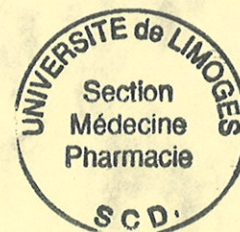


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



Année 2007

Thèse n° 3335 /1

LES DERMOCORTICOÏDES

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 176153 5

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement
le 8 octobre 2007 à Limoges

par

Mathilde LAVAL
Née à Limoges le 3 janvier 1983.

JURY

Monsieur Jacques BUXEREAUD, Professeur.....Président du jury
Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences.....Directeur de thèse
Monsieur Jean-Jacques DUPRE, Docteur en pharmacie.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX
ASSESEUR : Madame le professeur Dominique CHULIA
ASSESEUR : Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXEREAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA José	PHARMACOGNOSIE
CHULIA dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSE Sylvie	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALÉNIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE

TROUILLAS Patrick

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACEUTIQUE

VIANA Marylène

PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe

BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme. le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXEREAUD

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Monsieur Buxereaud qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Que cette thèse soit le témoignage de ma plus grande estime à votre égard.

Monsieur Comby, c'est avec plaisir que je vous ai confié la direction de cette thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour l'aide et la disponibilité que vous avez consacrées.

A Monsieur Dupré. Je tiens à vous remercier chaleureusement, pour la bienveillance, l'encadrement et l'écoute que vous m'avez apportés tout au long de mon stage officinal. Que cette thèse soit le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A mes parents, pour le soutien, l'affection, qu'ils m'ont témoignés au cours de ces années d'études et pour l'amour qu'ils me portent. Vous, qui par votre présence, m'avez assuré de votre confiance, de votre disponibilité, de votre aide et de vos encouragements, je vous en suis très reconnaissante.

A Germain pour ta présence, ta patience, ton aide et ton réconfort dans les moments difficiles.

A mes grands-parents, pour leur gentillesse et leur affection.

A ma famille et à mes amis qui ont toujours su me soutenir.

A ma grand-mère disparue qui est toujours auprès de moi.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	4
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	9
1^{ère} partie : ETUDE CHIMIQUE.....	10
I) PRINCIPES ACTIFS.....	11
I.1. Structure chimique.....	11
I.2. Relation structure-activité.....	13
II) SYNTHESE.....	19
II.1. Synthèse de la cortisone.....	19
II.2. Synthèse des dermocorticoïdes dérivés de la cortisone.....	28
2^{ème} partie : ETUDE PHARMACOCINETIQUE.....	35
I) STRUCTURE DE LA PEAU.....	37
I.1. Les couches de la peau.....	37
I.2. Les annexes cutanées.....	42
II) MECANISME DE L'ABSORPTION CUTANEE.....	44
II.1. Voies de passage transcutané.....	45
II.2. Pharmacocinétique transcutanée.....	47
II.3. Les facteurs intervenant dans l'absorption cutanée.....	50
II.4. Les différentes formes pharmaceutiques à base de dermocorticoïdes..	56
3^{ème} partie : ETUDE PHARMACOLOGIQUE.....	59
I) MECANISME D'ACTION.....	61
I.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes.....	61
I.2. Action directe sur la transcription.....	62

I.3. Action indirecte sur la transcription par l'intermédiaire des facteurs de transcription.....	63
I.4. Autres actions.....	64
II) PROPRIETES.....	65
II.1. Activité anti-inflammatoire.....	65
II.2. Activité anti-mitotique (anti-proliférative) et anti-synthétique.....	66
II.3. Activité anti-allergique.....	67
II.4. Activité immunosuppressive.....	67
II.5. Tachyphylaxie.....	68
II.6. Activité minéralo-corticotrope.....	68
II.7. Activité glucocorticoïde	68
III) CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES	69
IV) LES ASSOCIATIONS.....	72
IV.1. Antibiotiques et antibactériens.....	72
IV.2. Agents anticandidosiques.....	73
IV.3. Acide salicylique	73
4^{ème} partie : ETUDE THERAPEUTIQUE.....	75
I) INDICATIONS.....	77
I.1. Psoriasis	77
I.2. Dermatite atopique	81
I.3. Eczéma de contact.....	83
I.4. Autres eczémas.....	85
I.5. Lichens : lichen plan et lichen scléro-atrophique.....	86
I.6. Une nouvelle indication : les dermatoses bulleuses.....	88
I.7. Autres indications.....	89

II)	EFFETS INDESIRABLES.....	93
	II.1. Effets indésirables locaux.....	93
	II.2. L'allergie de contact aux dermocorticoïdes.....	97
	II.3. Dépendance au corticoïde.....	100
	II.4. Les effets systémiques.....	100
III)	CONTRE-INDICATIONS.....	102
	III.1. Dermatoses infectieuses.....	102
	III.2. Lésions d'acné.....	102
	III.3. Lésions de rosacée.....	102
	III.4. Lésions d'érythème fessier	102
	III.5. Hypersensibilité connue à l'un des composants.....	103
IV)	MODALITES D'UTILISATION DES DERMOCORTICOIDES.....	104
	IV.1. Le choix du niveau d'activité.....	104
	IV.2. Le choix de la forme galénique.....	104
	IV.3. Technique et rythme d'application	105
	IV.4. Particularités de la prescription chez l'enfant.....	106
	IV.5. Surveillance du traitement.....	107
	CONCLUSION.....	108
	BIBLIOGRAPHIE.....	109
	TABLE DES MATIERES.....	112

INTRODUCTION

Depuis les années 1950, date d'apparition de l'hydrocortisone locale, les dermocorticoïdes (corticoïdes à usage cutané local) ont révolutionné la prise en charge de nombreuses affections dermatologiques.

La première molécule active par voie cutanée a été l'hydrocortisone ; ensuite, des modifications dans la structure moléculaire ont permis l'élaboration de nombreuses molécules, améliorant l'efficacité ou diminuant les effets secondaires.

La bonne utilisation des dermocorticoïdes nécessite toutefois la connaissance de leur niveau de puissance, de leurs caractéristiques pharmacologiques, ainsi que de leurs indications, contre-indications et effets indésirables. Ces conditions remplies, le mode d'emploi ne pose aucun problème et la réticence parfois observée, tant au niveau des malades que des médecins, devrait totalement être estompée.

Nous nous sommes donc attachés à présenter dans ce travail les différents aspects nécessaires à la compréhension de l'intérêt et des risques que présente l'utilisation des dermocorticoïdes.

Ainsi, nous aborderons dans une première partie l'étude chimique des dermocorticoïdes. Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à leur étude pharmacocinétique. La troisième partie sera consacrée à leur étude pharmacologique. Enfin, nous exposerons, dans une quatrième partie, les renseignements thérapeutiques nécessaires à la bonne utilisation de ces composés.

1^{ère} partie :

ETUDE CHIMIQUE

I) PRINCIPES ACTIFS

Les dermocorticoïdes sont des glucocorticoïdes d'action locale.

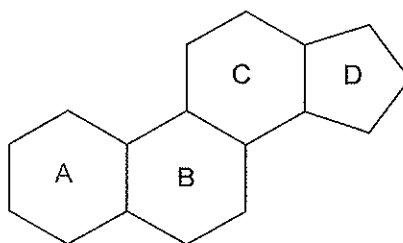
Leurs effets sont d'abord glucocorticoïdes (anti-inflammatoires) mais aussi minéralocorticoïdes (rétention sodée et fuite de potassium).

Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes agissant essentiellement sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protides. L'hormone naturelle, le cortisol (hydrocortisone), est élaborée par le cortex surrénalien à partir du cholestérol, sous l'influence de l'ACTH.

I.1. Structure chimique (8 – 21 – 22)

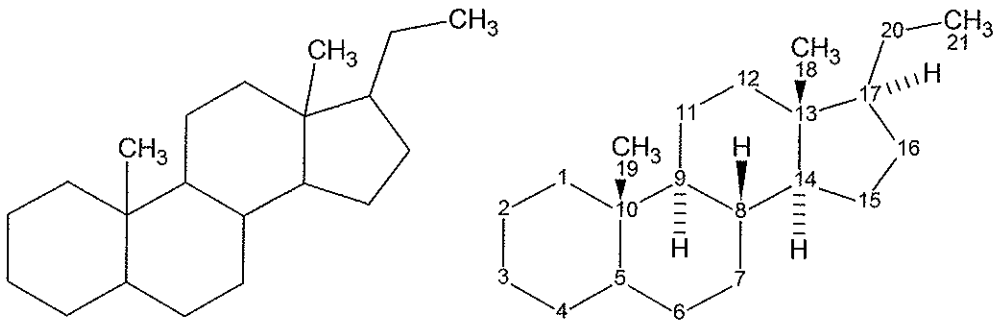
Les « chefs de file » des glucocorticoïdes dérivent d'hormones physiologiques : la cortisone et l'hydrocortisone (ou cortisol).

La structure de base est représentée par le noyau tétracyclique hydrocarboné du cholestérol.



NOYAU TETRACYCLIQUE

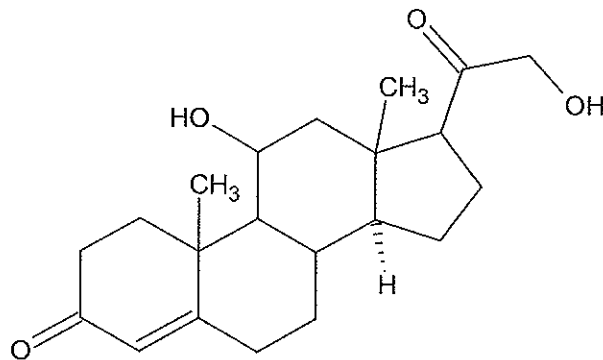
Tous les glucocorticoïdes, naturels et synthétiques, dérivent de la corticostérone. Cette molécule a pour noyau de base, le pregnane.



PREGNANE

La corticostérone est caractérisée par ce squelette hydrocarboné auquel s'ajoutent les caractéristiques structurales suivantes :

- une double liaison entre les carbones 4 et 5
- une fonction cétone sur le carbone 3
- une fonction oxygénée (hydroxyle) sur le carbone 11 :
- une chaîne cétole $-CO-CH_2OH$ greffée sur le carbone 17 résultant de l'oxydation de la chaîne éthyle du pregnane



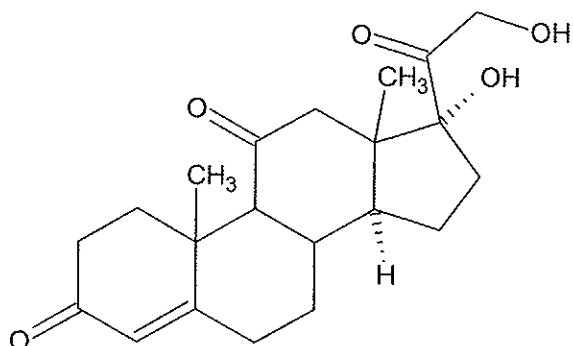
CORTICOSTERONE

La majorité des glucocorticoïdes est caractérisée par la présence d'un hydroxyle en position alpha sur le carbone 17.

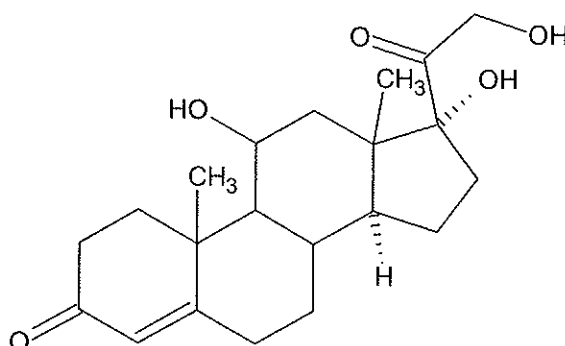
La fonction oxygénée sur le carbone 11 peut être un :

- carbonyle (cortisone)
- hydroxyle (cortisol = hydrocortisone)

Ainsi, la cortisone est la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone et l'hydrocortisone est la 17-hydroxycorticostérone.



Cortisone



Hydrocortisone

FORMULES CORTISONE ET HYDROCORTISONE

Les glucocorticoïdes de synthèse dérivent de la cortisone et de l'hydrocortisone par différentes modifications structurales :

- création d'une double liaison supplémentaire entre les carbones 1 et 2,
- fluoration en 6 alpha, en 9 alpha,
- chloration en 9 alpha, en 7 alpha,
- méthylation en 6 alpha, 16 alpha, 16 bêta,
- hydroxylation en 16 alpha, en 17 alpha,
- modification de la chaîne cétole sur le carbone 17,
- estérification de la fonction alcool en 21,
- adjonction d'un cycle supplémentaire (pyrazole) accolé au cycle A.

I.2. Relation structure-activité (8- 20 – 21)

a) Les activités glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes

- La présence d'une fonction oxygénée sur le carbone 11 est indispensable à l'activité anti-inflammatoire.

Exceptées la cortisone et la prednisone, tous les glucocorticoïdes possèdent une fonction hydroxyle sur le carbone 11.

Les glucocorticoïdes possédant une fonction cétone sur le carbone 11 (cortisone et prednisone) subissent une réduction au niveau hépatique qui les transforme en dérivés 11-hydroxy correspondants (hydrocortisone et prednisolone).

- L'introduction d'une double liaison supplémentaire dans le cycle A entre les carbones 1 et 2 conduit à l'obtention des delta-1 corticoïdes. Les glucocorticoïdes de synthèse sont pratiquement tous des delta-corticoïdes.

Leurs effets anti-inflammatoires sont augmentés d'un facteur 2 à 5 par rapports à ceux exercés par l'hydrocortisone.

L'action minéralocorticoïde est inchangée ou légèrement atténuée.

Cependant, les effets anti-inflammatoires pouvant être exercés à plus faible dose que les corticoïdes naturels, les effets secondaires de type minéralocorticoïdes sont donc atténués.

- L'halogénéation en 6 alpha et/ou 9 alpha renforce les propriétés glucocorticoïdes. Malheureusement, cette amélioration s'accompagne d'une très nette augmentation des propriétés minéralocorticoïdes (multipliées par 300 environ).

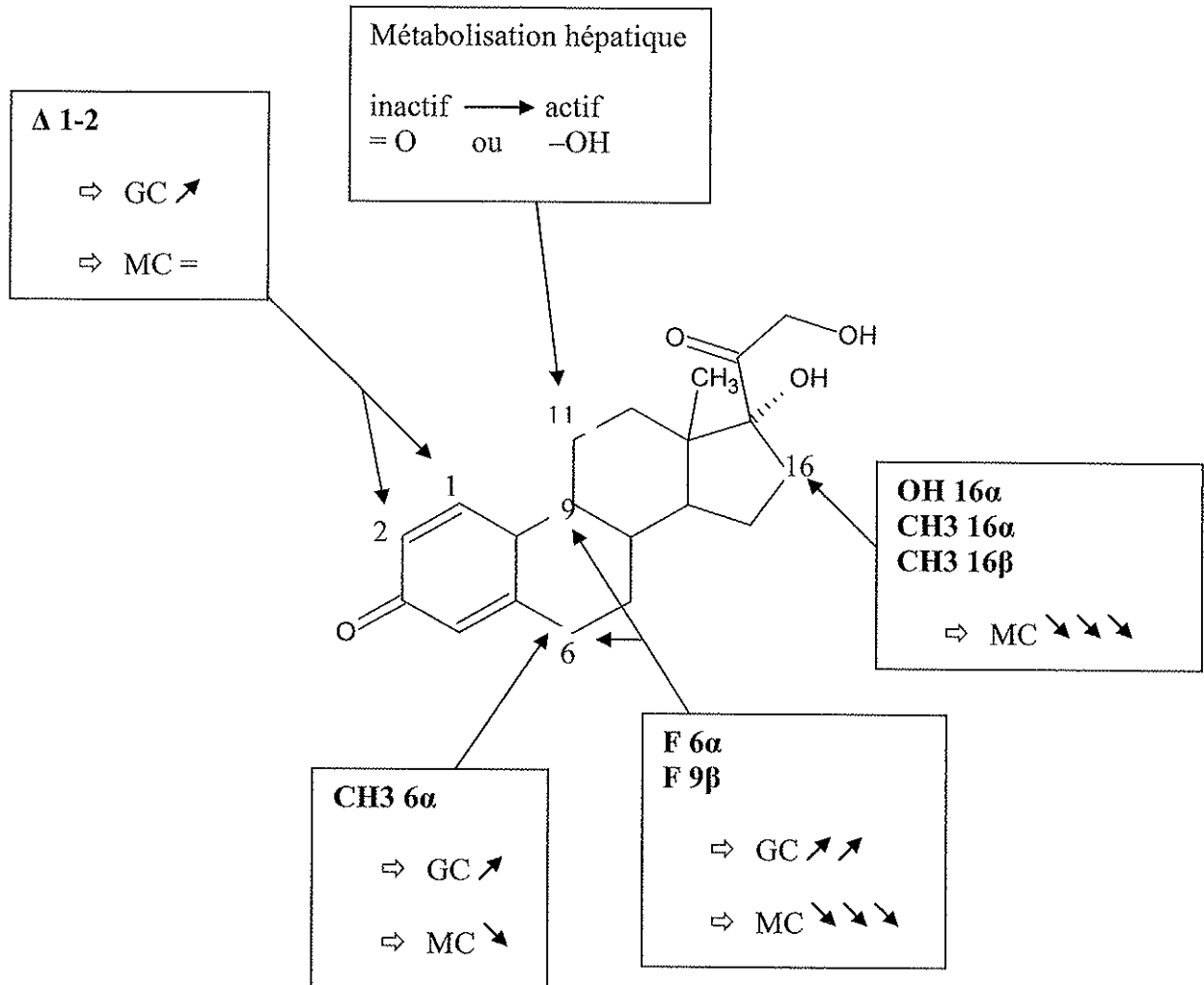
Si les delta-corticoïdes fluorés n'ont pas parallèlement subi une substitution en 16, ils sont réservés à la voie locale sous forme de dermocorticoïdes (fludrocortisone, désoxyméthasone, fluorométholone, difuprednate).

- La méthylation en 6 alpha provoque une augmentation de l'activité anti-inflammatoire ainsi qu'une légère diminution du pouvoir minéralocorticoïde par rapport aux corticoïdes naturels.
- La substitution sur le carbone 16 : hydroxylation en position alpha, méthylation en position alpha, méthylation en position bêta, conduit aux corticoïdes de synthèse les plus actifs et les plus sélectifs quant à leurs effets anti-inflammatoires. Elle permet aussi l'annulation quasi-complète du pouvoir minéralocorticoïde.

L'hydroxylation en 16 alpha entraîne une diminution voire une suppression des effets minéralocorticoïdes des delta-corticoïdes fluorés en 9 ou 6 alpha sans modifier l'activité anti-inflammatoire accrue, apportée par le fluor et la double liaison.










La méthylation en 16 alpha ou 16 bêta a l'avantage d'accroître encore l'activité anti-inflammatoire des delta-corticoïdes fluorés et de fournir des dérivés plus stables ayant une plus longue durée d'action. La substitution en bêta améliorerait la tolérance du corticoïde.

Schémas récapitulatifs et formules chimiques



MC : effet minéralocorticoïde
GC : effet glucocorticoïde

Structure chimique générale des glucocorticoïdes et relation structure-activité

<i>NATURE DE LA MODIFICATION</i>	<i>INFLUENCE SUR L'ACTIVITE GLUCOCORTICOÏDE</i>	<i>INFLUENCE SUR L'ACTIVITE MINERALOCORTICOÏDE</i>
Double liaison en position 1-2		
Méthyle en position 6 α		
Fluor en position 9 α		
Méthyle en position 16 α ou 16 β ou Hydroxyle en position 16 α		
Méthyle ou hydroxyle en position 16 Fluor en position 9 α		0

Récapitulatif : modifications chimiques et activités pharmacologiques des dermocorticoïdes

La synthèse des glucocorticoïdes et certaines modifications de leur structure ont permis de mettre en évidence les effets glucocorticoïdes, donc anti-inflammatoires et d'annuler pratiquement les effets minéralocorticoïdes.

Cependant, la potentialisation des effets anti-inflammatoires s'accompagne en règle générale d'une augmentation indissociable et indésirable des autres effets glucocorticoïdes.

L'examen attentif de la structure d'un corticoïde laisse entrevoir son efficacité thérapeutique et ses effets secondaires.

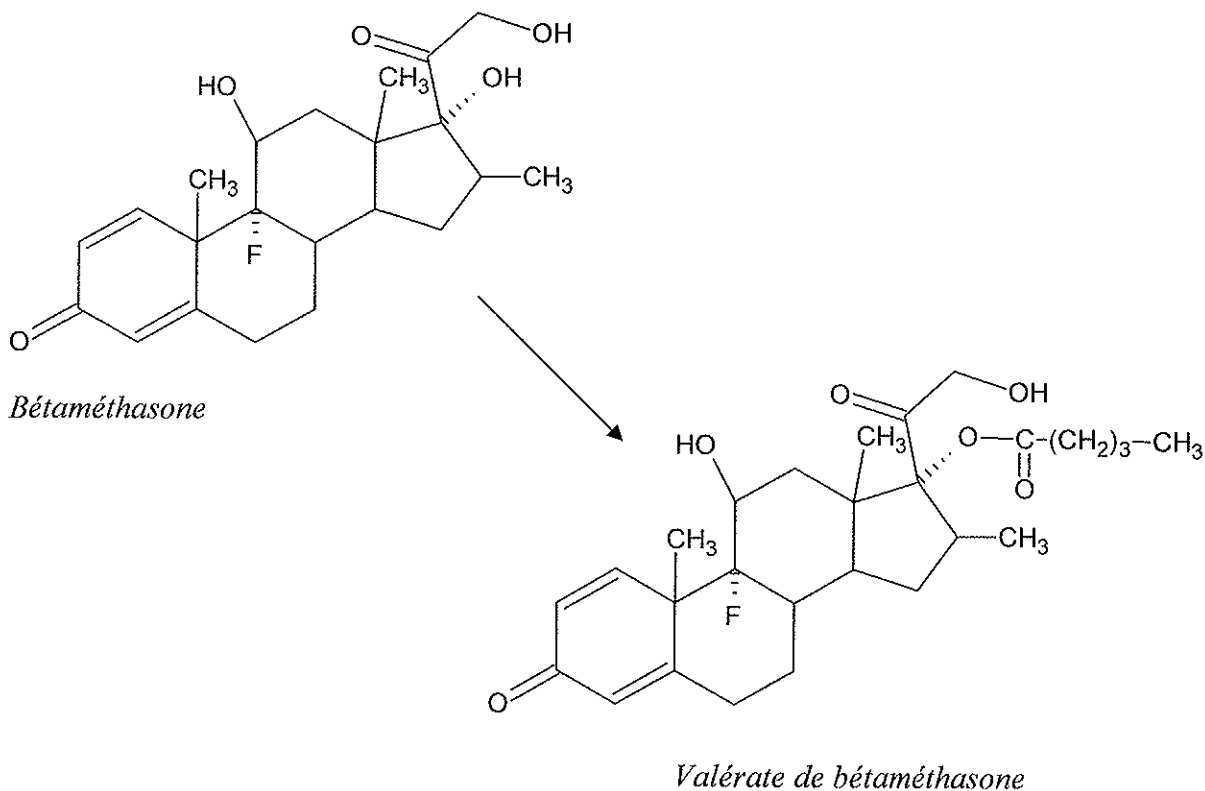
b) Lipophilie et polarité

Le degré de lipophilie dans la molécule joue un rôle important dans la diffusion épidermique. Il peut être augmenté en masquant les groupements hydroxyles en C16, C17 et C21 par estérification ou addition d'un groupement cétonide.

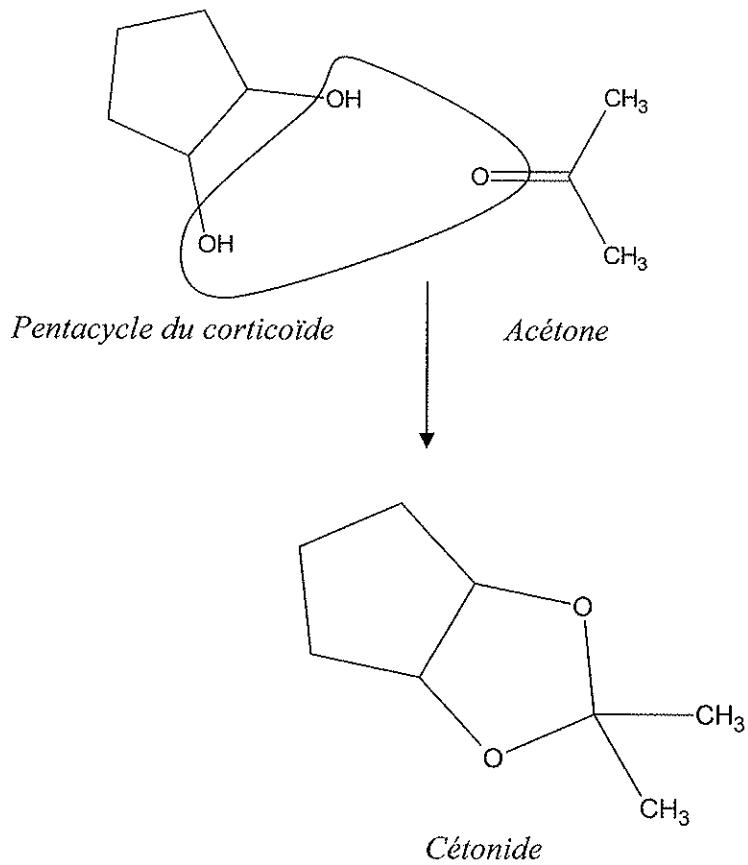
Les composés obtenus sont des :

- 17-esters,
- 21-esters,
- 17,21-esters,
- 16,17-acétonides,
- 16,17-acétonides-21-esters.

