulière et continu de la molécule [1].

Pour la délivrance intradermique, la microporation repose essentiellement sur l'utilisation des lasers fractionnés. Ce sont les lasers fractionnés ablatifs qui sont le plus usités, et en l'occurrence les lasers Erbium 2950nm ou CO<sub>2</sub> 10600nm. Ces deux longueurs d'ondes s'opposent par la capacité d'absorption de l'eau, 15 fois supérieure pour l'Erbium par rapport au CO<sub>2</sub>, ce dernier étant de plus responsable de dommages thermiques plus importants, source de coagulation et d'obstacle au passage des molécules. Les études ont donc porté naturellement pour des paramètres les plus "froids" possibles.

Un certain nombre de molécules ont été étudiées : méthyl-5-aminolévulinate (MAL), lidocaïne, imiquimod, acide ascorbique 2-glycoside.

En rappel, les techniques fractionnées ablatives créent des puits de vaporisa-

tion de taille variable (MTZ), entourées de zones de peau saine permettant une cicatrisation rapide de la zone traitée.

Tout d'abord, des études ont porté sur la densité ou le nombre de puits au cm<sup>2</sup>. Elles ont permis de démontrer qu'il existe un minimum de densité pour délivrer le maximum de produits au niveau intradermique, et que l'augmentation de la densité n'était pas corrélée avec une augmentation de la quantité de produit délivré.

Haedersdal [2] décrit ce phénomène en mettant en évidence une diffusion du MAL à distance des puits de vaporisation dermique. Dans cette expérimentation, la densité nécessaire requise pour une parfaite diffusion du MAL est extrêmement faible, environ 1 % de la surface traitée.

Togsverd-Bo *et al.* montrent que le prétraitement suivi de PDT avec le MAL a une efficacité de 100 % sur des kératoses actiniques (KA) de grade I après un suivi à 3 mois, à comparer à un résultat de 80 % pour la PDT classique et près de 88 % contre 59 % pour des KA épaisses (grade II et III) [3].

Cependant, la densité devra être adaptée aux caractéristiques physico-chimiques de chaque molécule et nécessitera vraisemblablement d'autres paramètres, requérant des études au cas par cas pour une optimisation de la délivrance intradermique.

La profondeur des puits est fonction de la fluence et l'influence de la profondeur des MTZ, et a été étudiée pour la lidocaïne. Bachhav [4] montre que l'augmentation de la profondeur des puits ne se traduit pas par une augmentation de la perméation de la lidocaïne ou de la dose totale délivrée.

Ce phénomène est confirmé pour l'étude de la diffusion du MAL qui existe à toutes les profondeurs testées, avec une plus grande efficacité de la PDT, lorsque la zone traitée a bénéficié d'un prétraitement par laser fractionné CO<sub>2</sub> [5]. *A contrario*, la profondeur des puits revêt toute son importance pour un objectif de délivrance transdermique d'une molécule, afin d'atteindre le plexus vasculaire dermique superficiel.

Ainsi, n'importe quelle molécule pourrait bénéficier d'une délivrance transdermique mais, pour les raisons évoquées ci-dessus, chaque molécule devra être évaluée. Ces investigations représentent un coût non négligeable, ne serait-ce que la disponibilité d'un laser fractionné ablatif.

Ces techniques représentent néanmoins une voie d'avenir.

La délivrance intradermique des corticostéroïdes est en cours d'évaluation dans de nombreuses indications, allant des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes aux dermatoses fibrosantes, comme la sclérodémie ou certaines formes de morphée [6].

La possibilité d'une anesthésie locale avec délivrance de lidocaïne a été démontrée, utilisant des paramètres de laser de faible fluence et de densité. Cette technique autorise alors le traitement de large surface cutanée sans aucune injection [7].

D'autres voies de recherche concernent les dépigmentants avec évaluation du passage intradermique de l'hydroquinone ou de l'acide azélaïque dans l'indication du mélasma ou de certaines hyperpigmentations post-inflammatoires (PIH), mais il pose le problème d'induire éventuellement des dépigmentations involontaires ou non maîtrisées.

Enfin, des indications multiples en dermatologie esthétique comme les rides ou les vergetures suscitent d'actives recherches utilisant des rétinoïdes, des antioxydants (caroténoïdes, flavonoïdes et autres polyphénols), l'acide hyaluronique, du plasma enrichi en plaquettes ou PRP, des cellules autologues, voire des cellules souches [8].

Ainsi, le développement des techniques de microporation utilisant surtout les lasers fractionnés ablatifs est vaste, et représente sans nul doute un avenir pour la dermatologie. La réalité est cependant plus complexe qu'il n'y paraît, et faire des "petits trous de première ou deuxième classe" ne suffit pas au bonheur comme le dit la chanson.

### Bibliographie

1. BLOOM BS, BRAUER JA, GERONEMUS R. Ablative Fractional resurfacing in topical Drug Delivery: An update and Outlook. *Dermatol Surg*, 2013;39:839-848.
2. HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al*. Fractional CO<sub>2</sub> laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med*, 2010;42: 113-122.
3. TOGSVERD-BO K, HAAK CS, THAYSEN-PETERSEN D *et al*. Intensified photodynamic therapy of actinic keratosis with fractional CO<sub>2</sub> laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012;167:461-465.
4. BACHHAV YG, SUMMER S, HEINRICH A *et al*. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J Control Release*, 2010;146: 31-36.
5. HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al*. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after Fractional CO<sub>2</sub> laser pretreatment. *Lasers Surg Med*, 2011;43:804-813.
6. SKLAR LR, BURNETT CT, WAIBEL JS *et al*. Laser drug delivery: A review of an Evolving Technology. *Lasers Surg Med*, 2014;46:249-262.
7. YUN PL, TACHIHARA R, ANDERSON RR. Efficacy of erbium:yttrium-aluminium-garnet laser assisted delivery of topical anesthetic. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:542-547.
8. NA JI, CHOI JW, KEONG JB *et al*. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg*, 2011;37:463-468.

<sup>1</sup> Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

<sup>2</sup> Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

<sup>3</sup> Cabinet de Dermatologie, PARIS.