Les dérivés acétates, propionates, butyrates ou valérates diffusent mieux à travers l'épiderme.



Beaucoup de corticoïdes ont un système particulier entre C16 et C17 qui réagit avec une fonction cétone pour aboutir par une réaction de déshydratation à la formation d'un cétonide.



Les cétonides sont très utilisés en dermocorticothérapie car ils représentent une forme très stable ; en effet, les fonctions hydroxyles du pentacycle ont tendance à réagir avec les excipients.

II) SYNTHÈSE (21 – 26)

Les dermocorticoïdes sont des dérivés de la cortisone qui constitue par conséquent le chef de file de cette classe thérapeutique.

II.1. Synthèse de la cortisone

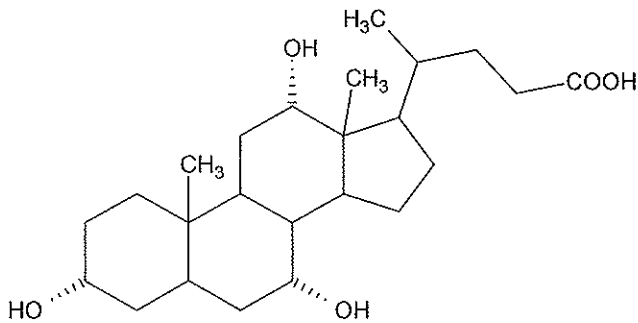
II.1.1. Matières premières

Les matières premières sont les acides biliaires, les stérols et la diosgénine.

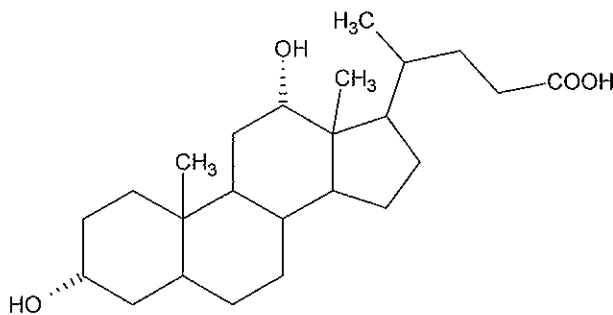
II.1.1.1 Acides biliaires

Elle s'effectue à partir de matières premières constituées par des acides choliques naturellement présents dans la bile.

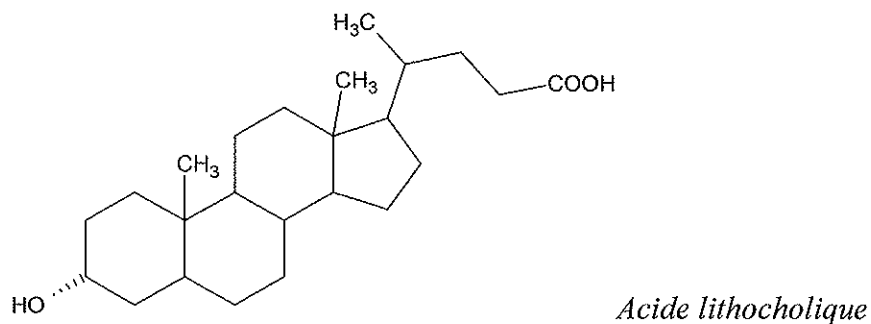
a) Préparation de l'acide désoxycholique



Acide cholique



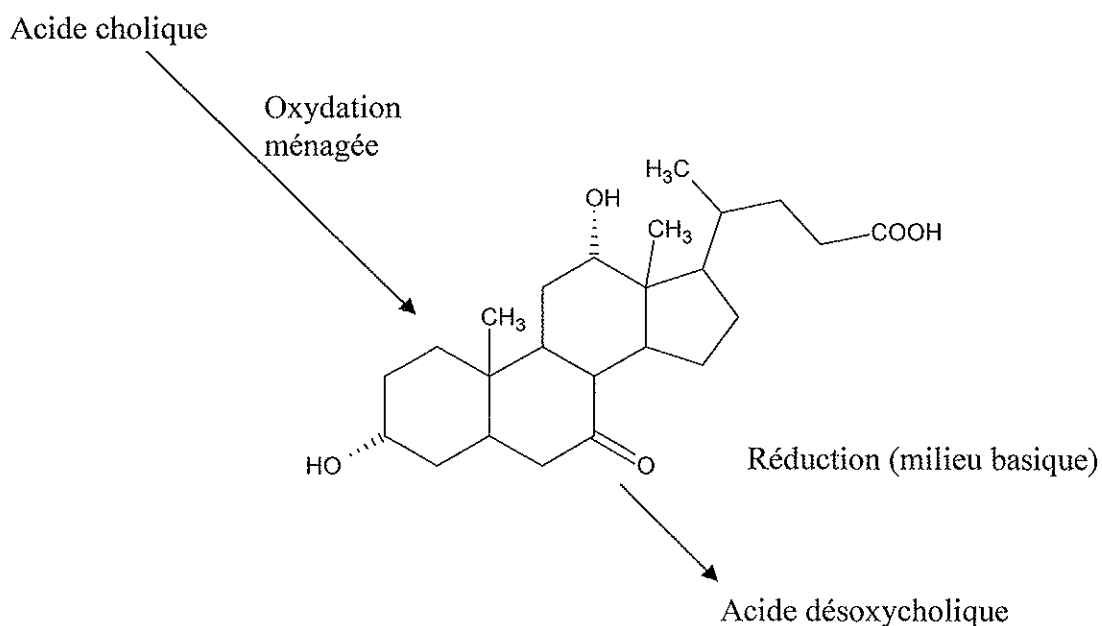
Acide désoxycholique



3 α	7 α	12 α	
OH	OH	OH	acide cholique
OH	OH	H	acide désoxycholique
OH	H	H	acide lithocholique

L'acide cholique existe en grande prépondérance dans la bile. La synthèse des glucocorticoïdes s'effectue à partir de l'acide désoxycholique. Or, l'acide désoxycholique est présent dans la bile en quantité dix fois moindre que l'acide cholique. C'est donc à partir de ce dernier que s'effectuera le point de départ des différentes synthèses.

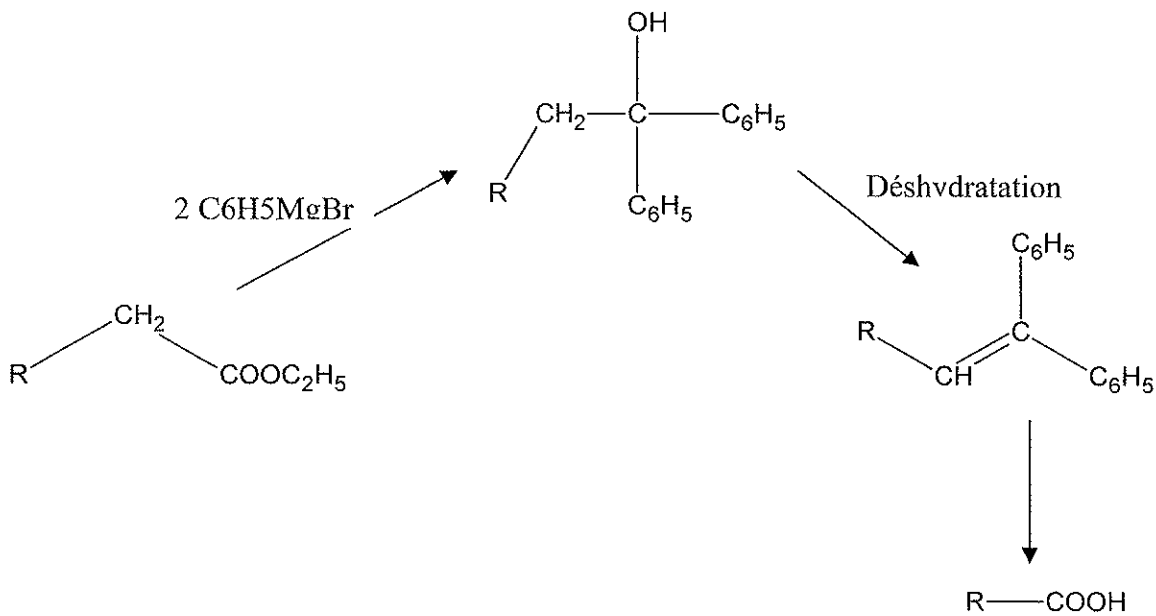
La préparation de l'acide désoxycholique à partir de l'acide cholique peut être réalisée par oxydation sélective de l'hydroxyle sur le carbone 7. On procède donc à une oxydation ménagée par l'acide chromique et à une réduction par la méthode de Wolf-Kishner du dérivé cétonique obtenu.



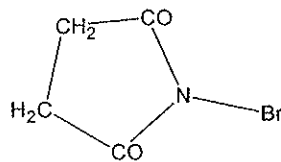
b) Raccourcissement de la chaîne latérale des acides biliaires

Cette étape est réalisée selon deux techniques successives : la méthode de « Barbier-Grignard-Wieland » et la méthode de Ziegler.

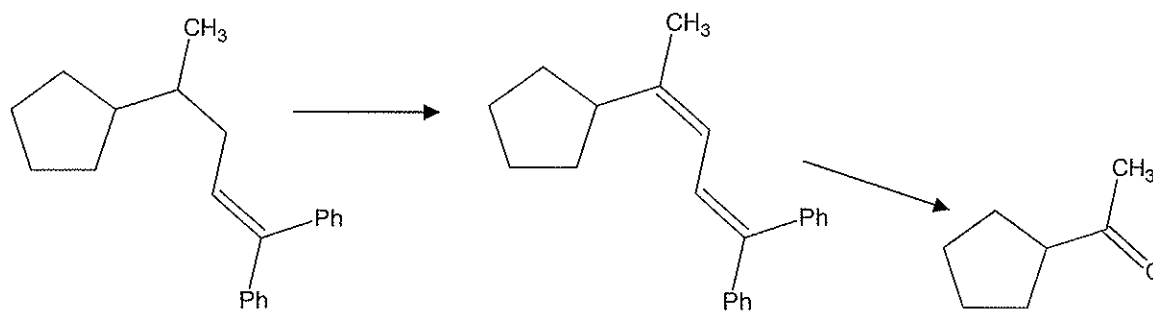
La méthode de « Barbier-Grignard-Wieland » consiste à raccourcir la longueur de la chaîne carbonée d'un acide à chaîne linéaire. Le réactif utilisé est le bromure de phényl magnésium et la suite des réactions s'effectue selon le schéma général suivant, à partir de l'acide sous forme estérifiée :



Ce procédé est associé à la méthode de Ziegler. Elle consiste en l'action de la bromosuccinimide.

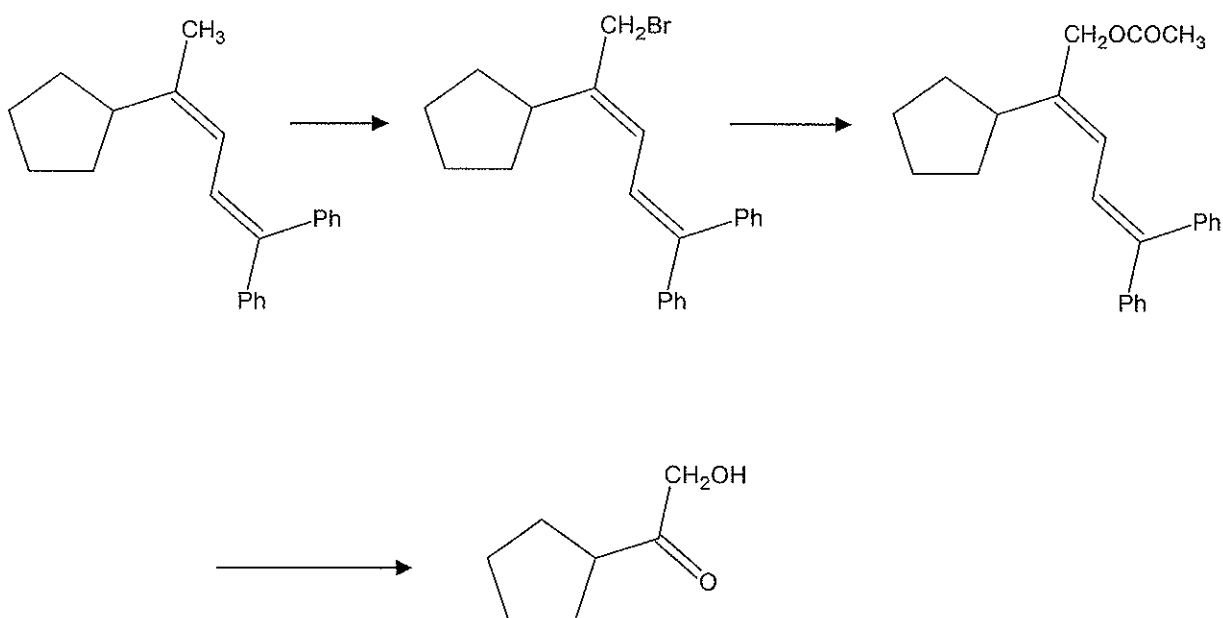


Bromosuccinimide



On peut alors accéder à une cétone.

Une action plus poussée de la bromosuccinimide conduit à un dérivé bromé, puis à une alpha hydroxycétone.

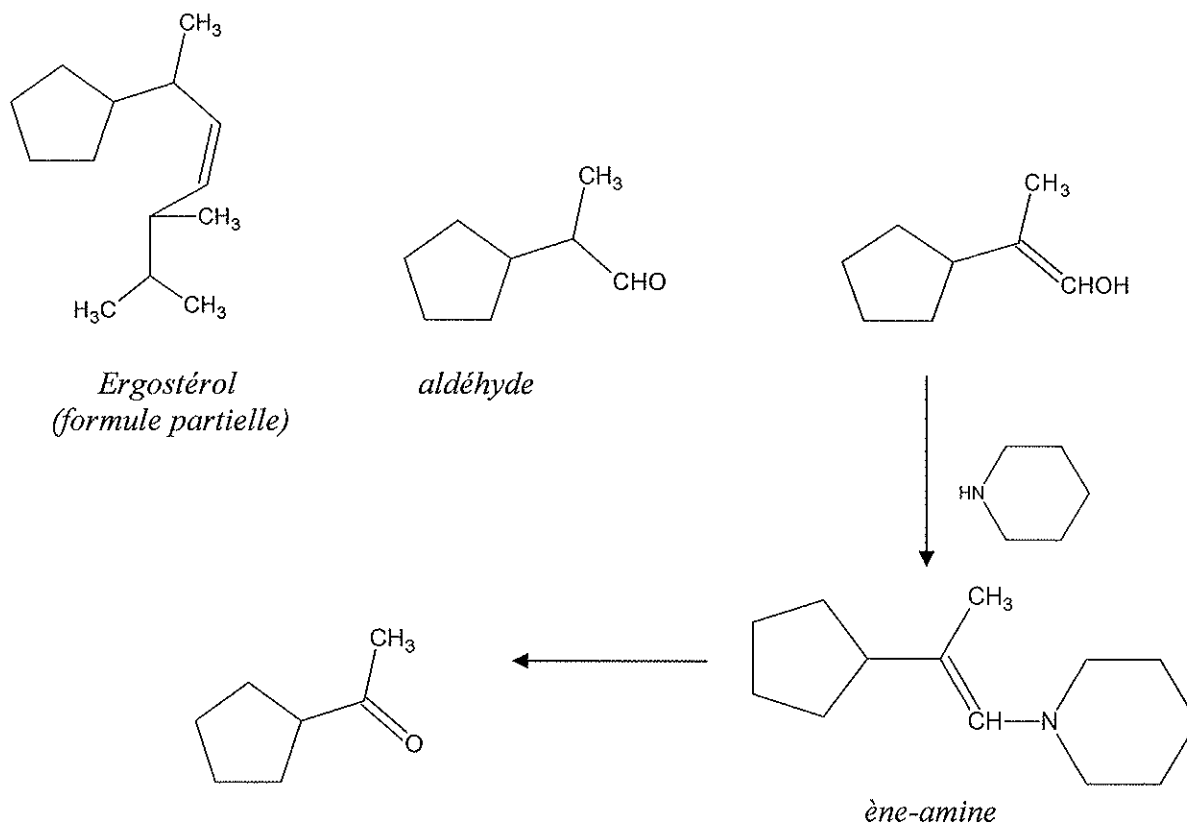


Ces deux structures cétoniques se prêtent à l'édification de la chaîne latérale de la cortisone.

II.1.1.2 Stérols

La synthèse de la cortisone à partir des stérols consiste en la dégradation de la chaîne latérale de l'ergostérol. La présence d'une double liaison dans cette chaîne latérale constitue un point de fragilité que l'on utilise pour la dégradation.

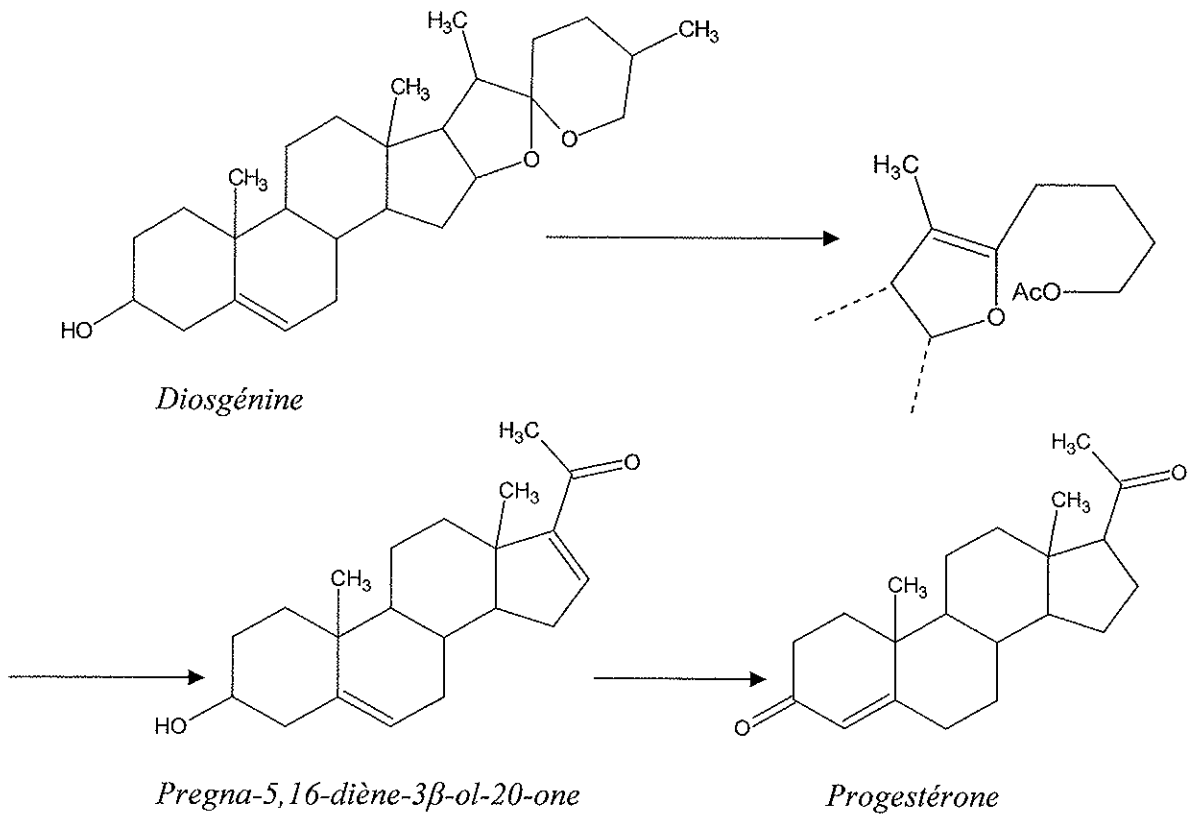
L'oxydation dans des conditions bien précises conduit à un aldéhyde à partir duquel on pourra obtenir la méthyl-cétone par l'intermédiaire d'une ène-amine.



II.1.1.3 Dégradation de la diosgénine

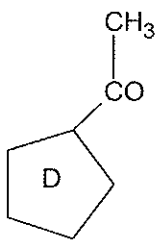
Elle permet l'obtention d'un produit de départ vers la cortisone.

La diosgénine est d'abord traitée par l'anhydride acétique qui conduit à l'ester acétique de la pseudodiosgénine. Ce composé est oxydable par l'acide chromique en pregna-5-16-diène-3 β -ol-20-one. Par réduction en 16-17 puis oxydation en 3, on accède à la progestérone.

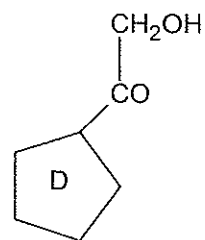


II.1.2. Edification de la chaîne latérale en position 17

Après les différentes réactions décrites précédemment, à partir des acides biliaires, des stérols, de la diosgénine, on aboutit alors aux formules ci-dessous :

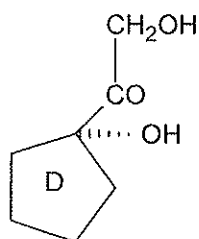


Formule A



Formule B

Il s'agit de les transformer en :

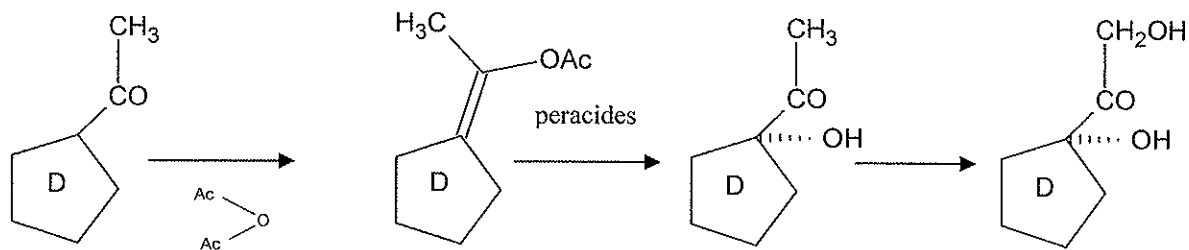


Formule C

II.1.2.1. A partir du dérivé 17 β cétonique

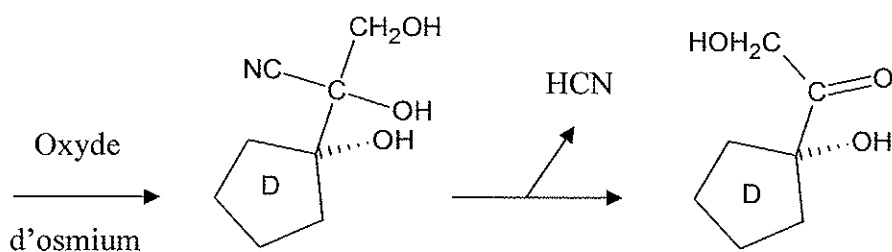
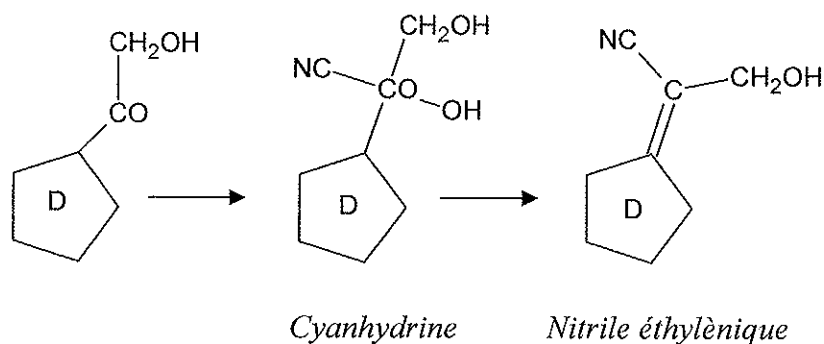
Lorsque l'ensemble CO-CH₃ est traité par l'anhydride acétique en présence d'agents déshydratants, la fonction cétonique est transformée en ester acétique d'énol.

Par action des peracides sur la double liaison, on obtient deux radicaux hydroxyles, dont l'un contribue à la formation du groupe cétonique et l'autre se place en position 17.



II.1.2.2. A partir de l' α -hydroxycétone

A partir de cet alcool cétonique, on obtient une cyanhydrine qui, après déshydratation conduit à un nitrile éthylénique. Ce dernier est traité par l'oxyde d'osmium. Il aboutit après hydrolyse de la combinaison osmique à la chaîne latérale de la cortisone, avec départ d'acide cyanhydrique.



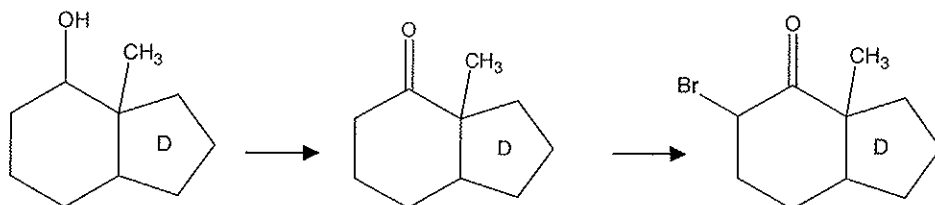
II.1.3. Introduction d'un atome d'oxygène en position 11

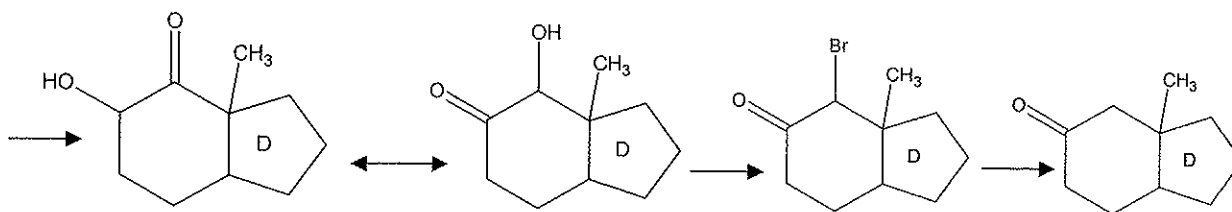
Ce problème se pose quand on part des acides choliques qui possèdent une fonction hydroxyle en position 12 qui peut être déplacée en position 11.

Deux procédés de synthèse sont alors détaillés.

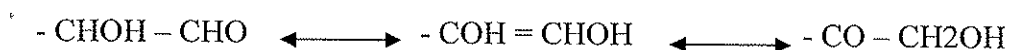
II.1.3.1. Par l'oxydation de l'hydroxyle en cétone

Après action du brome et hydrolyse, on obtient une cétone α hydroxylée (la fonction hydroxyle se trouve alors en position 11). Cette cétone est isomérisable.



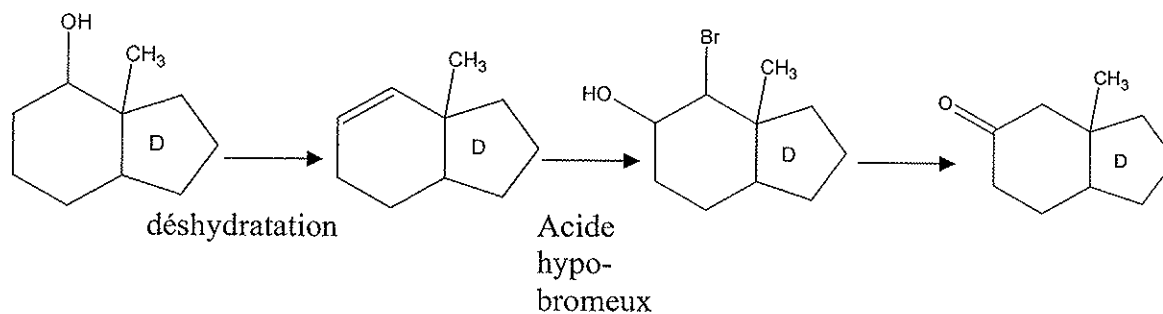


Cette isomérisation s'explique par la formation intermédiaire d'un ène-diol :



II.1.3.2. Par la création d'une double liaison en position 11-12

La double liaison en position 11-12 est obtenue par déshydratation. Puis l'acide hypobromeux est fixé. La fonction alcool est oxydée en cétone et l'atome de brome est éliminé par l'action du zinc.



II.1.3.3. Oxydation biologique

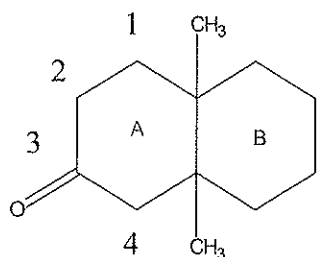
A partir de la progestérone, on peut, par l'intermédiaire de microorganismes (rhizopus par exemple), procéder à l'introduction d'un hydroxyle en position 11.

II.1.4. Création de la double liaison en position 4-5

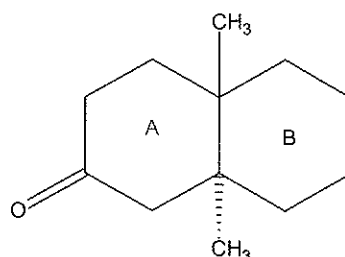
Cette étape conduit à la synthèse de la cortisone.

Elle peut être obtenue par bromation en position 4 puis élimination d'une molécule d'acide bromhydrique pour créer une double liaison en position 4-5.

Les acides biliaires appartiennent à la série naturelle 5β , c'est-à-dire que l'union des cycles A et B est en position *cis*, alors que l'union de ces cycles des stéroïdes est en position *trans*.



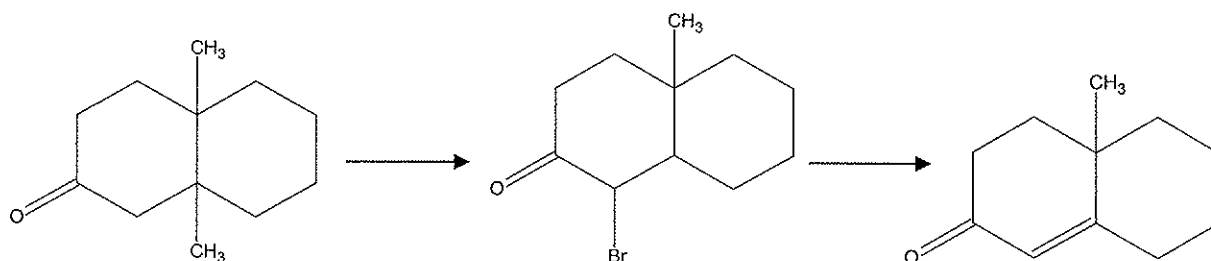
Série biliaire
A / B - *cis*



Série stéroïde
A / B - *trans*

Dans la série biliaire, la bromation se fait directement en position 4.

Dans la série stéroïde, la bromation se fait en position 2, puis en position 4. On se trouve donc face à un dérivé dibromé, dont les deux atomes de brome doivent être traités différemment. L'un (en 2) doit être remplacé par un atome d'hydrogène, l'autre (en 4) doit être arraché en entraînant un atome d'hydrogène et créer ainsi une double liaison.



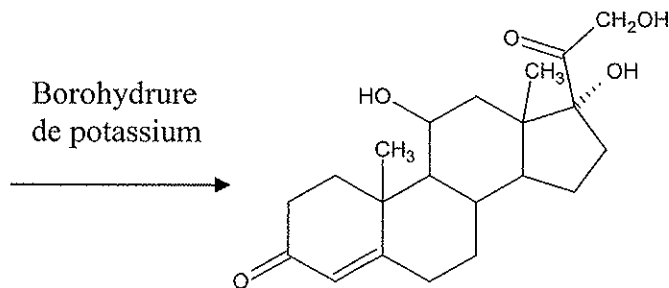
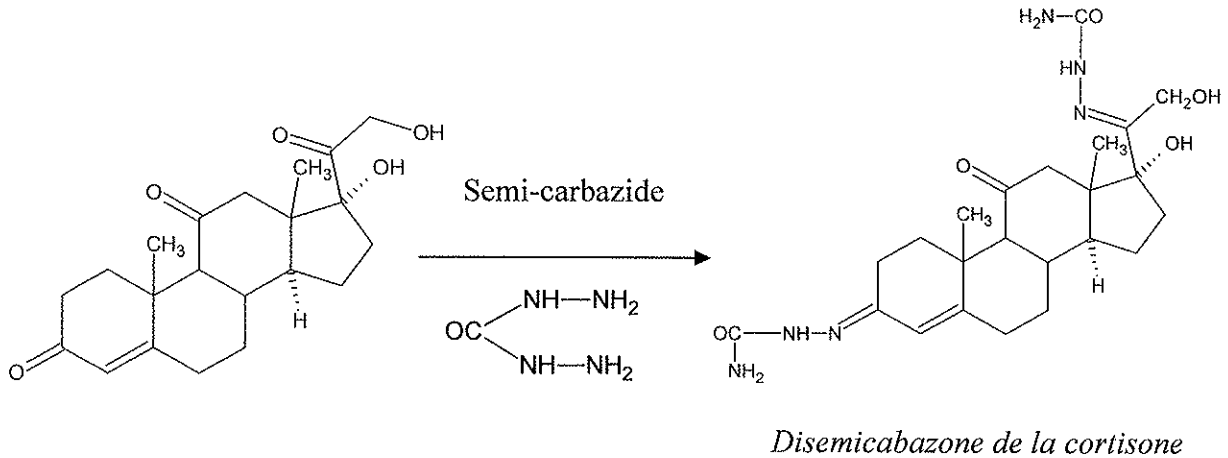
II.2. Synthèse des dermocorticoïdes dérivés de la cortisone

II.2.1. Création d'une fonction hydroxyle en position 11

Des trois groupements cétoniques, seuls ceux qui se trouvent en positions 3 et 20 réagissent facilement sur la semi-carbazide pour donner une di-semicarbazone.

Le carbonyle en position 11 ne réagit pas. Les fonctions 3 et 20 étant ainsi protégées, seul le carbonyle en position 11 reste réductible par le borohydrure de potassium.

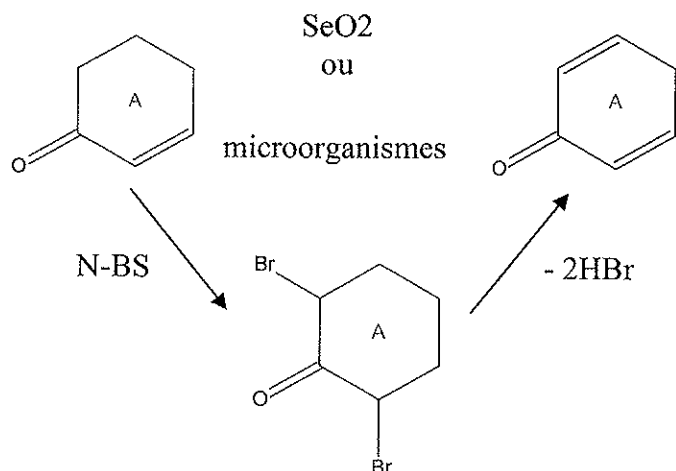
C'est ainsi que l'on peut obtenir le cortisol ou hydrocortisone et tous les dermocorticoïdes actuels, à partir de la cortisone.



II.2.2. Création d'une double liaison en position 1-2

Cette double liaison peut être obtenue :

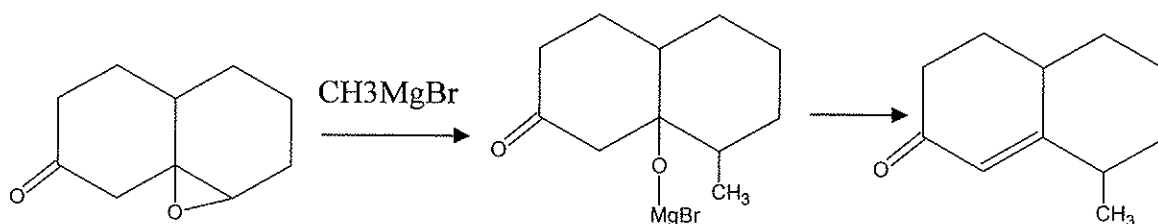
- par voie biologique : par déshydrogénation en position 1-2 par l'action de microorganismes (*Corynebacterium*, *Fusarium*),
- par voie chimique : par l'action de la N-bromosuccinimide (N-BS) ou de l'oxyde de sélénium.



II.2.3. Greffage d'un groupement méthyle en 6 α

Ce greffage peut être obtenu par plusieurs méthodes, dont deux seront détaillées.

Une méthode consiste à faire réagir le bromure de méthylmagnésium sur une forme époxyde du corticoïde.



Une autre méthode consiste à faire réagir la diméthyl-2,6-pipéridine sur la forme énolique du corticoïde.

La méthylation par ICH₃ s'effectue en position 6, la position 4 étant protégée stériquement par les groupes méthyles de la diméthylpipéridine. Celle-ci est éliminée ensuite par chauffage en milieu acétique.

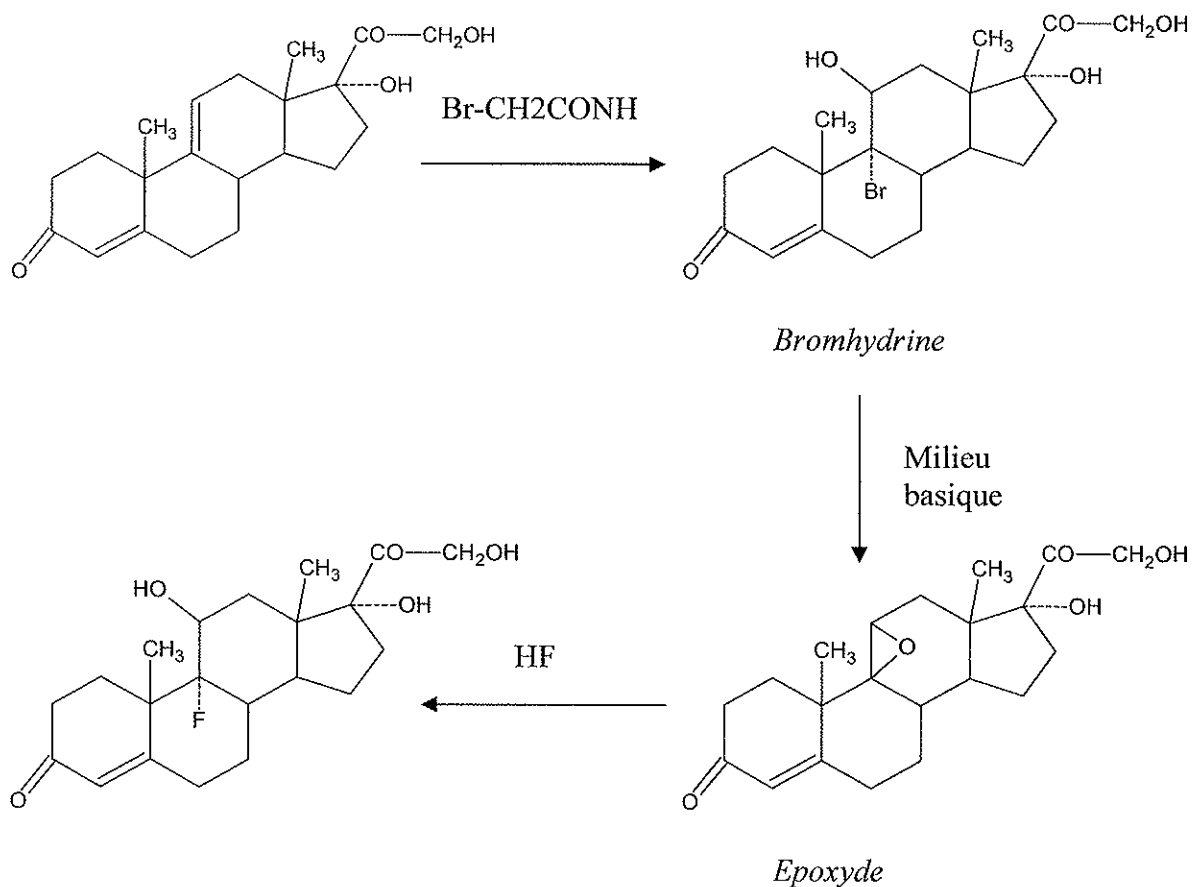
La double liaison en position 1-2 est obtenue par oxydation biologique.

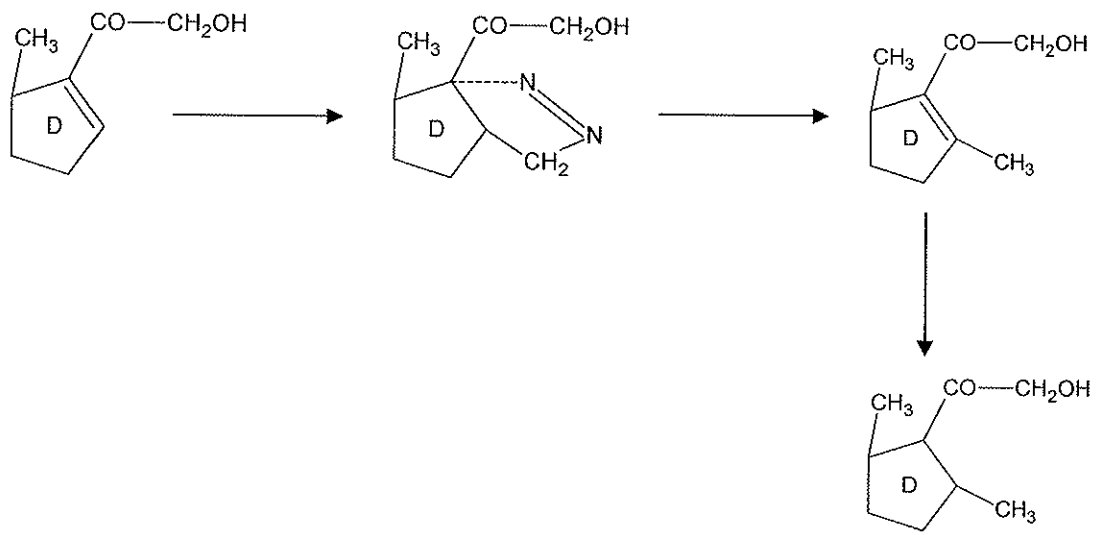
II.2.5 Introduction d'un atome de fluor en position 9 α

Elle s'effectue à partir de dérivés possédant une double liaison en 9-11, eux-mêmes obtenus par déshydratation de dérivés hydroxylés en position 11.

On fait réagir sur la double liaison la bromacétamide (qui fixe l'acide hypobromeux BrOH).

La bromhydrine ainsi obtenue donne, en milieu alcalin, un époxyde. L'action de l'acide fluorhydrique permet l'obtention du dérivé fluoré attendu.





2^{ème} partie :

**ETUDE
PHARMACOCINETIQUE**

Notre étude se poursuit par les bases de la dermatologie : la peau.

Afin de se lier à leurs sites récepteurs et de provoquer un effet pharmacologique, les dermocorticoïdes doivent traverser les différentes couches de la peau.

Nous allons tout d'abord définir la structure cutanée, de l'épiderme à l'hypoderme en passant par les annexes cutanées. Puis, nous préciserons le mécanisme de l'absorption cutanée.

I) STRUCTURE DE LA PEAU

La peau constitue le revêtement du corps de l'homme. Elle le protège du froid, de la chaleur et des agents extérieurs. Elle est aussi un média qui transmet à l'organisme les informations provenant du milieu environnant.

La peau est l'organe le plus important en surface : 1,80 m² chez un adulte de 75 kg.

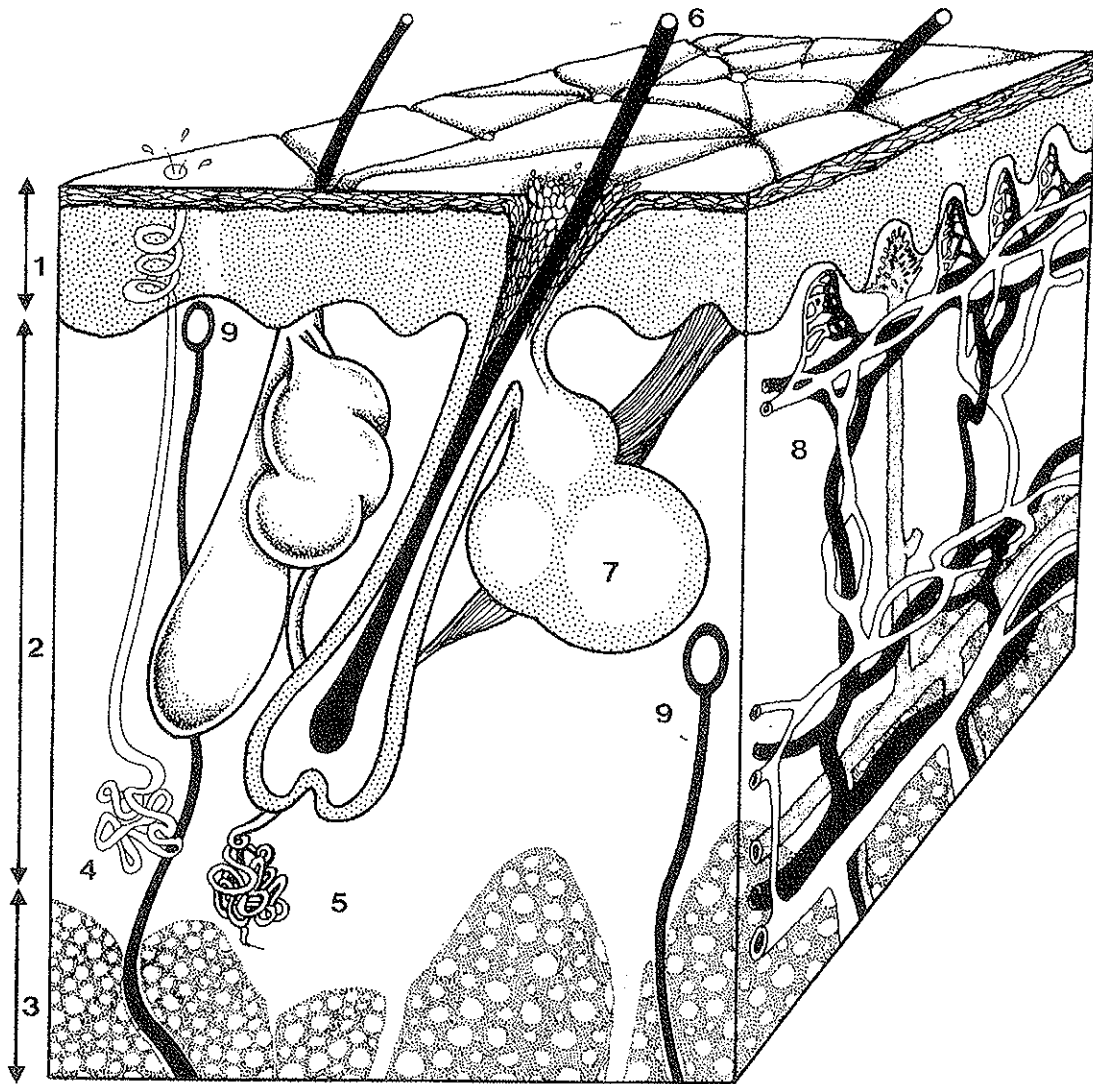
L'épaisseur de la peau varie selon la région du corps, selon le sexe et selon l'âge de l'individu.

I.1. Les couches de la peau (32)

La peau est structurée sur 3 niveaux :

- l'épiderme : couche la plus superficielle,
- le derme : couche moyenne, un tissu de soutien traversé par de nombreux vaisseaux et nerfs,
- l'hypoderme : couche profonde, « coussin » graisseux qui se moule sur les muscles sous-jacents.

Les annexes cutanées, glandes sudoripares eccrines et apocrines, poils, glandes sébacées et ongles, sont implantées dans le derme.



Présentation sommaire de la structure de la peau (32)

1. Epiderme. 2. Derme. 3. Hypoderme. 4. Glande sudoripare eccrine. 5. Glande apocrine.
6. Poil. 7. Glande sébacée. Le derme est traversé par de nombreux vaisseaux (8) et nerfs (9).

a) L'épiderme (18 - 29)

L'épiderme est une couche superficielle très mince, dont l'épaisseur est estimée en moyenne à 0,10 mm, qui varie selon les régions du corps.

L'épiderme est un épithélium de revêtement stratifié pavimenteux, kératinisé.

Il est constitué principalement de cellules vivantes, les kératinocytes, qui ont la particularité de se transformer progressivement au cours du phénomène de kératinisation pour former différentes couches ayant chacune leur spécificité. Ils finissent par perdre leurs noyaux pour fournir des cellules quasi-mortes, les cornéocytes.

C'est ainsi que de l'intérieur vers l'extérieur, on trouve 4 couches :

- la couche germinative ou couche basale ou *stratum germinatum* :

elle est la couche la plus profonde de l'épiderme, constituée d'une rangée unique de cellules cubiques ou cylindriques ; ce sont les seules qui se multiplient pour donner naissance à celles qui occupent les couches supérieures ;

- le corps muqueux de Malpighi ou couche épineuse ou *stratum spinosum* :

il est formé de 5 ou 6 couches de cellules ; les cellules ont une forme de polygone et s'aplatissent de plus en plus dans les couches les plus superficielles ;

- la couche granuleuse ou *stratum granulosum* :

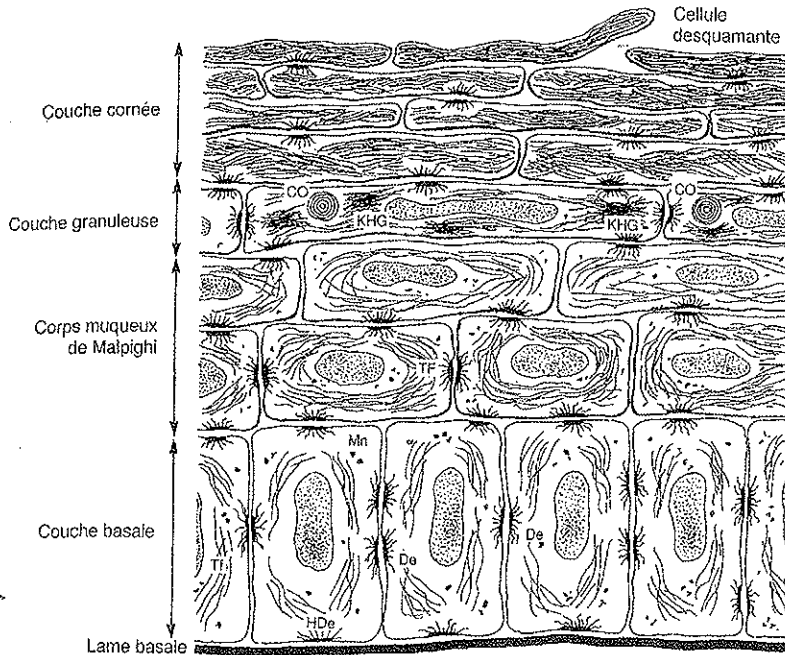
elle se présente comme une bande sombre ; elle est formée de 3 à 5 couches de kératinocytes aplatis.

- la couche cornée ou *stratum corneum* :

elle est la couche la plus superficielle de l'épiderme ; elle est constituée de cellules très plates sans noyau (elles sont dites anucléées) ;

Cette couche cornée est elle-même subdivisée en 3 sous-couches :

- la couche claire ou *stratum lucidum* : fine bande claire située à la base ; elle ne s'observe qu'au niveau des paumes et des plantes ;
- la couche compacte ou *stratum compactum* : au milieu ; les cellules cornées sont étroitement soudées formant une masse compacte ;
- la couche desquamante de Ranvier ou *stratum disjonctum* : zone de desquamation en surface ; les cellules perdent de leur cohésion entre elles.



Les différentes couches de l'épiderme (27)

Tf : tonofilaments. TF : tonofibrilles. De : desmosomes. HDe : hémi-desmosomes. Mn : mélanosomes. KHG : grains de kératohyaline. CO : corps d'Odland.

Plusieurs populations cellulaires sont représentées au niveau épidermique : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

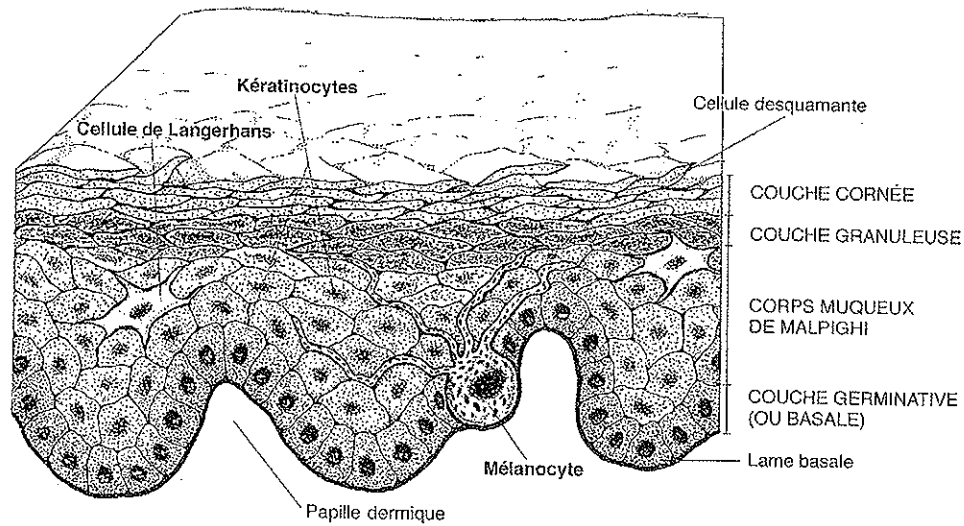
Les kératinocytes sont les plus nombreux : ils représentent 80 % de l'ensemble des cellules épidermiques. Leur fonction essentielle est la fabrication de la kératine, substance très résistante, qui remplit les cellules les plus superficielles de l'épiderme pour former la couche cornée.

Les mélanocytes forment 13 % de la population cellulaire totale de l'épiderme. Ils produisent des pigments, les mélanines, qui sont responsables de la coloration de la peau.

Les cellules de Langerhans représentent 4 % des cellules de l'épiderme. Elles jouent un rôle déterminant dans l'immunité et sont décrites comme les « sentinelles périphériques » du système immunitaire, qui détectent les antigènes.

On trouve également dans l'épiderme les cellules de Merkel qui sont les récepteurs du sens du toucher.

Comme tous les épithéliums, l'épiderme n'est pas irrigué par des vaisseaux sanguins.



Interprétation schématique de la vue au microscope (27)

- les différentes couches de l'épiderme : kératinocytes qui forment l'épithélium stratifié, mélanocytes, cellules de Langerhans
- les différentes couches de l'épithélium épidermique : couche germinative, corps muqueux de Malpighi, couche granuleuse, couche cornée.

La couche cornée est recouverte par le film hydrolipidique. C'est une émulsion H/L, de type eau dans huile ; elle est composée d'une phase aqueuse et d'une phase lipidique.

La phase aqueuse est composée par la sueur. La fraction hydrosoluble est constituée d'eau, de substances minérales (chlorures de sodium et de potassium), et de substances organiques (urée, acides aminés, acides lactique et pyruvique).

La fraction liposoluble a 2 origines :

- le sébum, sécrété de façon continue par les glandes sébacées et l'épiderme,
- le kératinocyte qui, en se kératinisant, libère du cholestérol vers la surface.

Etant de nature lipidique, ce film est facilement éliminé par l'action des détergents et des solvants organiques.

Le film hydrolipidique ainsi élaboré par l'émulsion de la sueur dans le sébum a un rôle de protection :

- contre la pénétration de substances étrangères,
- contre les agressions des micro-organismes (pH acide),
- contre les excès d'humidification ou de dessiccation : la fraction lipidique du film contribue au maintien de l'eau dans la couche cornée.

b) Le derme (18 – 32)

Le derme est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique (JDE), essentiellement constituée par la membrane basale.

Le derme est un tissu conjonctif. Il est donc constitué de cellules et d'une abondante matrice extracellulaire. C'est un tissu conjonctif fibro-élastique richement vascularisé et innervé.

Il correspond à l'association de cellules, les fibroblastes. Ils sécrètent collagène et élastine.

On distingue le derme superficiel ou papillaire du derme profond ou réticulaire.

c) L'hypoderme (18 – 32)

L'hypoderme est formé d'un tissu conjonctif lâche qui prolonge celui du derme ; il est très souvent associé en sa partie profonde au tissu adipeux. Ce tissu adipeux hypodermique constitue une réserve capable de stocker des graisses et de les libérer en fonction des besoins de l'organisme.

I.1. Les annexes cutanées (18 – 32)

La peau comporte plusieurs structures implantées dans le derme. Il s'agit des glandes sudoripares, ou sudorales, et des follicules pilo-sébacés.

a) Les glandes sudoripares (ou sudorales)

Il existe deux types de glandes sudoripares : les glandes sudoripares eccrines et les glandes sudoripares apocrines.

Les glandes sudoripares eccrines produisent et déversent directement la sueur (constituée d'eau et d'électrolytes : sels minéraux, urée, acides organiques) à la surface de la peau. Présentes sur presque tous les téguments, elles sont particulièrement abondantes sur le front, le cuir chevelu, les aisselles, les paumes des mains et les plantes des pieds.

Les glandes sudoripares apocrines sont plus profondes et de taille plus volumineuse que les glandes eccrines ; elles débouchent dans le follicule pileux, en aval de la glande sébacée et non directement à la surface de la peau. Elles sont localisées uniquement dans les creux axillaires et dans les régions ano-génitales. Des glandes apocrines particulières sont situées au niveau des paupières (glande de Moll), dans la région aréolaire autour du mamelon et dans les conduits auditifs externes (glandes cérumineuses).

Leur produit de sécrétion est plus épais, plus riche en lipides et en pigments. Il devient odorant par oxydation à la surface de la peau et sous l'action des enzymes de la flore microbienne cutanée.

b) Les follicules pilo-sébacés

Le follicule pilo-sébacé comprend le follicule pileux, la tige du poil et les glandes sébacées. Il constitue une invagination tubulaire de l'épiderme dans le derme. Son contour est suivi et délimité par la membrane basale qui supporte les cellules matricielles.

Le follicule pileux présente à sa base un renflement appelé bulbe. Cette zone forme la partie invisible du poil, sa racine. La partie visible, quant à elle, est constituée de fibres de kératine.

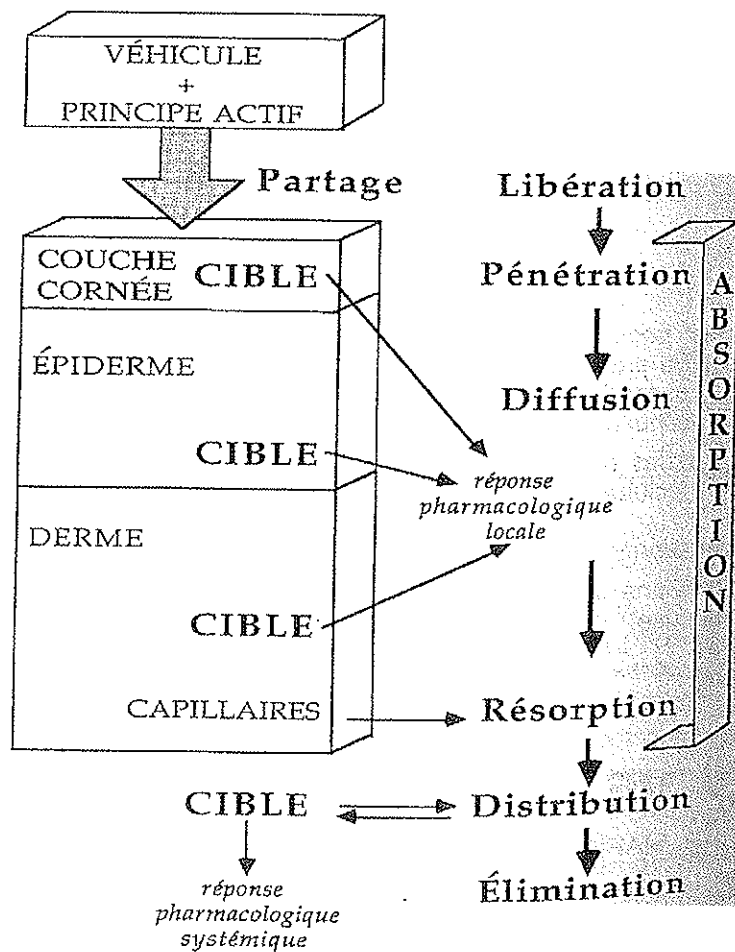
Le muscle arcteur du poil est une mince bande de muscle lisse. Sa contraction redresse le poil, notamment dans le phénomène d'horripilation.

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines, alvéolaires simples et de type holocrine. Elles sont attachées latéralement au follicule pileux dans lequel elles déversent le sébum. Ce mélange lipidique s'écoule à la surface de la peau et le long de la tige pileuse. Il lubrifie le poil, protège la peau et la rend plus souple.

II) MECANISME DE L'ABSORPTION CUTANEE

L'absorption cutanée, ou transfert d'une substance à travers la peau depuis le milieu extérieur jusqu'au sang, peut être définie comme étant la somme de deux phénomènes :

- une pénétration des molécules du milieu extérieur au sein de la peau entière,
- une résorption depuis le derme par la circulation sanguine ou lymphatique.



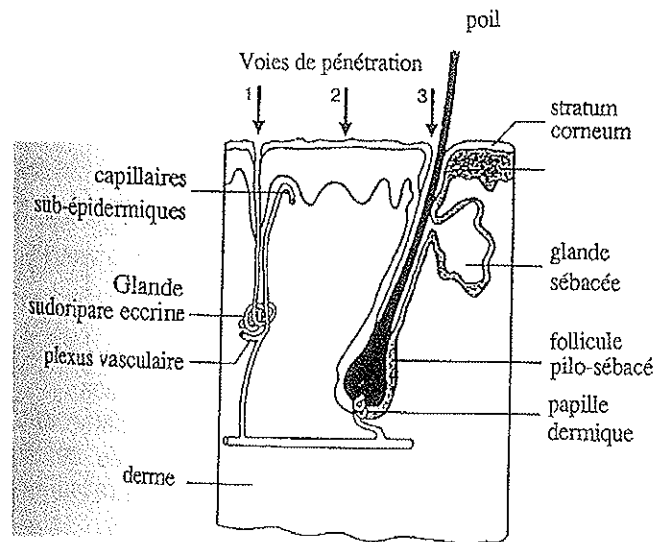
Représentation schématique des différentes étapes intervenant lors de l'absorption percutanée. (16)

II.1. Voies de passage transcutané (16 - 29)

Lors de l'application d'un produit à la surface de la peau, deux voies distinctives s'offrent pour la pénétration :

- la voie transépidermique, à travers les espaces intercellulaires de la couche cornée et à travers les cellules cornées elles-mêmes ;
- la voie empruntant les annexes cutanées (follicule pilo-sébacé et/ou glandes sudoripares).

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



Représentation schématique des différentes voies de pénétration : (16)

- *pénétration à travers les annexes cutanées : (1) glande sudoripare, (3) follicule pilosébacé*
- *pénétration transépidermique (2)*

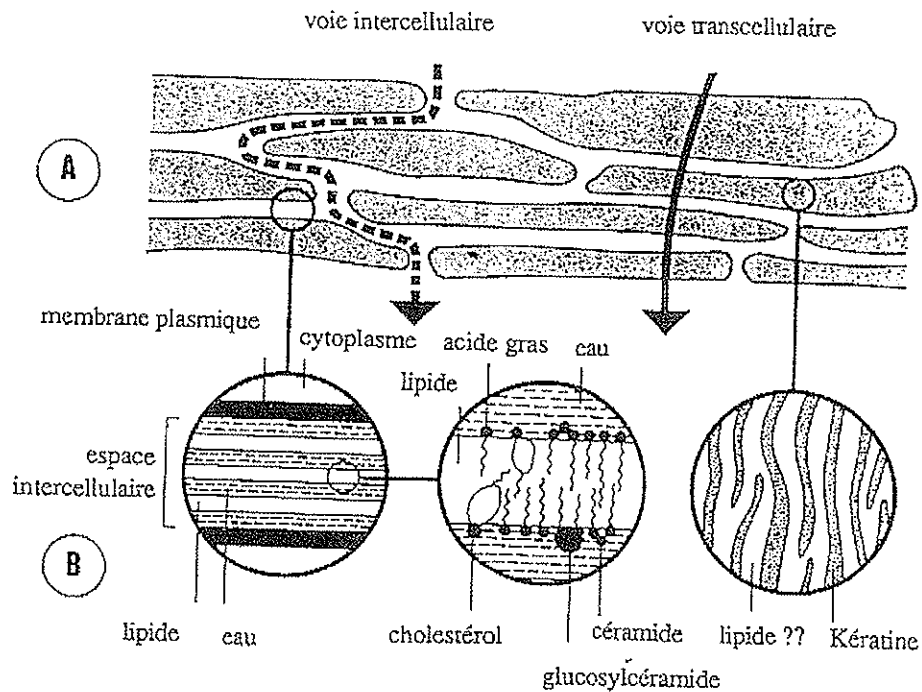
Les structures dermiques, pour une peau non lésée, ne participent que très modestement à la fonction globale de « barrière ». Leur contribution est due à la riche vascularisation du derme qui favorise la résorption des molécules en provenance de l'épiderme. Cependant, lorsque le flux sanguin est insuffisant pour les résorber au fur et à mesure de leur arrivée au niveau du derme profond, il se produit une rétention locale qui a été observée pour de nombreuses substances telles que des stéroïdes (dont les corticoïdes), des organophosphorés ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

a) Pénétration transépidermique

La barrière cutanée est essentiellement représentée par le stratum corneum. La structure de ce dernier est constituée par les cellules cornées de nature hydrophile entourées d'un ciment lipophile.

La diffusion à travers la couche cornée peut s'effectuer selon deux voies :

- soit par passage transcellulaire, direct, avec traversée successive des cellules et des espaces extracellulaires ;
- soit par passage intercellulaire dans les espaces libres entre les cornéocytes.



La pénétration transépidermique : voies de diffusion et organisation structurale des lipides des espaces intercellulaires et du contenu protéique intracellulaire. (16)

b) Pénétration à travers les annexes cutanées

La couche cornée est traversée par les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares qui offre des zones de moindre résistance pour la pénétration des molécules. L'importance de ces voies de diffusion dépend du site anatomique et de l'aptitude des molécules à se partager et à diffuser leur contenu.

La diffusion à travers les glandes sudoripares est difficile à évaluer en raison de la complexité de leur structure anatomique. Elles interviendraient dans le mécanisme de diffusion des électrolytes et des formes ionisées des molécules.

Les follicules pilo-sébacés sont considérés comme des shunts permettant le passage plus rapide à travers la peau. La diffusion à travers les follicules est prépondérante pour les molécules peu diffusibles à travers le stratum corneum, particulièrement pendant les premières minutes ou heures qui suivent l'application.

II.2. Pharmacocinétique transcutanée (27 – 29)

L'absorption cutanée est un phénomène de diffusion passive qui s'exerce au niveau de chacune des couches de la peau. Les molécules doivent d'abord traverser la barrière cutanée de nature lipidique, puis diffusent dans les différentes couches de l'épiderme totalement hydratées, pour ensuite continuer à diffuser dans le derme, également hydrophile. Là, elles entrent en contact avec le système vasculaire capillaire qui se charge d'en résorber une partie, qui passe alors dans la circulation générale, pour fournir une action systémique. La diffusion peut se poursuivre dans l'hypoderme et même dans les tissus sous-cutanés.

Lorsqu'on étudie la cinétique de diffusion d'une molécule à travers la peau, on constate qu'il existe un temps de latence variable d'un sujet à l'autre, pendant lequel la molécule migre dans l'épiderme et le derme, mais n'apparaît pas encore dans la circulation sanguine. Puis la quantité ayant diffusé augmente de façon exponentielle. La courbe devient ensuite linéaire caractérisant un état d'équilibre. La valeur de latence est en relation directe avec le coefficient de diffusion. Elle est obtenue en extrapolant la partie de la courbe à l'axe des abscisses.

La diffusion d'une substance à travers une membrane semi-perméable est proportionnelle à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane.

L'absorption percutanée s'apparente donc à une diffusion passive, décrite par la loi de Fick :

$$J = K_p \times \Delta c = (K_m \times D \times \Delta c / e)$$

J: flux percutané exprimé en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

K_p : coefficient de perméabilité en cm/h

Δc : différence de concentration de part et d'autre de la membrane ($C_1 - C_2$)

K_m : coefficient de partage couche cornée / véhicule

D : coefficient de diffusion exprimé en cm^2/s

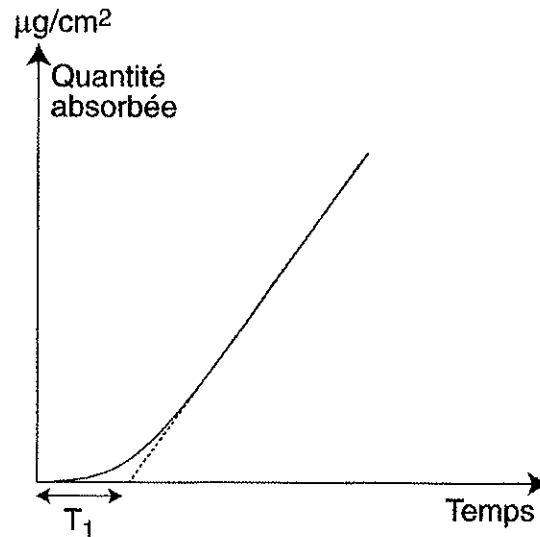
e : épaisseur de la couche cornée en μm

$$D = e^2 / (6T_l)$$

T_l = temps de latence

On en déduit que :

- plus la préparation appliquée sur la peau est concentrée, plus la diffusion de la molécule est grande. Lorsque la saturation du véhicule est atteinte, l'activité thermodynamique est maximale ;
- le coefficient de perméabilité K_p , traduit la vitesse de diffusion. Il ne dépend pas de la concentration, mais uniquement des caractéristiques du soluté et de la membrane. Il est fonction de l'épaisseur de la membrane. Plus l'épaisseur de la membrane augmente, plus K_p diminue ;
- le coefficient de partage K_m , correspond au rapport de la solubilité de la substance diffusant dans la couche cornée et dans l'excipient. Une valeur élevée de K_m indique une affinité importante pour la couche cornée. La mesure réelle n'étant guère possible, une valeur approchante est obtenue en utilisant le coefficient de partage octanol/eau ;
- le coefficient de diffusion D, traduit la mobilité de la substance diffusant à travers la couche cornée ; plus la molécule est complexe (grande taille, masse moléculaire élevée), plus la diffusion est faible. Il traduit également la valeur de l'imperméabilité des différentes couches de la peau. Sa valeur est généralement voisine de $10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ dans la couche cornée et de $10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ dans l'épiderme et le derme, ce qui indique que la couche cornée est 1000 fois plus imperméable que les couches sous-jacentes.



T_1 = Temps de latence
 e = épaisseur de la membrane
 D = coefficient de diffusion

$$T_1 = \frac{e^2}{6D}$$

Pente de la droite = flux = J

Cinétique de diffusion d'une substance à travers la peau. (29)

La vitesse d'absorption transcutanée est fonction de plusieurs processus pouvant se développer simultanément :

- diffusion de la molécule active dans le véhicule ;
- libération de la molécule de son véhicule ;
- changement de l'activité thermodynamique de la molécule à la surface de la peau ;
- changement d'hydratation de la peau ;
- diffusion de la molécule dans la couche cornée ;
- diffusion de la molécule dans les autres couches cutanées.

Les principaux paramètres à prendre en compte sont donc :

- la dose cumulée absorbée qui est égale à l'aire sous la courbe, en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$;
- le temps requis pour atteindre un flux maximal, en h ;
- la valeur du flux maximal en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

II.3. Les facteurs intervenant dans l'absorption cutanée

Après application cutanée, le dermocorticoïde doit, dans un premier temps, être relargué à partir de la préparation.

La pénétration dépend des caractéristiques intrinsèques de la molécule (polarité, liposolubilité, taille ...), mais de nombreux autres facteurs influencent la pénétration cutanée.

a) Facteurs liés à la peau (23 - 27 - 45)

- les variations inter-individuelles

Ceci est expliqué par les différences d'épaisseur du stratum corneum et par les variations de la composition lipidique du stratum corneum entre les individus.

- la localisation

On a montré que la perméabilité était très différente selon l'endroit où était appliqué le principe actif, puisque pour une même quantité déposée, les variations vont d'un facteur 1 à 40.

La couche cornée est la barrière principale à l'absorption cutanée. Son épaisseur varie selon la localisation. Elle est mince au niveau des paupières, des plis et du scrotum, qui sont des zones de pénétration cutanée accrue, très exposées aux risques d'effets secondaires. Elle est au contraire épaisse au niveau des plantes et des paumes, zones où la pénétration des dermocorticoïdes est beaucoup plus faible.

Les rapports d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation sont indiqués dans le tableau suivant :

Face antérieure avant-bras	1
Plantes des pieds	0,14
Paumes des mains	0,83
Dos	1,7
Cuir chevelu	3,5
Aisselles	3,6
Front	6
Joue	13
Scrotum/paupières	42

- nature de la dermatose traitée

Les perturbations structurales de la couche cornée induites par de nombreuses dermatoses influencent la biodisponibilité locale et systémique des molécules. Les modifications de la couche cornée dans ces dermatoses, y compris celles qui comportent une hyperkératose (comme le psoriasis ou l'ichtyose vulgaire), entraînent une altération de la barrière cutanée, mesurée par l'augmentation de la perte en eau.

L'absorption des dermocorticoïdes est augmentée et le temps de latence raccourci dans les plaques de psoriasis. Ceci entraîne une multiplication de la perméabilité par un facteur allant de 2 à 50.

- l'âge

L'absorption des dermocorticoïdes est plus importante chez le nouveau-né prématuré et, à un moindre degré, chez le sujet âgé (aminçissement de la couche cornée).

Chez le nouveau-né à terme et l'enfant, il semble ne pas exister de différence significative de perméabilité par rapport à la peau de l'adulte. C'est surtout l'importance du rapport surface cutanée/poids (triple de celui de l'adulte) qui explique la rapidité d'apparition des effets secondaires systémiques.

- l'hydratation du stratum corneum

La teneur moyenne en eau du stratum corneum est de 5 à 15 %, mais elle peut s'accroître jusqu'à 50 %. Cette augmentation de la teneur en eau accroît considérablement la perméabilité et multiplie l'absorption cutanée par 10. L'explication de ce phénomène semble être liée à l'accroissement de la mobilité des chaînes hydrocarbonées apolaires des lipides épidermiques, ce qui facilite le transport cutané, et ce d'autant que la molécule est polaire ou ionisée.

De plus, cette hydratation est sous la dépendance du film hydrolipidique de surface : émulsion sébum /sueur. Les graisses qu'il contient empêchent l'évaporation de l'eau retenue dans la couche cornée. L'hydratation de la couche cornée accroît l'absorption et c'est pour cela que la pommade, par son effet occlusif (s'opposant à la perte d'eau épidermique), semble l'excipient le plus efficace.

L'hydratation du stratum corneum peut être accrue par l'intermédiaire d'agents hydratants (urée à faible concentration, acide lactique, pyrrolidone lactate, glycérol) et surtout par l'effet occlusif de certains corps gras.

- la température

L'élévation de la température accroît l'hydratation du stratum corneum.

In vitro, le coefficient de perméabilité de l'hydrocortisone est multiplié par 1000 de 30°C à 70°C.

In vivo, la variation de 30 à 37°C double le flux de la scopolamine.

De même, l'exercice physique, augmentant à la fois la température cutanée et l'hydratation, multiplie par 3 l'absorption de l'acide métrasalicylique.

- la circulation

La vasodilatation n'augmente pas l'absorption percutanée tant que l'intégrité du stratum corneum est respectée.

De même, la vasoconstriction n'influe pas sur la diffusion à travers l'épiderme.

En revanche, la résorption par les capillaires peut être diminuée par l'application d'un corticoïde puissant.

- le pH

Le pH de la préparation intervient de deux façons.

Pour des pH très acides ou basiques, le stratum corneum est altéré et sa fonction de barrière est diminuée.

D'autre part, le pH modifie la dissociation des acides et des bases faibles. La forme dissociée est moins bien absorbée en général du fait du passage de la molécule ionisée par voie transfolliculaire.

- le métabolisme cutané

La peau est un organe possédant une activité métabolique. Des réactions de réduction, d'hydrolyse, de glycu- et sulfoconjuguaison ont été mises en évidence. Ceci peut modifier le passage percutané et être responsable, pour certaines molécules, d'un effet de premier passage analogue, mais à un moindre degré, à celui du foie.

En revanche, on peut utiliser le système enzymatique cutané pour l'administration de prodrogues qui, après pénétration, seront transformées dans l'épiderme en substances actives.

b) Facteurs liés au mode d'application (23 - 27 – 45)

- les additifs

Un grand nombre de molécules ont été testées dans le but d'accroître l'absorption percutanée.

Les solvants organiques tels que l'éther, l'acétone ou le chloroforme, entraînent une délipidation temporaire du stratum corneum, diminuant l'efficacité de la barrière cutanée, ce qui facilite l'absorption.

Certains surfactants agressifs tels les composés anioniques augmentent notablement l'absorption, particulièrement au profit des molécules polaires par une action directe sur le stratum corneum (détergent du film hydrolipidique de surface). Les surfactants non ioniques ont une action plus nuancée. Ils peuvent ainsi diminuer le coefficient de perméabilité en diminuant l'affinité pour la phase continue. Par contre, à concentration inférieure à la concentration micellaire critique, le flux est augmenté.

L'adjonction d'autres molécules au dermocorticoïde peut favoriser ou, au contraire, retarder la pénétration.

Par exemple, l'adjonction d'un kératolytique comme l'acide salicylique ou d'un agent hydratant de la kératine comme l'urée, augmente la pénétration du corticoïde. L'adjonction d'urée à une préparation contenant de l'hydrocortisone lui donne une efficacité analogue à celle de corticoïdes plus puissants de classe II.

- l'occlusion

Réalisée physiologiquement dans les plis, ou par l'intermédiaire de pansements, ou de corps gras, l'occlusion a pour conséquence d'augmenter la durée de contact, l'hydratation et la température du stratum corneum, ainsi que le débit sanguin cutané. Elle accroît l'effet réservoir du stratum corneum ; ceci a été démontré notamment pour les dermocorticoïdes. L'absorption des dermocorticoïdes est augmentée de 3 jusqu'à 100 fois aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* sous occlusion.

Elle peut ne pas être recherchée et être à l'origine d'une apparition rapide des effets secondaires : les couches des nourrissons, les grands plis et les pansements sont sources d'occlusion dont il faut tenir compte.

Mais, l'occlusion peut être une aide thérapeutique en facilitant la pénétration et donc en augmentant l'efficacité des dermocorticoïdes. Elle est facilement réalisée à l'aide de films plastiques et est indiquée pour les dermatoses particulièrement résistantes couvrant une faible surface telles que les atteintes palmoplantaires et celles du cuir chevelu.

Elle doit être limitée dans le temps et est à éviter en cas de surinfection.

- le rythme et la durée d'administration

L'absorption de certaines molécules (acide salicylique, hydrocortisone) est augmentée au bout de huit jours d'application par rapport au premier jour, en raison d'une altération du stratum corneum. Cette augmentation peut ensuite être contre-balançée par une hyperplasie épidermique.

- la surface

c) Facteurs liés au dermocorticoïde (23 - 27 -37 - 45)

L'efficacité des corticoïdes est conditionnée par leur pénétration.

Celle-ci a été bien étudiée sur la peau saine et l'on sait que, dans ces conditions, l'essentiel de la barrière est constitué par les quelques microns de la couche cornée, la couche la plus superficielle de la peau.

Au-delà, les corticoïdes lipophiles rencontrent un milieu à prédominance aqueuse et sont stockés dans un réservoir sous-corné à partir duquel ils sont relargués de façon progressive dans l'épiderme, puis le derme.

Ce modèle de pénétration rend compte du fait que la corticothérapie locale est généralement utilisée sur épiderme sain à raison d'une application par jour. Cependant, ce schéma n'est que rarement valable puisque la majorité des dermatoses altèrent la couche

cornée et donc la barrière cutanée, réduisant à néant l'effet barrière, ainsi que l'effet réservoir, et permettant une pénétration rapide et importante.

- la nature de l'excipient

L'excipient donne sa forme galénique au dermocorticoïde et participe pour une grande part, à l'activité de la spécialité.

La galénique du produit est primordiale : il existe plusieurs excipients disponibles. Leur action est importante puisqu'elle peut permettre de modifier le résultat des tests de vasoconstriction.

Ainsi, le propylène glycol contenu dans le Diprolène® permet de rendre plus puissant ce dermocorticoïde, alors qu'il s'agit du même principe actif que dans le Diprosone®. En effet, cet excipient favorise la solubilité.

De la même façon, l'action de la pommade Diprosone® est plus forte que la crème en raison de l'effet occlusif des pommades qui augmente l'hydratation cutanée et la durée de contact.

Certains adjuvants peuvent également intervenir comme l'acide salicylique, contenu dans le Diprosalic®, qui assure un effet kératolytique favorable à la diffusion.

Les pommades sont constituées d'excipients gras (hydrophobes) comme la vaseline qui renforcent la pénétration par un effet occlusif : l'excipient forme une barrière hydrophobe à la surface de la peau, empêchant l'évaporation de l'eau en surface et augmentant ainsi l'hydratation de la couche cornée. La pénétration du principe actif peut être multipliée par un facteur 10 dans un épiderme bien hydraté.

Les crèmes (émulsions H/E) constituent la forme dans laquelle le dermocorticoïde est le plus rapidement absorbé.

Les gels et les lotions en sont très proches.

- l'effet réservoir

Les dermocorticoïdes ont la capacité de s'accumuler dans la couche cornée de l'épiderme pour être relargués ensuite progressivement vers les couches plus profondes de l'épiderme et le derme.

C'est l'effet « réservoir » qui explique qu'une seule application par jour soit largement suffisante dans la grande majorité des cas. L'augmentation du nombre d'applications quotidiennes peut toutefois se justifier pour des dermatoses dans lesquelles l'effet réservoir est diminué voire annulé.

- la tachyphylaxie

Ce phénomène se traduit en pratique par l'apparition d'une tolérance, c'est-à-dire finalement d'une résistance de la dermatose au traitement après applications prolongées et ininterrompues.

La tachyphylaxie apparaît d'autant plus vite que le corticoïde est plus puissant et, pour une même molécule, que la concentration est plus forte. Ce phénomène ne concerne pas les effets secondaires qui ont tendance à s'accroître.

Les principaux facteurs de l'absorption percutanée et leur importance relative (27)

Facteurs de variation	Coefficient de multiplication en présence de ce facteur
Hydratation du stratum corneum	x 10
Modifications pathologiques du stratum corneum	x 2 à 50
Elévation thermique	x 2
Vasodilatation	x 1,5
Occlusion (vasodilatation + chaleur + hydratation)	x 10 à 100

Les principaux facteurs de l'absorption percutanée et leur importance relative. (27)

En résumé : les facteurs influençant la pénétration cutanée sont les suivants : (23)

Facteurs liés au dermocorticoïde :

- * Liposolubilité de la molécule : pénétration favorisée par une forte liposolubilité,
- * Concentration : augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la concentration,
- * Nature de l'excipient : pénétration favorisée par une pommade (effet occlusif), par le propylène-glycol (solubilisant),
- * Présence d'adjuvants : l'acide salicylique (kératolytique) et l'urée (agent hydratant de la kératine) favorisent la pénétration.

Facteurs liés à la peau :

- * Altération de l'épiderme : augmentation de la pénétration dans les dermatoses exfoliatrices et inflammatoires,
- * Degré d'hydratation : meilleure diffusion dans un épiderme bien hydraté,
- * Site anatomique : en fonction de l'épaisseur de la couche cornée, principale barrière à la diffusion,
- * Age du patient : absorption plus importante chez le sujet âgé et surtout chez le prématuré (chez l'enfant, le problème est surtout lié à un rapport surface corporelle/poids élevé),
- * Température cutanée : augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la chaleur locale.

Facteurs liés au mode d'application :

- * Surface d'application
- * Durée de contact
- * Occlusion : multiplie l'absorption cutanée par un facteur 10 en augmentant le degré d'hydratation de la couche cornée, la température locale et le temps de contact

II.4. Les différentes formes pharmaceutiques à base de dermocorticoïdes

La formule pharmaceutique joue un rôle essentiel dans la pénétration cutanée.

Un excipient n'intervient pas sur l'absorption des principes actifs par son pouvoir pénétrant, mais par une modification de la perméabilité de la peau. Il augmente en particulier l'état d'hydratation de la peau, ou bien l'affinité du principe actif pour les structures cutanées, le coefficient de partage du principe actif entre l'excipient et le milieu cutané devenant alors défavorable à l'excipient.

La majorité des dermocorticoïdes est formulée dans les émulsions, soit à phase continue huileuse (et donc le plus souvent rangés dans les pommades), soit à phase continue aqueuse (crèmes et lotions d'emploi plus agréable).

Les excipients utilisés, crème, pommade, lotion, ont leur importance dans le degré de pénétration et doivent être choisis avec soin, en fonction de la dermatose à traiter.

a) Les pommades (6 – 23 – 33)

Destinées aux lésions sèches, squameuses ou hyperkératosiques, ce sont des préparations en général anhydres, très grasses au toucher, où le principe actif est le plus souvent dispersé à l'état insoluble.

Les excipients sont :

- des hydrocarbures : vaseline et paraffine liquide (huile de vaseline), par exemple l'amcinonide ou l'acétonide de fluocinolone,
- des hydrocarbures avec un agent de surface favorisant le mélange avec le film hydrolipidique cutané : avec de la lanoline, par exemple le valérate de bétaméthasone,
- des hydrocarbures avec du propylène-glycol, qui peut jouer le rôle d'un humectant et de promoteur d'absorption, par exemple le dipropionate de bétaméthasone, auquel est ajouté parfois un ajusteur de pH, pour améliorer la tolérance cutanée, par exemple l'acétonide de fluclorolone.

Elles sont composées d'excipient exclusivement gras, empêchant l'évaporation de l'eau en surface, et donc augmentant la pénétration par leur effet occlusif, mais elles libèrent mal le produit ; elles sont peu utilisées.

Elles sont contre-indiquées dans les plis ou sur les lésions suintantes (risque de macération).

b) Les crèmes (1 – 6)

Elles sont indiquées sur des lésions inflammatoires aiguës et suintantes, pour lesquelles on recherche en outre une action rapide. Elles ont un effet asséchant et sont assez confortables.

Ce sont des émulsions H/E, à phase continue hydrophobe.

Elles contiennent des agents de surface nécessaires à la préparation et favorisant la pénétration cutanée. Le pH est ajusté à celui de la peau au moyen d'un acide (acide citrique).

Grâce à leur excellente tolérance, elles sont les plus utilisées.

La phase grasse est composée d'hydrocarbures et d'alcools gras à longues chaînes hydrocarbonnées, jouant le rôle d'épaississants de la préparation, ce qui favorise leur stabilité.

La phase aqueuse contient un humectant, le propylène-glycol ou le glycérol, car toutes les crèmes peuvent être desséchantes par évaporation d'eau. Elle contient également des conservateurs antibactériens.

Les agents de surface sont le plus souvent des esters de glycol.

Le dérivé corticoïde, toujours sous forme d'ester, est partiellement dissous dans la phase aqueuse qui se trouve ainsi saturée, ce qui crée de bonnes conditions pour un partage en faveur des couches superficielles cutanées.

Ce sont des émulsions H/E dont le potentiel desséchant tend à majorer celui du corticostéroïde lui-même. Le malade non informé et mis en garde cherchera instinctivement à le pallier, et ne fera que l'aggraver par la multiplication des applications auxquelles l'encouragera la facilité du maniement de ces préparations.

c) Les lotions (6)

Ces préparations sont préconisées pour le cas des liaisons étendues, de prurits et de dermatoses des régions pileuses.

L'ester du corticoïde est dissous dans un alcool, l'isopropanol le plus souvent. La présence de propylène-glycol est fréquente, ainsi que d'acide citrique.

Le partage en faveur de la peau est favorisé par l'évaporation du solvant après l'application.

Leur maintien au lieu d'administration est médiocre du fait de leur grande fluidité.

d) Les gels (6 – 31)

Solides ou semi-solides, se liquéfiant lors de l'application, sont d'emploi agréable. Leur pouvoir pénétrant est égal ou inférieur à celui des crèmes.

Peu fréquents, leur composition est voisine de celle des lotions : ils contiennent en plus de celles-ci un épaississant de la phase alcoolique, ce qui améliore leur maintien au lieu d'administration.

Ils sont souvent utilisés dans les régions pileuses où ils sont plus efficaces que les lotions et plus confortables que les crèmes et les pommades, mais de pouvoir pénétrant inférieur.

3^{ème} partie :

**ETUDE
PHARMACOLOGIQUE**

Nous allons étudier dans cette 3^{ème} partie le mécanisme d'action des dermocorticoïdes afin de mieux comprendre les propriétés qui en découlent et ainsi, leur domaine d'application.

Les dermocorticoïdes sont des glucocorticoïdes topiques. Ils sont anti-inflammatoires, antimitotiques, antiallergiques et immunosuppresseurs.

Enfin, nous détaillerons la classification des corticoïdes topiques, ainsi que leurs éventuelles associations.

D) MECANISME D'ACTION (23 – 24 - 45)

Au niveau moléculaire, les mécanismes d'action des glucocorticoïdes sont d'une grande complexité.

I.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes

Une fois appliqué sur la peau et après diffusion dans l'excipient, le corticostéroïde traverse la membrane cellulaire par simple diffusion, il se lie ensuite à un récepteur spécifique intracytosolique.

Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogène, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) qui ont en commun une même séquence en acides aminés.

Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents. Le récepteur aux glucocorticoïdes comprend trois domaines fonctionnels majeurs qui sont, de N-terminal vers C-terminal :

- * le domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle), également appelé domaine immunogénique en raison des propriétés antigéniques,

- * le domaine de liaison à l'ADN (au niveau des *glucocorticoids-responsive elements* ou GREs),

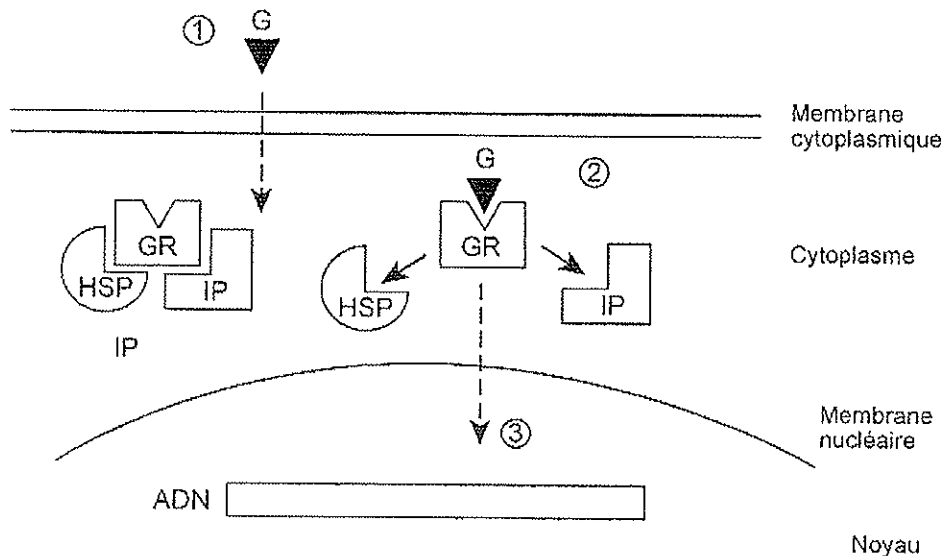
- * le domaine de liaison au ligand (c'est-à-dire au glucocorticoïde).

Le récepteur aux glucocorticoïdes est exprimé dans tous les tissus, mais la densité en récepteurs varie selon la cellule et en fonction de la concentration de ligands.

Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique comportant notamment les deux sous-unités de la *heat-shock protein* HSP 90 (protéine de choc thermique) et une protéine de la famille des immunophilines appelée p59 ; (les immunophilines sont des protéines intracellulaires capables de fixer des immunosuppresseurs de la famille de la ciclosporine ou du FK 506 et de la rapamycine).

La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur (ou récepteur activé) migre dans le noyau (translocation nucléaire).

Après la formation de dimères, le récepteur change de configuration, lui permettant d'interagir par l'intermédiaire de deux atomes de zinc (2 « doigts de zinc ») avec l'ADN au niveau des sites accepteurs appelés *glucocorticoids-responsive elements* ou GREs.



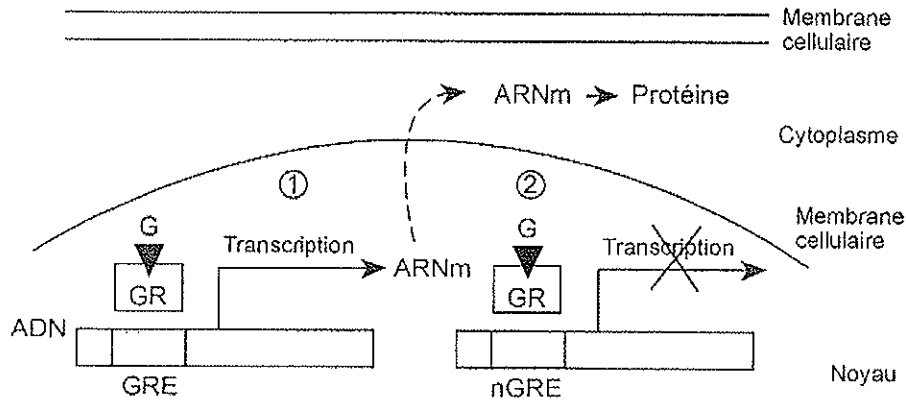
Liaison du glucocorticoïde avec le récepteur.

1. *Passage transmembranaire du glucocorticoïde (G).*
2. *Liaison du glucocorticoïde avec le récepteur (GR), entraînant une libération des protéines inhibitrices (HSP et IP) et une activation du récepteur.*
3. *Translocation nucléaire du complexe activé glucocorticoïde-récepteur.*

I.2. Action directe sur la transcription (23 – 24 - 45)

Après la formation de dimères, le récepteur interagit avec l'ADN au niveau des GREs, sites spécifiques de deux types :

- les GRE, sur lesquels le récepteur activé exerce une activation de la transcription, conduisant à une augmentation de la production de certaines protéines dont les protéines anti-inflammatoires (lipocortine-1, interleukine 10, protéine IκB)
- les nGRE, sites de liaison négatifs, conduisant au contraire à une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe, responsable d'une diminution de production de protéines comme certaines kératines et la pro-opiomélanocortine.



Action directe sur la transcription : deux possibilités.

- 1. Interaction du complexe glucocorticoïde-récepteur avec l'ADN au niveau des sites accepteurs appelé « glucocorticoïd-responsive-elements » ou GRE entraînant ainsi une activation de la transcription avec augmentation de production de protéines anti-inflammatoires.*
- 2. Inhibition de la transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE.*

I.3. Action indirecte sur la transcription par l'intermédiaire des facteurs de transcription (23 – 24 - 45)

L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et des facteurs d'activation comme Activator Protein-I (AP-I) et Nuclear Factor-kappaB (NF-κB) constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes :

- AP-I active l'expression de multiples gènes dont ceux de cytokines et de collagénases. En interagissant directement avec le facteur AP-I (ou avec son site de liaison), le complexe glucocorticoïde-récepteur empêche sa fixation sur ses sites de liaison et inhibe la synthèse des cytokines ;
- NF-κB : il est considéré est comme un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress. Il existe sous forme inactive dans le cytoplasme, couplé à une des sept protéines inhibitrices IκB qui empêche son entrée dans le noyau. NF-κB est activé par phosphorylation, puis dégradation de IκB, lui permettant de migrer sous forme libre dans le noyau où il va se fixer sur une région spécifique d'ADN. Cette fixation conduit à la production d'ARNm, à l'origine d'une synthèse protéique.

Les glucocorticoïdes inhibent l'action de NF- κ B par deux mécanismes :

- activation de la transcription du gène de I κ B,
- interaction directe entre le complexe glucocorticoïde-récepteur et une sous-unité de NF- κ B.

I.4. Autres actions (24)

A côté des effets sur la transcription, les corticoïdes ont également des effets non génomiques et pourraient également agir sur la structure chromosomique.

II) PROPRIETES

II.1. Activité anti-inflammatoire

Ce sont les propriétés anti-inflammatoires qui sont les plus utiles en pratique clinique.

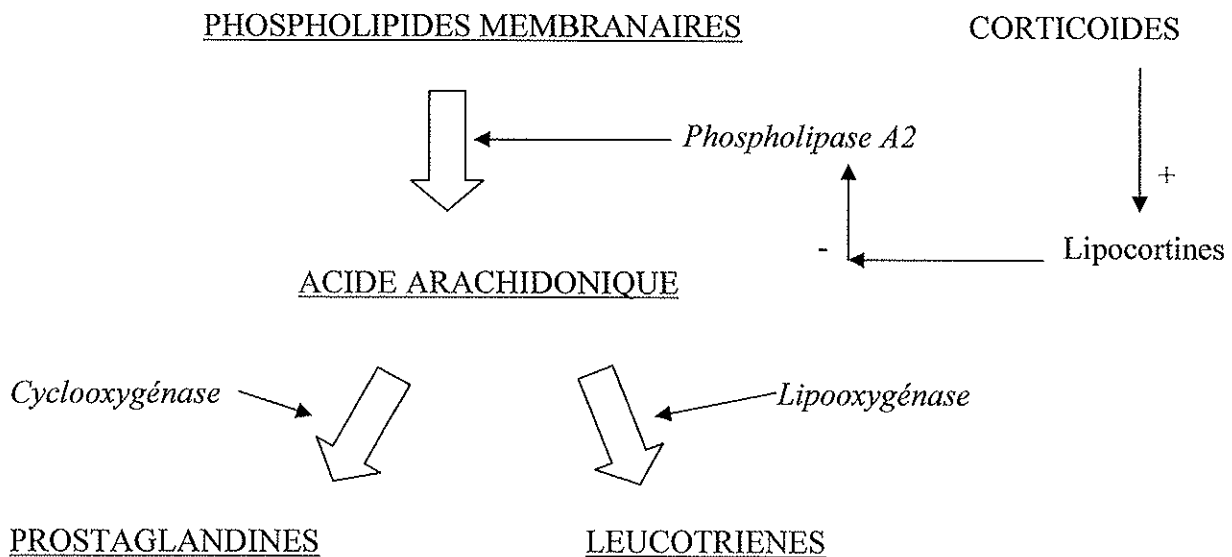
II.1.1. Echelon moléculaire

II.1.1.1. Action sur les cytokines (23 – 24 – 33 – 45)

A l'échelon moléculaire, une partie de leur action anti-inflammatoire est liée à leur interférence avec le complexe transcriptionnel NF- κ B, expliquant notamment la diminution de production de cytokines proinflammatoires, en particulier d'interleukine 1 (IL-1), I-2, IL-6, TNF- α et interféron- γ .

II.1.1.2. Action sur les médiateurs de l'inflammation (7 – 23 – 24 - 33)

Il existe également une induction de synthèse de lipocortine, protéine qui inhibe la phospholipase A2 (dont le rôle est de libérer l'acide arachidonique libre). Il en résulte une inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, médiateurs majeurs de l'inflammation.



Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les corticoïdes (7)

II.1.2. Echelon cellulaire (24)

Les dermocorticoïdes provoquent une diminution de la margination et de la migration des polynucléaires neutrophiles et des monocytes vers les sites de l'inflammation. Ils inhibent la phagocytose et stabilisent les membranes lysosomiales des cellules phagocytaires.

II.1.3. Echelon vasculaire (15- 24 – 33)

L'effet vasoconstricteur dermique fait partie intégrante de l'activité anti-inflammatoire. Il permet localement de diminuer l'érythème et l'œdème et donc d'agir sur les manifestations cliniques de l'inflammation.

Cette propriété de vasoconstriction sert de support au test de Mc Kenzie qui permet de comparer sur la peau humaine, l'efficacité des différents corticoïdes entre eux et d'établir ainsi une échelle de puissance. En effet, il existe une corrélation assez fidèle entre l'intensité de la vasoconstriction, quantifiée par le blanchiment de la peau, et l'activité anti-inflammatoire du dermocorticoïde testé.

II.2. Activité anti-mitotique (anti-proliférative) et anti-synthétique (4 - 11 - 15 – 23)

Les dermocorticoïdes inhibent la multiplication cellulaire et la synthèse de l'ADN de tous les composants cellulaires de la peau. Il s'agit d'une action non spécifique sur le cycle cellulaire avec diminution de synthèse des macromolécules.

Ces propriétés sont à l'origine d'effets indésirables locaux, mais elles peuvent aussi être utilisées dans un but thérapeutique, en particulier dans le psoriasis (diminution du « turnover » des kératinocytes) ou dans les cicatrices chéloïdes (effet atrophiant dermique recherché).

Les conséquences sur les différentes couches de la peau sont les suivantes :

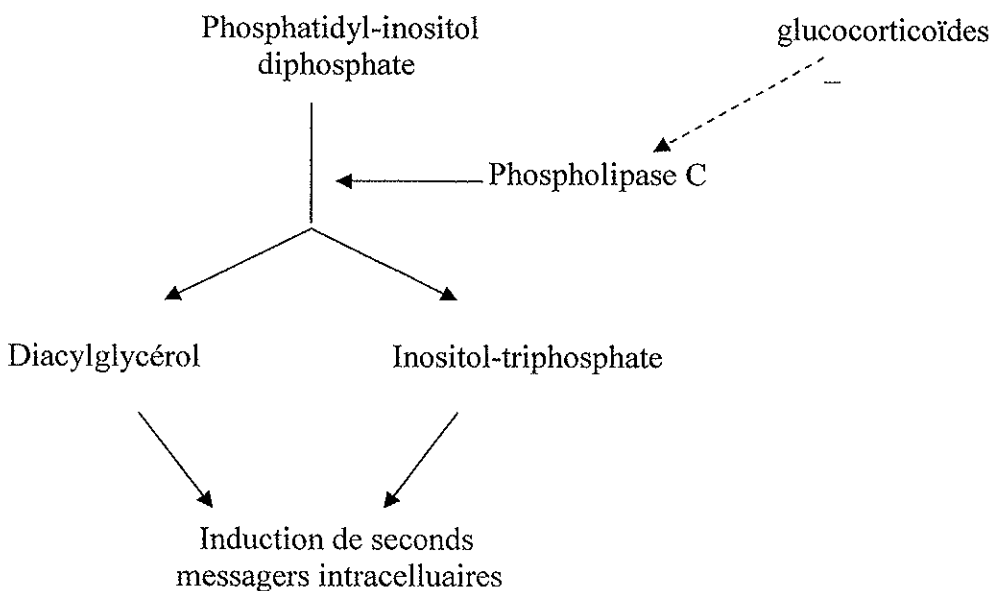
- épiderme : les kératinocytes subissent une diminution de taille et d'index mitotique conduisant à une atrophie épidermique, toutefois réversible à l'arrêt.
- mélanocytes : raréfaction provoquant un effet dépigmentant à long terme.
- derme : diminution de la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les fibroblastes ; la structure des fibres élastiques est altérée par les corticoïdes, ceci ayant

pour conséquence une atrophie dermique difficilement réversible, source de vergetures définitives.

II.3 Activité anti-allergique (7)

Les réactions allergiques sont déclenchées par la fixation des IgE activées par l'allergène sur des récepteurs spécifiques exprimés par les mastocytes et les basophiles. Cette fixation déclenche la scission du phosphatidyl-inositol diphosphate intramembranaire, ce qui active la dégranulation cellulaire, libérant ainsi les médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes...).

Les corticoïdes, en inhibant cette scission, bloquent le relargage des médiateurs ; ainsi, l'IgE fixée sur le basophile ou le mastocyte devient incapable d'activer ce dernier. L'effet anti-allergique des corticoïdes est puissant et très rapide, s'exerçant alors même que sont présents l'allergène et les IgE spécifiques.



Les glucocorticoïdes bloquent l'activation membranaire et la dégranulation des cellules et sont ainsi de puissants agents anti-allergiques. (7)

II.4. Activité immunosuppressive (2 - 11 - 15 - 24)

Les dermocorticoïdes modifient les fonctions immunitaires en diminuant le nombre de cellules de Langerhans et en altérant la fonction de présentation de l'antigène des cellules de

Langerhans aux lymphocytes T, ainsi que la prolifération des lymphocytes T et l'activité lymphocytaire cytotoxique.

Certains mécanismes sont liés à l'effet anti-inflammatoire.

Cette action immunosuppressive locale est utile dans le cadre de pathologies faisant intervenir le système immunitaire (eczéma par exemple), mais elle est également responsable du risque infectieux associé à l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes.

II.5. Tachyphylaxie (2 – 11)

Ce phénomène se traduit en pratique par l'apparition d'une tolérance, c'est-à-dire d'une résistance de la dermatose au traitement après applications prolongées et ininterrompues.

La tachyphylaxie apparaît d'autant plus vite que le corticoïde est plus puissant et, pour une même molécule, que la concentration est plus forte.

Ce phénomène ne concerne pas les effets secondaires qui ont tendance au contraire à s'accroître. La tachyphylaxie disparaît après arrêt du dermocorticoïde.

II.6. Activité minéralo-corticotrope (15)

La rétention hydro-sodée et la déplétion potassique ne sont pas des problèmes couramment rencontrés avec les dermocorticoïdes.

II.7. Activité glucocorticoïde (15)

Tous les effets des corticoïdes systémiques, dont le syndrome de Cushing, sont possibles par le biais de l'absorption percutanée des dermocorticoïdes.

Ils surviennent rarement, à moins d'utiliser de grandes quantités (supérieures à 50 g par semaine) d'un corticoïde de classe IV (ou d'un corticoïde de classe III sous occlusion plastique) et cela pendant plusieurs semaines ou mois.

III) CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES (2 - 11 - 14 - 18 - 44)

Actuellement en France, il existe une vingtaine de corticoïdes différents utilisés sous forme topique cutanée.

En raison de la variété d'excipients proposés pour une même molécule et des associations multiples (antibactériens, antiseptiques, antifongiques, anesthésiques locaux, acide salicylique), il existe une centaine de produits contenant des dermocorticoïdes disponibles sur le marché.

La puissance d'un corticoïde topique dépend de la structure chimique de la molécule, de son affinité pour le récepteur, de sa concentration dans le véhicule et de la nature du véhicule.

La classification utilisée est fondée, d'une part, sur le test de vasoconstriction de Mac Kenzie corrélé à l'activité anti-inflammatoire du produit et, d'autre part, sur des données d'essais cliniques.

Le test de Mac Kenzie est un test de vasoconstriction sur la peau humaine du produit final ; selon le blanchiment cutané, on les répartit en quatre catégories.

Ces tests doivent être pratiqués avec le produit destiné à la commercialisation afin de prendre en compte l'ensemble des facteurs influençant la puissance finale du dermocorticoïde.

Même si elle reste indicative, cette classification est importante en pratique quotidienne car elle permet de choisir la formulation la plus appropriée en terme bénéfices-risques.

Elle comporte en France 4 niveaux de puissance :

- activité anti-inflammatoire très forte : classe I,
- activité anti-inflammatoire forte : classe II,
- activité anti-inflammatoire assez forte : classe III,
- activité anti-inflammatoire modérée : classe IV.

Cette classification n'est pas universelle et elle peut varier en fonction des pays.

Le choix de puissance du dermocorticoïde à utiliser dépend du type de l'affection et donc de l'état de la peau à traiter.

Dans les dermatoses chroniques, il est nécessaire de choisir en première intention le dermocorticoïde d'activité la plus faible capable de contrôler les symptômes.

Il faut également tenir compte de l'étendue de l'affection car plus la surface traitée est importante, plus les effets systémiques sont à redouter.

Le siège des lésions et l'âge du malade conditionnent également le choix.

<i>Spécialité</i>	<i>Principe Actif</i>	<i>Présentation</i>	<i>Concentration</i> %
-------------------	-----------------------	---------------------	---------------------------

CLASSE I : ACTIVITE TRES FORTE

Dermoval®	Clobétasol	Crème Gel	0,05
Diprolène®	Bétaméthasone (dipropionate)	Crème Pommade	0,05

CLASSE II : ACTIVITE FORTE

Betneval®	Bétaméthasone (valérate)	Crème Pommade Lotion	0,10
Diprosone®	Bétaméthasone (dipropionate)	Crème Pommade Lotion	0,05
Efficort®	Acéponate d'hydrocortisone	Crème hydrophile Crème lipophile	0,127
Epitopic® 0,05 %	Difluprednate	Crème Gel	0,05
Locoïd®	Hydrocortisone (butyrate)	Crème Crème épaisse Emulsion fluide Lotion Pommade	0,10
Locatop®	Désonide	Crème	0,1
Flixovate®	Fluticasone	Crème Pommade	0,05 0,005
Nérisone®	Diflucortolone (valérate)	Crème Pommade Pommade anhydre	0,10

<i>Spécialité</i>	<i>Principe Actif</i>	<i>Présentation</i>	<i>Concentration</i> %
-------------------	-----------------------	---------------------	---------------------------

CLASSE III : ACTIVITE ASSEZ FORTE

Celestoderm® relais	Bétaméthasone (valérate)	Crème	0,05
Epitopic® 0,02 %	Difluprednate	Crème	0,02
Locapred®	Désonide	Crème	0,10
Tridesonit®	Désonide	Crème	0,05
Ultralan®	Fluocortone (base + caproate)	Pommade	0,50

CLASSE IV : ACTIVITE MODEREE

Aphilan®	Hydrocortisone	Crème	0,5
Dermaspraid® démangeaison	Hydrocortisone	Crème	0,5
Hydracort®	Hydrocortisone	Crème	0,5
Mitocortyl® Démangeaisons	Hydrocortisone	Crème	0,5

IV) LES ASSOCIATIONS (14 - 15 – 23 – 44)

Certaines spécialités de dermocorticoïdes contiennent d'autres principes actifs, comme des antimicrobiens, des kératolytiques ou des anesthésiques locaux. Ces associations ne doivent être prescrites que pour certaines dermatoses précises, en dehors desquelles leur emploi risque d'être très préjudiciable.

IV.1. Antibiotiques et antibactériens

L'association avec un antibactérien est indiquée lorsqu'il existe des signes cliniques évidents de surinfection. Ceci constitue une éventualité fréquente dans l'eczéma et l'antibiothérapie générale est souvent également indiquée.

Ces associations sont à utiliser avec beaucoup de réserves dans l'eczéma variqueux en raison du risque important de sensibilisation de contact dans cette affection.

L'intérêt de ces associations corticoïde-antibiotique est une question qui reste extrêmement débattue ; certains y sont opposés et voient en leur utilisation plus d'inconvénients que d'avantages : sélection de germes pathogènes, suppression de la flore normale qui lutte contre les germes pathologiques, risques d'allergies, diminution de la pénétration corticoïde, et surtout risque d'utilisation « passe-partout » en l'absence de diagnostic précis.

<i>Dermocorticoïde</i>		<i>Antibactérien</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Présentation</i>
ACTIVITE FORTE	Bétaméthasone	Clioquinol	Diprosept®	Crème
	Bétaméthasone	Néomycine	Diprosone Néomycine®	Crème Pommade
	Diflucortolone	Chlorquinaldol	Nérisone C®	Crème
ACTIVITE MODEREE	Flumétasone	Néomycine	Locacortène®	Crème
	Flumétasone	Clioquinol	Locacortène- Vioforme®	Crème
ACTIVITE FAIBLE	Hydrocortisone	Néomycine	Madécassol® néomycine hydrocortisone	Crème

DERMOCORTICOÏDES + ANTIBACTERIENS

IV.2. Agents anticandidosiques

Il n'existe pas d'indication pour ce genre d'association si le candida est à l'origine de l'éruption. En revanche, sa présence peut être le témoin d'une contamination secondaire, en particulier dans l'eczéma des plis et de la région des couches chez le nourrisson.

Ces associations corticoïde-antimycosique ne trouvent une justification qu'en tout début de traitement où le dermocorticoïde est présent pour réduire le prurit.

Les risques à moyenne échéance, si le patient continue à utiliser l'association au lieu de revenir rapidement à l'antifongique pur, sont ceux d'un échec thérapeutique. De plus, les dermocorticoïdes modifient la symptomatologie des épidermomycoses.

Pévisone® : éconazole + triamcinolone acétonide.

Mycolog® : nystatine + triamcinolone acétonide + néomycine.

IV.3. Acide salicylique

Les associations aux kératolytiques sont, pour la majorité, des formulations comportant l'acide salicylique à une concentration de 3 %. Ce dernier augmente la résorption du corticoïde qui lui est associé. Le niveau d'activité d'une telle association est alors supérieur à celui du corticoïde formulé isolément, mais les effets indésirables potentiels sont majorés.

Pour cette raison et le risque d'intoxication salicylée, ces préparations sont proscrites chez le jeune enfant. Elles sont de même déconseillées dans les zones de macération.

L'urée et le propylène glycol sont également utilisés dans cette indication.

<i>Dermocorticoïde</i>		<i>Spécialité</i>	<i>Présentation</i>
ACTIVITE FORTE	Bétaméthasone	Diprosalic®	Pommade Lotion
	Diflucortolone	Nérisalic®	Crème
ACTIVITE MODEREE	Triamcinolone acétonide	Localone®	Lotion
	Flumétasone	Locasalène®	Pommade

DERMOCORTICOÏDES + ACIDE SALICYLIQUE

<i>Dermocorticoïde</i>	<i>Autres substances</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Présentation</i>
Triamcinolone acétonide	Benzalkonium bromure	Kénalcol®	Solution
Flumétasone	Goudron de houille	Psocortène®	Pommade

DERMOCORTICOÏDES + ACIDE SALICYLIQUE + AUTRES SUBSTANCES

4^{ème} partie :

**ETUDE
THERAPEUTIQUE**

Cette 4^{ème} partie est une suite logique de notre étude, puisque après avoir vu le support de l'application, c'est-à-dire la peau et les produits qui y sont appliqués, les dermocorticoïdes, nous allons détailler leur utilisation, à savoir les dermatoses corticosensibles.

Mais nous verrons que les effets cutanés bénéfiques des dermocorticoïdes vont de paire avec leurs effets indésirables, principalement locaux.

Puis, comme toute substance active, les dermocorticoïdes font l'objet de contre-indications.

Enfin, nous détaillerons les modalités d'utilisation des dermocorticoïdes.

D) INDICATIONS

Les dermocorticoïdes, par leur principe d'action, sont un traitement symptomatique des inflammations cutanées dites primitives, et non un traitement étiologique.

Les dermocorticoïdes sont indispensables dans de nombreuses situations dont, en premier lieu, le psoriasis, la dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant, les eczémas de contact et les autres eczémas.

Ces dernières années, une nouvelle indication est apparue : les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, pemphigus).

Il existe des indications moins fréquentes, comme le lupus érythémateux chronique, les lichénifications, les chéloïdes, le granulome annulaire, le prurit du mycosis fungoïde, le prurigo parasitaire ou l'érythème actinique.

I.1. Psoriasis (38)

Le psoriasis est une dermatose érythématosquameuse chronique qui atteint environ 2% de la population. La lésion associe des anomalies du kératinocyte (activité mitotique fortement augmentée et différenciation anormale) à des phénomènes inflammatoires du derme et de l'épiderme. La maladie est sous la dépendance de facteurs génétiques révélés par divers facteurs de l'environnement.

I.1.1. Lésions psoriasiques

I.1.1.1. Définition (20 - 38)

La plaque psoriasique est un élément érythématosquameux, à bordure bien limitée, en relief net par rapport à la peau voisine. Sa surface est rouge rosé recouverte de squames plus ou moins épaisses, adhérentes, sèches, blanc nacré à argenté.

I.1.1.2. Physiopathologie (20)

Le processus pathologique sous-jacent associe une hyperprolifération de l'épiderme, fortement épaissi par des cellules inflammatoires. Le temps de renouvellement épidermique est considérablement diminué de 30 jours (temps normal) à approximativement 6 jours.

La désorganisation épidermique en résultant génère la libération de cytokines qui attirent les cellules de l'inflammation. Ces dernières vont perpétuer l'agression épidermique et rendre la maladie chronique.

I.1.1.3. Formes cliniques (38)

La lésion psoriasique peut prendre différents aspects.

a) Le psoriasis en plaques

C'est la forme la plus courante. Le caractère squameux est plus ou moins prononcé, laissant ou non apparaître en périphérie l'érythème.

Le psoriasis peut prendre un aspect nummulaire (en pièce de monnaie) ou annulaire (en anneau).

b) Le psoriasis en goutte

L'éruption est de début aigu avec une atteinte disséminée faite de petits éléments punctiformes, ressemblant à des lentilles à centre discrètement squameux.

Il est fréquent chez l'enfant ou le jeune adulte. Ce type de psoriasis apparaît volontiers après une affection rhino-pharyngée à germes streptococciques.

c) Le psoriasis pustuleux

Il peut apparaître d'emblée ou sur un psoriasis déjà connu et être déclenché par divers médicaments. Il comporte 2 formes réunies par la présence d'une pustule spongiforme et aseptique.

I.1.2. Localisations du psoriasis (41)

Le psoriasis peut atteindre n'importe quel endroit du tégument ainsi que les muqueuses.

I.1.2.1. Psoriasis vulgaire en plaque

Les plaques peuvent se situer partout sur le corps, mais elles siègent avec prédilection aux faces d'extension : genoux, coudes, région lombo-sacrée. Ces lésions sont souvent remarquablement symétriques. Le visage est rarement atteint.

I.1.2.2 Psoriasis universalis

Il s'agit de vastes plaques confluentes, prenant quasiment l'ensemble de la surface corporelle et aboutissant à une érythrodermie. Les lésions sont très squameuses.

I.1.2.3. Psoriasis du cuir chevelu

Le cuir chevelu est une région de début très fréquente. Il est typiquement fait de plaques squameuses, bien limitées à bords érythémateux. Il est bien souvent formé en tout ou partie de petites aires pelliculaires mal limitées, de nappes érythémateuses un peu grasses débordant le liseré antérieur du cuir chevelu et dans les régions rétroauriculaires.

Ces formes sont trop souvent prises pour de simples pellicules, un pityriasis du cuir chevelu.

I.1.2.4. Psoriasis du visage

Il est surtout médio-facial, mal limité. Il est souvent très difficile à différencier d'une dermite séborrhéique.

I.1.2.5. Psoriasis des plis

Le psoriasis peut être parfois isolé au niveau des plis et il est alors appelé psoriasis inverse.

Il forme des nappes érythémateuses, rouge vif, bien limitées, bilatérales et symétriques. Elles atteignent surtout les plis inguinaux, interfessiers, mais aussi axillaires, interdigitaux et sous-mammaires.

I.1.2.6. Psoriasis palmoplantaire

Cette localisation bilatérale symétrique sur les paumes et les plantes peut prendre plusieurs aspects :

- classique, squamo-kératosique,
- eczématiforme,
- vésiculo-pustuleux,
- fissuraire.

C'est une forme de psoriasis particulièrement invalidante.

I.1.2.7. Psoriasis unguéal

L'atteinte des ongles est polymorphe :

- ponctuations en dé à coudre pouvant atteindre un ou plusieurs ongles (aspect le mieux connu, mais non spécifique),
- pachyonychie résultant d'une hyperkératose distale, soulevant le bord de l'ongle qui se décolle et prend une couleur jaune.

I.1.2.8. Psoriasis des muqueuses

Il réalise des plaques roses lisses, bien limitées, au niveau des muqueuses génitales.

Au niveau de la muqueuse buccale, le psoriasis atteint surtout la langue. Cette localisation est beaucoup plus rare que l'atteinte des muqueuses génitales.

I.1.2.9. Rhumatisme psoriasique

C'est un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées, associé en général à un psoriasis cutané. Les atteintes périphériques et axiales sont souvent associées.

I.1.3 Traitement du psoriasis par les dermocorticoïdes (37 – 38)

Les traitements locaux sont surtout utilisés dans les formes localisées, les traitements généraux étant réservés aux psoriasis étendus.

Les dermocorticoïdes ont des actions anti-inflammatoire et cytostatique utiles lorsque le décapage a été réalisé. Leurs mécanismes d'action entraînent une inhibition de la synthèse de l'ADN des kératinocytes, ce qui limite l'hyperkératose typique de cette maladie, mais aussi la prolifération des fibroblastes et des lymphocytes T.

Le schéma thérapeutique classique fait appel, dans un premier temps, aux kératolytiques (pour décaper les lésions) et ensuite à l'application de dermocorticoïdes et de réducteurs (goudrons et dérivés de l'anthraline) pour traiter l'inflammation sous-jacente. Ce schéma a été bouleversé par l'introduction de dérivés de la vitamine D (calcipotriol, (Daivonex®), tacalcitol (Apsor®), calcitriol (Silkis®)) et par la disparition quasi complète des réducteurs de la pharmacopée.

Les dermocorticoïdes efficaces sont ceux de classe I et II.

Leur action est renforcée par l'occlusion nocturne sous plastique, particulièrement utile au niveau du cuir chevelu où elle est le meilleur traitement, ainsi qu'au niveau des paumes et des plantes. Elle est également le traitement de choix au niveau des plis où on se méfierait des vergetures, précoces chez les adolescents.

Au niveau du visage, on peut utiliser les dermocorticoïdes de classe II et III.

Sur le reste du corps, les dermocorticoïdes ne sont admissibles que pour le psoriasis très localisé en traitement d'attaque, pendant de courtes périodes, pour éviter la tachyphylaxie et les effets secondaires locaux ou généraux. En cas d'application prolongée, on a un traitement inefficace, déclenchant chez le patient une utilisation de plus en plus importante. Il est indispensable de contrôler le nombre de tubes utilisés.

Les dermocorticoïdes sont surtout utilisés en pommades puisqu'il s'agit le plus souvent de lésions sèches, les crèmes étant réservées aux plis et les lotions ou gels au cuir chevelu.

I.2. Dermatite atopique

La dermatite atopique ou eczéma constitutionnel ou atopique est une affection inflammatoire prurigineuse chronique fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune, qui est sous la dépendance de facteurs héréditaires, mais dont l'augmentation de prévalence au cours des dernières décennies s'explique par l'influence de facteurs environnementaux.

La dermatite atopique est très fréquente, atteignant 2 à 3 % des enfants.

I.2.1. Physiopathologie (38 – 42)

L'atopie est une prédisposition héréditaire du système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilité médiées par les immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis d'antigènes communs dans l'alimentation et l'environnement extérieur ou domestique.

L'atopie est l'association de dermatite, asthme et rhinite spasmodique, à caractères cliniques particuliers et familiaux.

Les organes atteints par la maladie atopique (peau, muqueuses ORL, bronches) peuvent être le siège de poussées inflammatoires s'ils sont exposés à des allergènes auxquels le patient est sensibilisé, mais également s'ils sont simplement exposés à des irritants.

Le déclenchement de poussées de dermatite atopique est multifactoriel par irritation cutanée mécanique, par surinfection ou par le stress. Il ne sous-entend donc pas obligatoirement l'existence d'une allergie sous-jacente.

I.2.2. Signes cliniques (3 – 38)

I.2.2.1 Critères majeurs

a) Le prurit

Il est constant lors des poussées, souvent marqué et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois.

Il est responsable des lésions de grattage, de l'impétignisation et des placards de lichénification.

Il augmente dans toutes les situations qui entraînent une sécheresse de la peau ou une sudation excessive (bain chaud, sueur lors de l'effort...).

b) Les lésions d'eczéma

Ce sont des placards souvent mal limités, érythémateux, classiquement vésiculeux, mais les vésicules sont rarement visibles, rompues par le grattage. Les lésions sont le plus souvent excoriées par le grattage. Elles sont parfois suintantes, très souvent impétiginisées, croûteuses, voire lichénifiées.

c) La topographie des lésions

Elle est caractéristique.

Chez le nourrisson, la dermatose prédomine au niveau du visage (joues), des faces d'extension des membres, du cuir chevelu et du siège.

La localisation se modifie vers l'âge de 2 ans, les lésions prédominant alors sur les plis de flexion (creux poplité, plis des coudes), sur les mains et dans la région péri-orale.

I.2.2.2. Autres critères (dits mineurs)

D'autres critères mineurs peuvent être retrouvés :

a) Le terrain atopique familial

b) Les signes d'atopie

à type de troubles de la kératinisation comme la xérose, c'est-à-dire la peau sèche.

c) Une positivité cutanée immédiate à certains allergènes

d) Une augmentation des IgE sériques totales

I.2.3 Traitement de la dermatite atopique par les dermocorticoïdes (9 – 38)

La prise en charge de l'enfant atopique, qui est souvent en même temps la prise en charge de la relation parents-enfant, nécessite une écoute patiente et attentive. Il faut éviter de centrer l'attention familiale sur un statut de malade.

La dermatite atopique doit être traitée par corticothérapie locale toujours très efficace. Les fautes d'utilisation et l'arrêt brusque qui entraîne constamment un rebond sont les causes fréquentes d'échec.

Le traitement d'attaque utilise un dermocorticoïde de classe II ou III en applications biquotidiennes jusqu'à disparition des lésions et du prurit.

Cette corticothérapie locale est ensuite diminuée par l'utilisation de produits faiblement dosés (hydrocortisone) et par espacement progressif des applications.

On obtient ainsi en quelques semaines un état de guérison apparent sous traitement d'entretien hebdomadaire ou bihebdomadaire.

De nouvelles poussées peuvent survenir et elles seront alors reprises de la même façon.

Les traitements hydratants sont indispensables en relais de la corticothérapie locale.

I.3. Eczéma de contact

I.3.1. Physiopathologie (20 – 42)

L'eczéma de contact est une réaction immunoallergique à un antigène formé par la combinaison à une protéine cutanée d'un groupe chimique simple dénommé haptène : chrome, nickel, formol... Il n'est observé que chez un petit nombre de personnes exposées.

D'un point de vue immunopathologique, on dénombre deux phases distinctes dans l'eczéma de contact allergique.

La phase de sensibilisation ou d'induction se déroule au niveau de la peau, en 5 à 7 jours. Après application sur la peau d'un antigène incomplet (haptène), il y a formation dans l'épiderme d'un antigène complet (allergène) grâce notamment aux cellules de Langerhans.

La phase de révélation se manifeste 24 à 48 heures après la réintroduction de l'haptène. La réaction immunitaire est déclenchée après présentation de l'antigène par les cellules de Langerhans et les macrophages dermiques aux lymphocytes T sensibilisés lors de la première phase.

D'un point de vue épidémiologique, il existe une prédisposition génétique au développement de l'eczéma de contact allergique.

I.3.2. Signes cliniques (3 – 20 – 38)

Les lésions sont très prurigineuses.

Elles réalisent des placards érythémateux à contour émiétés.

L'eczéma aigu évolue en 4 phases successives, souvent intriquées :

- phase érythémateuse : placard érythémateux,
- phase vésiculeuse : vésicules remplies d'un liquide clair, confluant parfois en bulles,
- phase suintante : rupture des vésicules, spontanément, ou après grattage,
- phase croûteuse ou desquamative suivie d'une guérison sans cicatrice.

L'eczéma se développe au niveau des zones en contact direct avec l'allergène et s'étend un peu au-delà du territoire strict d'application de cet allergène.

Certains eczémas de contact ont une localisation aberrante ; c'est le cas des allergies de contact au vernis à ongles qui se localisent au niveau des paupières.

L'allergène responsable d'eczéma de contact du visage peut être contenu dans des topiques médicamenteux ou cosmétiques ou être véhiculé par voie aérienne : on parle d'eczéma de contact allergique aéroporté. Le visage est également un siège privilégié d'eczéma de contact photo-allergique, qui apparaît sous l'action conjointe d'un allergène et de radiations solaires.

I.3.3. Principaux allergènes responsables (3)

- chrome : ciments, peintures, cuirs tannés, eau de javel,
- cobalt : objets métalliques (impureté associée avec le nickel),
- nickel : objets métalliques divers, dont la sensibilisation est favorisée par le frottement ou la sueur. C'est un allergène essentiellement féminin (rôle des bijoux de fantaisie),
- paraphénylène diamine (PPD) : teintures capillaires et dérivés,
- formaldéhyde : milieu médical, vêtements, cosmétiques, peintures,
- baume du Pérou : allergène végétal,
- Carba-Mix, Thiuram-Mix : composants du caoutchouc,
- colophane : sparadraps, caoutchouc, vernis, colles Néoprène,
- résine époxy,
- lanoline : excipient de nombreux topiques,
- néomycine : antibiotique local,
- parfums,
- parabens : conservateurs,
- benzocaïne : anesthésique local,
- quinolone : antiseptique local.

I.3.4. Traitement de l'eczéma de contact par les dermocorticoïdes (38)

L'éradication de l'allergène et la corticothérapie locale entraînent rapidement la guérison de l'eczéma de contact. L'éradication de l'allergène peut être difficile si celui-ci est

très répandu et, *a fortiori*, s'il n'a pu être identifié. Il s'agit cependant du seul traitement efficace à long terme.

La corticothérapie locale reste le traitement de choix, mais elle reste symptomatique tant que l'allergène n'a pas été reconnu.

Le médecin pourra prescrire un dermocorticoïde de classe II sous forme de crème à appliquer matin et soir sur les lésions suintantes ou prurigineuses, pendant 8 jours. Le dermocorticoïde entraîne rapidement la disparition du prurit.

I.4 Autres eczémas

I.4.1. Dysidrose

I.4.1.1. Définition (20 – 38)

C'est une affection vésiculeuse palmaire ou palmo-plantaire sans érythème, particulière par le caractère profond des vésicules enchâssées dans l'épiderme et dites « en grain de sagou (cuits) ».

Elle est surtout fréquente chez l'adulte jeune.

Le début est souvent brutal, marqué par l'apparition de vésicules sur les faces latérales des doigts avec parfois coalescence des vésicules en vastes bulles.

Le prurit peut être intense. Il est parfois absent.

La surinfection bactérienne est fréquente.

L'évolution est imprévisible, souvent récidivante, en particulier en périodes chaudes et humides.

I.4.1.2. Traitement de la dysidrose par les dermocorticoïdes (38)

La corticothérapie locale a une visée anti-inflammatoire. Elle est instaurée le soir, sous pansement non occlusif. Les crèmes sont préférées aux onguents.

Lors de la phase aiguë, les corticoïdes d'activité très forte (classe I) comme le propionate de clobétasol ou le dipropionate de bétaméthasone sont recommandés. A la phase régressive, érythosquameuse, les corticoïdes d'activité modérée (classe III) prennent le relais, en crème ou en onguent selon la rugosité du tégument.

I.4.2. Eczéma nummulaire

I.4.2.1. Définition (3)

L'eczéma nummulaire est caractérisé par des plaques arrondies, bien limitées, dites « en pièces de monnaie ». Ces lésions légèrement surélevées sont recouvertes de vésicules et de papulo-vésicules, souvent squameuses au centre.

Les plaques eczémateuses siègent préférentiellement sur les faces d'extension des membres, le dos des mains et des pieds et plus rarement sur le thorax.

Le prurit est généralement présent. Il peut entraîner du grattage et une lichénification secondaire.

I.4.2.2. Traitement par les dermocorticoïdes (3 – 38)

Le traitement de l'eczéma nummulaire est essentiellement local et il suit les règles du traitement de l'eczéma en général. On fait appel à des corticostéroïdes puissants, plus rarement très puissants.

I.4.3. Eczéma lichénifié (3 – 38)

Il représente une complication de la chronicité d'un eczéma atopique, ou d'un eczéma de contact.

Le prurit entraîne un épaissement de la peau qui perd sa souplesse. La surface cutanée est parsemée de sillons isolant des pseusopapules quadrangulaires.

Le traitement est celui de la cause, avec une corticothérapie locale de niveau I initialement.

I.5. Lichens : lichen plan et lichen scléro-atrophique

Les lichens sont des éruptions prurigineuses de la peau et/ou des muqueuses. On ne développera dans ce paragraphe que les lichens accessibles à la corticothérapie.

I.5.1. Lichen plan

I.5.1.1. Définition (20 – 38)

Le lichen plan est une affection cutanéomuqueuse bénigne, fréquente de l'adulte, d'étiologie inconnue.

C'est une maladie qui se traduit par une éruption aiguë de papules prurigineuses. Chaque lésion est une papule à toit plat, brillante, grossièrement polygonale et souvent d'un rouge pourpré caractéristique.

Le lichen plan siège avec prédilection aux poignets, aux épaules et à la région lombaire, mais il peut se situer ailleurs. A la surface des papules, il existe souvent un fin réseau de pointillés et de striations appelées « stries de Wickham ».

Le lichen plan touche aussi classiquement la muqueuse buccale. Le plus souvent, il s'agit d'un réseau réticulé ressemblant à de la dentelle, à la face interne des joues, mais une atteinte identique peut se voir au niveau des lèvres et des gencives. Il peut aussi s'y associer des lésions génitales.

I.5.1.2. Traitement du lichen plan par les dermocorticoïdes (38)

La corticothérapie topique est bien adaptée aux formes cutanées et muqueuses localisées.

L'abstention thérapeutique peut être proposée si le lichen plan est d'extension très limitée et peu prurigineux, ce qui est assez exceptionnel.

Une corticothérapie locale par des dermocorticoïdes de classe II ou III est justifiée lorsque le lichen plan occupe moins de 10 % de la surface corporelle, et à condition de ne pas prolonger cette thérapeutique plus de 2 à 3 semaines.

I.5.2. Lichen scléro-atrophique

I.5.2.1. Définition (12 – 20)

Le lichen scléro-atrophique correspond à un processus inflammatoire qui atrophie l'épiderme et aboutit à la formation d'une bande de hyalinisation oedémateuse du tissu conjonctif sous-épidermique. La maladie atteint surtout les muqueuses génitales.

C'est une dermatose peu fréquente dont les lésions caractéristiques sont des papules planes, ivoirines, confluant parfois en plaques.

Les sites de prédilection sont la région ano-génitale, la portion supérieure du tronc, les aisselles et les poignets. Les atteintes cutanées posent essentiellement un problème esthétique.

I.5.2.2. Traitement du lichen scléro-atrophique par les dermocorticoïdes (38)

Le traitement fait appel à la corticothérapie avec laquelle les effets bénéfiques apparaissent rapidement. On utilise les dermocorticoïdes de class I en application matin et soir pendant 1 à 2 mois, puis progressivement espacées sur quelques mois.

I.6. Une nouvelle indication : les dermatoses bulleuses

Dans ces maladies bulleuses inflammatoires, le clivage dermo-épidermique s'accompagne constamment de dépôts linéaires d'immunoglobulines et de complément et inconstamment d'anticorps circulants dirigés contre certains constituants de la jonction dermo-épidermique.

I.6.1. Pemphigoïde bulleuse (20 - 42)

Cette maladie inflammatoire du sujet âgé est la plus fréquente et la plus sévère des dermatoses bulleuses.

L'éruption est parfois précédée pendant plusieurs mois d'un prurit isolé ou associé à des lésions non spécifiques.

Le début est cutané, souvent rapide, régional ou diffus avec prurit, brûlures, plaques urticariennes, eczématiformes, œdème puis bulles.

Les bulles sont claires, de taille variable, souvent larges, tendues, s'accompagnant de placards érythémateux, inflammatoires, prurigineux ou douloureux. Les bulles peu fragiles se dessèchent en croûtes, confluent, mais n'ont pas d'extension centrifuge.

L'atteinte muqueuse est rare.

L'évolution est faite de poussées, parfois éruptives, aboutissant à une affection diffuse, sévère chez la personne âgée par l'adynamie, les pertes électrolytiques et la surinfection.

Le traitement de la pemphigoïde bulleuse est dominé par la corticothérapie générale, mais la corticothérapie locale (classe I ou II) à doses fortes paraît une alternative intéressante.

I.6.2. Pemphigus (20 – 42)

Le début est progressif, localisé, le plus souvent buccal avec des érosions, des ulcérations persistantes, croissantes, trop souvent étiquetées stomites et des aphtes.

Les bulles cutanées, en général plus tardives, sont non inflammatoires, en peau saine, fragiles, se rompant pour former des érosions à extension centrifuge. Il y a constitution de larges placards suintants, croûteux, à bords décollés, parfois végétant dans les plis. Les lésions buccales, pharyngées ou laryngées sont pénibles, empêchant l'alimentation.

Le traitement du pemphigus est la corticothérapie générale et les immunosuppresseurs peuvent être utiles. La corticothérapie locale (classe I) peut être une alternative pour les formes peu étendues.

I.7. Autres indications

I.7.1. Lupus érythémateux chronique ou cutané (LEC) (12 – 20 – 38)

Le LEC, anciennement appelé discoïde, reste purement cutané, contrairement au lupus érythémateux aigu ou systémique dont la gravité tient aux atteintes viscérales et vasculaires multiples.

Le LEC est une maladie autoimmune dans laquelle interviennent des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

Les lésions traduisent l'agression de la jonction dermo-épidermique et de la couche basale de l'épiderme par le processus auto-immun.

L'éruption est faite d'une ou plusieurs plaques, bien limitées, non prurigineuses, siégeant typiquement sur le visage et le cuir chevelu. L'érythème est constant. Les plaques sont infiltrées, surtout sur les bords plus saillants, squameuses ou hyperkératosiques, avec une squame adhérente ponctuée de bouchons cornés. Enfin, les plaques tendent à s'atrophier en leur centre qui se déprime.

Le pronostic est le plus souvent dominé par l'évolution des lésions cutanées. Les lésions purement érythémateuses peuvent disparaître spontanément. Des poussées d'aggravation peuvent être déclenchées par le soleil ou par un médicament photosensibilisant.

Pour le traitement, la protection solaire s'impose avant tout (crème et écrans de haute protection solaire).

Les corticoïdes topiques de niveau I permettent de ne pas recourir aux injections intralésionnelles de corticoïdes. Les crèmes corticoïdes puissantes (fluorées) améliorent les lésions érythémateuses superficielles. Elles doivent être utilisées de façon discontinue en raison du risque d'atrophie.

Les dermocorticoïdes sont souvent associés aux antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine).

I.7.2. Granulome annulaire (38 – 42)

Le granulome annulaire est une dermatose bénigne, commune, de cause inconnue. Il est fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune.

Il est constitué de grosses papules fermes, bien délimitées, intradermiques, recouvertes d'un épiderme lisse, de couleur normale ou rosée, peu inflammatoire, groupées en anneaux qui s'élargissent de façon centrifuge.

Ces lésions siègent habituellement sur les faces dorsales et latérales des doigts, sur le dos des mains et des pieds, sur les saillies articulaires des membres, sur les oreilles et dans la nuque.

Il n'y a ni douleur, ni prurit.

On peut hâter la résolution des lésions par la corticothérapie locale, éventuellement sous occlusion.

I.7.3. Cicatrices hypertrophiques – Chéloïdes (20 – 38 – 42)

La synthèse du collagène est un évènement obligatoire de la cicatrisation après blessure ; son augmentation et sa persistance entraînent des cicatrices en relief. Les cicatrices en relief sont toujours secondaires à un traumatisme soit évident (intervention chirurgicale, brûlure) soit minime (folliculite, acné).

Typiquement, une cicatrice s'épaissit 2 à 3 semaines après l'intervention. Elle devient rouge ou rose, douloureuse ou prurigineuse. Puis l'évolution est variable.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une cicatrice hypertrophique qui peut durer plusieurs mois, puis qui s'atténue lentement.

Dans quelques cas, c'est la véritable chéloïde qui s'élargit, dépasse les limites de l'agression cutanée et devient ferme, dure. La surface est irrégulière. Elle est définitive.

La corticothérapie locale est essentielle. Elle agit en augmentant la dégradation du collagène ; elle diminuerait le nombre de fibroblastes sans réduire leur capacité de synthèse.

Les topiques locaux en massage atténuent le prurit et la douleur, mais ils sont inefficaces sur les chéloïdes elles-mêmes pour lesquelles on pourra utiliser les corticoïdes injectables en intralésionnel.

Une cicatrice hypertrophique peut être atténuée par un dermocorticoïde de classe I ou II en massage, en évitant les atrophies péri-lésionnelles.

I.7.4. Prurit du mycosis fungoïde (42)

Le mycosis fungoïde est un lymphome cutané épidermotrope à cellules T, touchant surtout des sujets entre 40 et 60 ans, plutôt de sexe masculin.

Il est caractérisé par une évolution très lente (années ou décennies) et les manifestations cutanées résument longtemps la maladie. Il s'agit initialement de plaques maculeuses de plusieurs centimètres, érythrosquameuses, de topographie ubiquitaire, mais qui prédominent souvent au tronc et à la racine des membres. Ultérieurement, ces macules s'infiltrèrent pour former des plaques figurées prurigineuses. En fin d'évolution, de véritables tumeurs peuvent se développer.

Au stade de tout début de la maladie, si le patient ne présente qu'un très petit nombre de plaques érythématosquameuses, prurigineuses, la corticothérapie locale peut être utilisée, mais il faut savoir que la réponse n'est en général que de très courte durée.

I.7.5. Prurigo parasitaire : réactions aux piqûres et morsures d'insectes (20 - 36 - 42)

Le prurigo parasitaire est dû à la persistance anormalement prolongée d'une hypersensibilité aux piqûres d'insectes. Il se voit chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte.

Les prurigos réalisent des papules rosées urticariennes (*prurigo simplex*) ou des papules surmontées d'une grosse vésicule enchâssée (*prurigo strophulu*), voire des bulles.

La distribution des lésions varie selon l'agent responsable.

Moustiques et mouches attaquent le visage, le cou et les parties découvertes.

Les puces vont surtout sur les jambes et les parties couvertes avec groupement aux zones de striction.

Les punaises se concentrent aux zones d'appui au lit sans rythme saisonnier.

Les aoûtats sont responsables, l'été, de nombreuses micro-papules prurigineuses prédominant dans les plis et surtout les zones de striction vestimentaire.

Ces insectes hématophages sont responsables de morsures lors de leur activité de nutrition. C'est la pièce buccale qui provoque des signes locaux en rapport avec l'effraction cutanée et l'inoculation de salive. Cette salive est composée de substances à propriété anticoagulante, d'histamine et d'autres substances vasoactives.

Les hyménoptères (guêpes, abeilles, frelons) injectent par piqûre leur venin. La composition de ce venin détermine une réaction papulo-oedémateuse douloureuse et prurigineuse, et explique les effets toxiques observés en cas de piqûres multiples. Il s'agit essentiellement de substances vasoactives (histamine, sérotonine, acétylcholine, noradrénaline), de protéines et de peptides toxiques et d'enzymes.

D'une façon générale, toute piqûre ou morsure d'insectes conduit à l'extraction immédiate du dard ou des pièces buccales, suivie de l'application d'un antiseptique local.

En cas de réaction locale forte, on traite le prurit par un dermocorticoïde de niveau II, auquel on peut associer un antihistaminique H1 per os.

I.7.6. Erythème actinique ou coup de soleil (20 – 36 - 42)

L'érythème actinique ou coup de soleil, est une rougeur plus ou moins marquée des téguments, associée ou non à des bulles, selon l'intensité de l'exposition et l'efficacité de la photoprotection naturelle de l'individu. Il survient à la suite d'une exposition solaire trop prolongée.

L'érythème s'accompagne d'une vasodilatation, par action directe des UVB sur les vaisseaux dermiques, et de nécrose des kératinocytes avec libération de médiateurs de l'inflammation, en particulier de prostaglandines.

Le traitement du coup de soleil est fonction de l'importance des signes observés.

Dans les formes simples, le traitement est avant tout local ; les laits corporels à base de calamine sont en général suffisants.

On peut adjoindre un dermocorticoïde de classe III pendant 3 à 4 jours sous forme de crème, dont l'efficacité est bien supérieure à tous les topiques traditionnels.

En cas d'érythème plus sévère, vif, oedémateux et douloureux, on adjoint au traitement local un anti-inflammatoire non stéroïdien (indométacine) per os.

Si le coup de soleil est accompagné de phlyctènes et de signes généraux (fièvre), une hospitalisation s'impose.

Les mesures préventives restent la meilleure arme contre les coups de soleil, avec une photoprotection adaptée en fonction du phototype et de l'importance de l'exposition solaire.

II) EFFETS INDESIRABLES (11)

Les effets indésirables des dermocorticoïdes doivent être connus avant toute prescription d'une corticothérapie locale, en particulier si elle est prolongée.

Ils apparaissent d'autant plus vite et sont d'autant plus marqués que le corticoïde est puissant, surtout en cas d'utilisation prolongée et/ou sous occlusion. A niveau d'activité identique, les dérivés halogénés ne sont pas responsables d'une majoration du risque d'effets secondaires par rapport aux dérivés non halogénés.

Ils sont essentiellement locaux, avec risque d'allergie de contact, voire de dépendance au corticoïde, mais ils peuvent aussi, à cause du passage systémique, être généraux.

II.1. Effets indésirables locaux (9)

La corticothérapie locale permet de transformer l'évolution de nombreuses dermatoses. Elle n'est cependant pas sans inconvénient : en effet, les dermocorticoïdes provoquent ou aggravent certaines conditions cutanées.

Ces effets indésirables locaux ne sont que la conséquence de leur action cellulaire et tissulaire.

Ils sont souvent liés à un traitement local excessif : c'est souligner l'intérêt de ne traiter que les lésions elles-mêmes, en diminuant la surface traitée en fonction de l'amélioration cutanée. Il est souhaitable d'utiliser le dermocorticoïde de force la plus faible possible en fonction de l'importance des lésions cliniques et de ne pas traiter la peau normale péri-lésionnelle.

a) Réaction locale immédiate (2)

Elle consiste en des sensations de brûlure, de démangeaisons, d'irritation ou de sécheresse. Elle traduit une irritation en rapport avec la dermatose et la nature de l'excipient. Elle est transitoire.

b) Atrophie cutanée (2 – 17 - 18 – 19)

C'est une complication assez fréquente dont le degré dépend de la durée du traitement, du dermocorticoïde utilisé et des modalités d'application.

Elle est secondaire à l'action des corticoïdes sur les kératinocytes.

Certaines zones paraissent particulièrement sensibles : visage, cou, dos des mains, périnée.

Au début, cette atrophie est invisible à l'œil nu et rapidement réversible. Après plusieurs mois ou années, elle se manifeste cliniquement. La peau s'amincit considérablement et elle devient fine comme du papier à cigarettes, fragile, se déchirant à la moindre friction et transparente (laissant voir le tissu veineux sous-jacent avec apparition de télangiectasies).

Au niveau dermique, l'atrophie correspond à une fonte du collagène par inhibition de sa synthèse et augmentation de son catabolisme et à une fonte des fibres élastiques. Elle se manifeste par un purpura en taches ecchymotiques (purpura de Bateman). En effet, l'altération du tissu conjonctif, notamment au niveau des parois vasculaires, est responsable de la rupture des petits vaisseaux.

Par ailleurs, le réseau capillaire sous-jacent est anormalement visible par transparence, avec apparition de télangiectasies.

Enfin, il se produit des dépôts de pigments dérivés de l'hémoglobine sous forme étoilée. Cette pigmentation contraste avec la blancheur des pseudo-cicatrices ivoirines : on parle de cicatrices stellaires.

Cette atrophie peut être lentement réversible. Elle est irréversible sous certains aspects, comme les cicatrices stellaires.

c) Retard de cicatrisation (17 - 35)

Les dermocorticoïdes retardent la cicatrisation et ralentissent la réparation dermique et épidermique.

Ils agissent sur les différentes phases de la réparation épidermique :

- diminution de la migration, de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes, ayant pour conséquence le ralentissement de la réparation épidermique,
- lente évolution de la réparation dermique par action multiple des dermocorticoïdes sur la substance fondamentale, les fibroblastes, les fibres élastiques du derme papillaire et la biosynthèse du collagène.

Ces altérations sont réversibles à l'arrêt du traitement topique.

d) Vergetures (17)

Elles sont dues à une altération irréversible du réseau élastique cutané. Elles correspondent à une rupture localisée du derme.

Elles apparaissent au niveau de la zone d'application des dermocorticoïdes et elles prédominent au niveau des plis de flexion, de la racine des membres et du tronc.

Elles surviennent surtout chez les adolescents ou au cours de traitements prolongés.

Elles sont d'abord rosées ou pourpres, puis pâlisent spontanément.

e) Troubles pigmentaires (17 – 28)

Ils résultent de l'action des dermocorticoïdes sur les mélanocytes.

Il s'agit essentiellement d'hypomélanose circonscrite au niveau de l'application des dermocorticoïdes puissants, sous occlusion ou après injection sous-cutanée.

L'hypomélanose est inconstamment réversible en quelques mois. Elle s'observe plus volontiers sur des sujets à peau colorée.

Quelques cas d'hypermélanose ont été rapportés.

f) Hypertrichose (17 – 28)

Elle peut être observée au niveau de la zone d'application du dermocorticoïde. Elle siège préférentiellement au niveau du visage et des jambes et elle est réversible à l'arrêt du traitement.

g) Vasodilatation permanente (9 - 15 – 17 - 28)

Alors que l'application des dermocorticoïdes s'accompagne d'une vasodilatation initiale, les effets secondaires à long terme sont une vasodilatation permanente, des télangiectasies et une fragilité capillaire avec purpura.

Cependant, ces effets surviennent principalement sur le visage et après la puberté.

→ la dermatite péri-orale

C'est une éruption persistante de petites papules et de papulopustules à localisation buccale sur fond érythémateux.

Elle est souvent considérée comme une forme localisée d'acné rosacée déclenchée par une corticothérapie locale puissante sur un terrain séborrhéique. Elle nécessite un sevrage progressif des dermocorticoïdes sous traitement général par cyclines.

→ la rosacée

Il s'agit en fait de l'aggravation d'une rosacée préexistante que l'on a essayé de traiter par corticoïdes topiques. Après une phase d'amélioration, il y a une aggravation notable ; le sevrage des corticoïdes demande après beaucoup de temps.

h) Acné induite (46)

L'acné du visage survient à la puberté.

Il est classique de rapprocher l'acné induite par les corticoïdes de celle induite par un hypercorticisme systémique. Par ailleurs, les acnés vulgaires du visage ou du dos peuvent être aggravées par les dermocorticoïdes. Après une amélioration initiale rapide, l'acné rosacée est aggravée par les dermocorticoïdes.

i) Surinfection (2 – 17)

La surinfection des liaisons cutanées ou muqueuses traitées par des dermocorticoïdes est d'autant plus fréquente que la dermatose initiale favorise le développement de certains micro-organismes.

Ainsi, chez l'atopique, l'impétiginisation de l'eczéma, la survenue de nombreux molluscum contagiosum et le gravissime « eczéma herpeticum » (pustulose varioliforme par surinfection herpétique) sont favorisés par les dermocorticoïdes.

De manière plus générale, une dermatose traitée par corticothérapie locale peut se compliquer de folliculite staphylococcique, de candidose, de dermatophytie ou d'intertrigo à germes banals. Ceci justifie l'utilisation d'antiseptiques avant l'application des corticoïdes.

L'aggravation d'une dermatose infectieuse ou la modification de son aspect clinique est tout à fait différente et relève d'une erreur thérapeutique. Il faut ainsi souligner le danger des dermocorticoïdes dans l'herpès oculaire et signaler la modification de l'aspect d'une dermatophytie sous corticothérapie locale et la transformation d'une gale banale, qui peut devenir profuse, voire se transformer en gale croûteuse, dite gale norvégienne.

j) Granulome glutéal infantile (17 – 28)

Il est rare et de pathogénie discutée. L'application de dermocorticoïdes sur une dermite du siège préexistante a été incriminée dans la genèse de cette éruption. Celle-ci se traduit par des nodules fermes, bruns ou violacés, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, répartis sur les fesses et la racine des cuisses. L'arrêt de la corticothérapie locale permet la guérison en quelques mois.

k) Effets secondaires ophtalmologiques (17 – 28)

Ils doivent inciter à la prudence lors des corticothérapies des paupières.

L'application d'un dermocorticoïde sur les paupières peut s'accompagner d'une imprégnation conjonctivale avec accumulation du médicament à ce niveau, la peau étant particulièrement perméable.

Les complications palpébrales sont l'atrophie cutanée et les télangiectasies. Les infections conjonctivales sont aggravées (herpès, candida, bactéries).

Les complications purement oculaires sont l'hypertension intraoculaire (glaucome), la cataracte sous-capsulaire postérieure et les uvéites.

l) Phénomène de rebond (17 – 28)

Il est caractérisé par une aggravation à l'arrêt brutal de la corticothérapie. Il intervient surtout lorsque la cause initiale de la dermatose n'est pas contrôlée. Il souligne l'importance d'un sevrage progressif.

II.2. L'allergie de contact aux dermocorticoïdes

Les premiers cas d'allergie de contact aux dermocorticoïdes topiques sont rapportés dès 1959 et intéressent surtout l'hydrocortisone. Depuis, de nombreux cas d'eczémas de contact ont été rapportés et concernent l'ensemble des composés, même si certains dérivés apparaissent plus souvent en cause.

a) Diagnostic (5 – 30 – 43)

Le diagnostic clinique est difficile ; en effet, les lésions sont souvent intriquées et chroniques. L'absence d'amélioration ou l'exacerbation d'une dermatose traitée par un dermocorticoïde fait évoquer diverses causes.

A côté de l'erreur diagnostique, d'une activité insuffisante du médicament choisi, d'un sous-dosage, d'un eczéma de contact à un médicament appliqué (antibiotiques locaux tels que la néomycine, antifongiques), une allergie au dermocorticoïde ou aux excipients (vaseline, lanoline, parabens...) est à envisager.

Le diagnostic clinique d'une dermatite allergique de contact à un dermocorticoïde est difficile à poser. En effet, les symptômes sont rarement très intenses ; les propriétés anti-inflammatoires du corticoïde masquant la réaction allergique. De plus, ils passent souvent inaperçus, mêlés aux symptômes de l'atteinte cutanée qui a motivé l'usage du dermocorticoïde.

Une manifestation allergique à un dermocorticoïde peut néanmoins se manifester sous forme d'un eczéma aigu ou d'un œdème aigu local. Les zones les plus touchées sont les jambes, les mains et le visage.

b) Fréquence (5)

L'estimation de la fréquence de l'eczéma de contact aux dermocorticoïdes est très variable selon les séries et selon les pays, mais elle peut être globalement estimée à près de 3-

4% de l'ensemble des eczémas. Il n'y a pas d'étude portant sur la prévalence de cette allergie dans la population générale.

c) Quelques situations à risque particulier (5)

Les patients les plus exposés à ce risque sont ceux qui souffrent d'un eczéma atopique, d'une dermatite de contact sur les mains, d'une dermatite de stase ou qui ont des ulcères de jambes.

Il s'agit le plus souvent de patients qui utilisent des dermocorticoïdes fréquemment ou pendant de longues périodes, sur une peau déjà inflammatoire.

d) Réactions croisées avec d'autres voies d'administration (5)

Très rarement, il arrive qu'un patient déjà sensibilisé à un dermocorticoïde présente une flambée de la dermatose, un exanthème ou un purpura, après administration du corticoïde par voie générale ou par inhalation.

e) Réaction croisée entre dermocorticoïdes (30)

La compréhension de l'allergie aux dermocorticoïdes, et notamment des allergies croisées, est aidée par les travaux de Coopman et Goossens qui, dès 1989, classent les corticoïdes locaux en 4 groupes allergéniques. Ce classement a été confirmé et précisé par la suite, notamment sur le plan chimique : groupe A, groupe B, groupe C, groupe D (D1 et D2).

Les dermocorticoïdes du groupe A sont plus allergisants que ceux du groupe B puis du groupe D, ceux du groupe C donnant rarement des allergies. (EMC)

→ le groupe A

Il concerne les dérivés de type hydrocortisone (pas de substitution en C16, ni de chaîne latérale en C17, possibilité d'une courte chaîne latérale en C21) : hydrocortisone, pivalate de tixocortol, prednisone, prednisolone, méthylprednisolone...

→ le groupe B

Il concerne les dérivés de type acétonide de triamcinolone (substitution en C16 et C17, chaîne latérale en C21) : budésonide, acétonide de triamcinolone, amcinonide, désónide, flucínonide... (le budésonide n'est pas commercialisé en France comme dermocorticoïde, mais utilisé en inhalations dans l'asthme).

→ le groupe C

Il concerne les dérivés de type bétaméthasone (substitution en C16, pas en C17, chaîne latérale en C21) : bétaméthasone, dexaméthasone...

→ le groupe D

Il concerne les dérivés de type butyrate d'hydrocortisone et valérate de bétaméthasone : longue chaîne ester en C17 ou C21, substitution possible en C16.

Ce groupe a été sous-classé :

- D1 (substitution en C16, chaîne ester en C17, possible en C21) : dipropionate de bétaméthasone, bétaméthasone 17-valérate, propionate de clobétasol...
- D2 (esters instables) (pas de substitution méthyl en C16) : prednicarbate, 17 butyrate d'hydrocortisone, acéponate de méthylprednisolone.

Groupe des dermocorticoïdes en terme d'allergies

Activité-Niveau	Dénomination commune	Nom de spécialité	Groupe
Très forte I	Clobétasone propionate	Dermoval®	D1
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	D1
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	D1
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	D1
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	D2
	Fluticasone	Flixovate®	D1
	Désonide	Locatop®	B
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd®	D2
Modérée III	Difluocortolone valérate	Locatop	C
	Bétaméthasone valérate	Celestoderm® relais	D1
	Désonide	Locapred®	B
	Désonide	Tridésonit®	B
Faible IV	Fluocortolone base + caproate	Ultralan®	C
	Hydrocortisone	Hydracort®	A
	Hydrocortisone	Dermaspraid®	A
	Hydrocortisone	démangeaisons	
	Hydrocortisone	Mitocortyl®	A
		démangeaisons	

En conclusion, les allergies aux dermocorticostéroïdes ne sont pas rares ; devant toute dermatose sensible aux stéroïdes qui ne répond pas à la corticothérapie instaurée, on doit envisager la possibilité d'une allergie de contact aux dermocorticoïdes appliqués.

II.3. Dépendance aux corticoïdes (43)

Le mécanisme de persistance ou l'aggravation d'une dermatose traitée par un dermocorticoïde n'est pas seulement allergique.

Une publication a fait la synthèse de près de 200 cas de patients traités par dermocorticoïdes pour une dermatose (souvent associés à des corticoïdes par voie générale), et qui avaient développé, après des applications variant de 1 mois à plusieurs années, des manifestations qualifiées de syndrome du visage rouge, syndrome du scrotum rouge, vulvodynoes, atrophodermies anales, dermatoses chroniques actiniques, eczéma chronique ...

Ces syndromes comportent une aggravation de la dermatose initialement traitée, associée à des sensations de brûlures intenses, à un prurit, à un érythème, à une éruption ou à des oedèmes. Les symptômes ne disparaissent qu'à l'arrêt total des corticoïdes, après des épisodes de flambée, souvent pénibles pour les patients.

Dans ces 200 cas, les tests cutanés étaient négatifs, ce qui a conduit les auteurs de cette publication à préférer le terme de « dépendance aux corticoïdes » plutôt que le terme d'«allergie ».

II.4. Les effets systémiques (17 – 25 - 33 – 35)

Les complications systémiques sont rares et secondaires à une utilisation aberrante : utilisation en grande quantité de plusieurs tubes par jour et sur de larges surfaces de corticoïdes de classe I ou plus rarement de classe II. Le sevrage progressif permet en général de ne pas observer d'accident.

Après pénétration dans les différentes couches de la peau, le corticoïde passe dans la circulation systémique. La quantité de principe actif y parvenant dépend donc des facteurs influençant la pénétration cutanée.

Les effets systémiques sont la conséquence du passage systémique et peuvent être similaires à ceux d'une corticothérapie générale. Ils ont en général une expression uniquement biologique et rarement une traduction clinique.

a) Le syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing apparaît en cas d'hypercorticisme chronique. Il se traduit par de l'obésité localisée à la partie supérieure du corps, de l'acné, de l'hirsutisme, de l'aménorrhée, parfois de l'asthénie et de l'hypertension artérielle.

La survenue d'un syndrome de Cushing est possible, notamment avec le propionate de clobétasol, lors d'applications prolongées sur une grande surface corporelle ou en cas d'insuffisance hépatique.

Chez l'enfant, le surdosage peut entraîner un syndrome cushingoïde, mais aussi un ralentissement de croissance, réversible à l'arrêt du traitement.

b) La freination de l'axe corticotrope

La freination de l'axe corticotrope avec baisse du cortisol plasmatique est presque constante lors de l'application de corticoïdes locaux puissants sur des zones étendues.

Une fois passés dans la circulation générale, les dermocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire et hypothalamique. La sécrétion d'hormones surrénaliennes n'est donc plus stimulée : les glandes surrénales sont mises au repos.

Elle est habituellement réversible en quelques jours à l'arrêt du traitement. Toutefois, lors de traitements prolongés, cette freination peut devenir chronique, pouvant exposer le patient au risque d'insuffisance surrénale aiguë lors du stress.

III) CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications des dermocorticoïdes se déduisent de leurs propriétés et de leurs effets secondaires.

III.1. Dermatoses infectieuses (4 – 35 - 41)

L'application de dermocorticoïdes est contre-indiquée en cas d'infections primitives bactériennes, virales ou fongiques en raison de leur action immunosuppressive qui favoriserait alors la dissémination des agents infectieux.

Le corticostéroïde topique peut avoir un effet clinique favorable apparent parcequ'il diminue l'inflammation ou le prurit de la maladie infectieuse, mais le risque est celui d'une modification de l'éruption ou d'une complication.

En pratique, en cas de doute diagnostique, un prélèvement bactériologique, viral ou mycologique avec mise en culture éventuelle est demandé devant toute suspicion clinique d'infection.

III.2. Lésions d'acné (7)

L'acné est une contre-indication de la dermocorticothérapie qui ne fait que pérenniser l'infection, la thérapeutique étant capable à elle seule de créer une acné.

III.3. Lésions de rosacée (7)

La rosacée est également une contre-indication absolue des dermocorticoïdes. En effet, si cette médication peut améliorer au début la maladie grâce à son action anti-inflammatoire, elle entraîne ensuite une aggravation nette avec accentuation des pustules, de l'érythrose et de la couperose et l'apparition d'une atrophie.

III.4. Lésions d'érythème fessier (7 - 23)

Le traitement par dermocorticoïde de classe IV peut être utile en cas de dermite du siège du nourrisson, pendant une courte période pour supprimer rapidement l'inflammation, lorsque le facteur initial est un eczéma de contact ou une dermite séborrhéique.

Mais les corticoïdes les plus puissants, en particulier les dérivés fluorés, sont contre-indiqués en raison de la pénétration importante dans ces conditions (inflammation, occlusion), en raison du risque d'infection et d'évolution vers un granulome glutéal.

III.5. Hypersensibilité connue à l'un des composants (5 - 25 - 30)

Comme toute autre substance, les dermocorticoïdes sont susceptibles de provoquer une réaction d'hypersensibilité qui entraînera une interdiction d'utilisation de la préparation en cause, mais aussi des autres spécialités contenant le corticoïde responsable de l'allergie.

Les contre-indications des dermocorticoïdes sont principalement liées à leur potentiel pro-infectieux. Ce dernier représente non seulement un risque majeur pour les dermatoses infectées, mais également pour toute lésion cutanée susceptible de favoriser le développement de microorganismes.

IV) MODALITES D'UTILISATION DES DERMOCORTICOIDES

L'indication d'une corticothérapie locale ayant été posée, il faudra choisir le niveau d'activité, la forme galénique et respecter les règles de posologie.

IV.1. Le choix du niveau d'activité (13 - 16 – 43)

Le choix du dermocorticoïde dépend de plusieurs facteurs :

- nature de la dermatose : l'eczéma est sensible à l'hydrocortisone ; le psoriasis nécessite des corticoïdes puissants,
- existence ou non d'une lésion épidermique altérant la barrière cutanée,
- localisation de la dermatose : la couche cornée très épaisse de la paume est imperméable à l'inverse des paupières ou du scrotum,
- âge du patient : la peau craquelée de la personne âgée est très perméable,
- durée prévue de traitement : courte ou prolongée,
- phase du traitement : attaque ou entretien.

Les dermocorticoïdes de classe IV et III doivent être préférés chez l'enfant et le nourrisson, sur le visage et sur les lésions étendues.

En effet, chez l'enfant, les dermocorticoïdes très puissants sont écartés. Il est prudent d'éviter les associations contenant de l'acide salicylique et les lotions alcooliques. L'occlusion est contre-indiquée.

Les dermocorticoïdes de classe I doivent être réservés à des dermatoses corticosensibles peu étendues. Le traitement doit être bref. On peut aussi avoir recours à ces dermocorticoïdes puissants après échec d'un dermocorticoïde de classe II.

IV.2. Le choix de la forme galénique (13 – 16 - 23)

Il est très important. Il dépend de la nature, du siège et de l'extension de la dermatose à traiter, de l'âge du patient, de la qualité cosmétique et des effets propres de l'excipient.

Une crème est adaptée aux lésions aiguës ou subaiguës et suintantes. Elle aura comme inconvénient de dessécher la peau. Elle est bien tolérée sur le plan cosmétique.

Une pommade est réservée aux lésions épaisses, hyperkératosiques, fissurées ou lichénifiées. Elle a un effet occlusif qui favorise la pénétration des corticoïdes. Une pommade est cosmétiquement moins bien supportée car elle est grasse.

Un gel ou une lotion permettent de traiter les zones pileuses, le cuir chevelu, les plis et les muqueuses.

Cas particulier de la préparation magistrale :

La prescription de dermocorticoïdes en préparation magistrale possède de nombreux inconvénients. Elle entraîne des modifications de l'excipient qui risquent d'altérer sa stabilité et de réduire son efficacité.

De plus, une contamination bactérienne est possible. En tout cas, il est toujours préférable d'employer une base spécialement adaptée à la spécialité du dermocorticoïde utilisé.

IV.3. Technique et rythme d'application (10 - 13 – 23 – 37)

Le dermocorticoïde doit être étalé en couche fine avec un léger massage pour le faire pénétrer.

La technique de l'occlusion est de prescription spécialisée, à réserver aux lésions très épaisses, résistantes et de surface limitée, aux atteintes des paumes et des plantes et parfois du cuir chevelu.

Compte tenu de l'effet réservoir et du risque de tachyphylaxie, la posologie rationnelle est d'une application quotidienne, rarement deux applications par jour en cas d'altération de la couche cornée. Une application bi-quotidienne n'apporte en règle pas de bénéfice supplémentaire par rapport à une seule application, mais elle augmente le risque d'effets indésirables.

La durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Dans les dermatoses aiguës, le dermocorticoïde peut être arrêté de façon rapidement progressive, voire brutalement après quelques jours de traitement. Dans les dermatoses chroniques traitées quotidiennement de façon prolongée, l'arrêt doit être progressif en espaçant les applications pour éviter un rebond de la dermatose.

La prescription doit toujours être clairement décrite en mentionnant précisément la décroissance progressive et en indiquant le nombre de tubes à utiliser et la contenance (exemple : 2 tubes de 15 g) pour éviter les surdosages.

La dose de 30 g par semaine en traitement d'entretien d'un dermocorticoïde de classe II ou III est un maximum acceptable pour un adulte.

Chez l'enfant, des auteurs anglais ont proposé une nouvelle unité de mesure, « la phalange », correspondant à la quantité de crème ou de pommade sortie d'un tube de 5 mm de diamètre et déposée sur la dernière phalange d'un index d'adulte. Cette unité (0,5 g), permet de traiter une surface cutanée équivalente à la surface de deux mains d'un adulte posées à plat, doigts rapprochés.

Âge	Nombre de FTV				
	Face et cou	Bras et main	Jambe et pied	Tronc (face antérieure)	Tronc (face postérieure)
3-6 mois	1	1	1 1/2	1	1 1/2
1-2 ans	1 1/2	1 1/2	2	2	3
3-5 ans	1 1/2	2	3	3	3 1/2
6-10 ans	2	2 1/2	4 1/2	3 1/2	5

Correspondance du nombre d'unités phalangette (FTV) en fonction de la surface à traiter et de l'âge. (35)

Le port de gants est conseillé pour la personne réalisant des applications répétées et/ou étendues de dermocorticoïdes puissants.

Parallèlement à l'application de dermocorticoïdes, il faut insister sur la nécessité d'une bonne hydratation de la peau par des agents émoullissants.

Les patients atteints d'une maladie dermatologique corticodépendante et chronique doivent être suivis régulièrement afin de vérifier l'absence d'effets indésirables.

IV.4. Particularités de la prescription chez l'enfant (40)

L'absorption est différente selon qu'il s'agit d'un épiderme normal ou pathologique, en fonction des particularités de la peau de l'enfant et du site d'application du produit. Si l'épaisseur de la peau est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, les épaisseurs de l'épiderme sont identiques, sauf chez le prématuré.

Le vrai danger des traitements topiques chez l'enfant réside dans la disproportion entre une surface cutanée étendue et un poids limité. Ce risque est d'autant plus important que la moindre application recouvre facilement le tiers de la surface corporelle.

L'occlusion est un second phénomène qui augmente la pénétration du corticoïde chez l'enfant : celle-ci augmente de façon considérable, en particulier au niveau du siège.

	<i>Prématuré</i>	<i>Nouveau-né</i>	<i>Adulte</i>
Epaisseur	0,9	1,2	2,1
Epiderme	20 mu	40 mu	50 mu
Couche cornée	4 à 5 couches	15 couches	15 couches

Comparaison de l'épaisseur des couches cutanées chez l'enfant et l'adulte (40)

IV.5. Surveillance du traitement (16 – 19 - 24)

Le prescripteur doit s'efforcer de faire comprendre au patient et à son entourage les principes, les bénéfices et les risques du traitement. S'il s'agit d'une dermatose chronique, il est nécessaire de récapituler les traitements initiaux et leurs résultats.

La quantité utilisée de dermocorticoïde peut varier considérablement d'un patient à l'autre pour une même surface cutanée. Ainsi, est-il important que le nombre de tubes utilisés soit estimé le plus précisément possible. La quantification du nombre de tubes utilisés sur une période donnée est un moyen simple de rechercher soit une sous-consommation, soit une consommation excessive de dermocorticoïdes.

La durée du traitement est évaluée initialement en fonction de la nature et de la sévérité de la dermatose. Il est souhaitable de revoir le patient après le traitement d'attaque, pour choisir et expliquer les modalités de sevrage, qui sera progressif. Plusieurs possibilités existent. La méthode dégressive fait appel à des dermocorticoïdes de niveau d'activité décroissant. La méthode alternée consiste à espacer progressivement les applications jusqu'à l'arrêt définitif.

La surveillance doit être particulièrement rigoureuse dans le traitement des dermatoses chroniques et chez l'enfant. Elle impose de revoir régulièrement le patient et de rechercher les effets secondaires. En pédiatrie, il est recommandé de compter le nombre de tubes utilisés, de surveiller la courbe de croissance et de contrôler les paramètres biologiques si des quantités importantes ont été utilisées.

CONCLUSION

Ni anges, ni démons, les corticoïdes topiques, connus sous le terme dermocorticoïdes, sont les seuls anti-inflammatoires topiques réellement actifs.

Plus d'un demi-siècle après leur introduction sur le marché, les dermocorticoïdes n'ont pas été détrônés par d'autres classes médicamenteuses dans la plupart de leurs indications. Ils représentent des anti-inflammatoires d'usage courant dans la prise en charge d'un grand nombre de dermites non infectieuses.

La recherche dans le domaine des dermocorticoïdes s'oriente vers la synthèse de dérivés possédant une activité anti-inflammatoire équivalente voire supérieure à celle des anciennes molécules mais induisant moins d'effets secondaires qu'eux.

Ainsi, la multiplicité des molécules disponibles a rendu indispensable leur classement selon leur niveau d'activité.

Leur efficacité clinique remarquable est due essentiellement à leur action anti-inflammatoire qui implique différents mécanismes : action sur les molécules de l'inflammation, vasoconstriction, inhibition de la migration leucocytaire et stabilisation lysosomiale. Par ailleurs, les dermocorticoïdes ont un effet anti-mitotique, anti-allergique et immunosuppresseur.

Il y a plus de 50 ans, Sulzberger rapportait l'efficacité de l'hydrocortisone en application locale dans les pathologies cutanées inflammatoires ou prolifératives. Cette découverte allait révolutionner la thérapeutique en dermatologie. Mais l'enthousiasme soulevé par les premiers résultats et l'absence de schéma thérapeutique précis a conduit initialement à une utilisation incontrôlée des dermocorticoïdes, responsables d'effets indésirables sévères, d'où une appréhension à la fois des prescripteurs et des malades toujours d'actualité. Cette véritable « phobie » ressentie par les malades et leur entourage conduit à une mauvaise observance du traitement, souvent responsable d'un échec thérapeutique.

Cette mauvaise réputation des dermocorticoïdes n'a pourtant pas lieu d'être car le respect des règles de prescription permet, dans l'immense majorité des cas, d'éviter les effets indésirables. Les précautions d'emploi doivent être clairement expliquées au patient et/ou à son entourage, afin d'obtenir son adhésion. Au cours des consultations, le prescripteur doit s'assurer que ces précautions ont été comprises et appliquées.

Ainsi, le pharmacien, par son rôle d'éducateur pour la santé, se doit d'informer le patient et de s'assurer que ces précautions d'emploi ont été comprises et appliquées, afin de permettre une utilisation rationnelle et sans danger des dermocorticoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARON-BRUNETIERE R. Guide de thérapeutique dermatologique. Paris : Masson, 1982, p. 43-51.
2. BENETON N. SAIAG P. Corticostéroïdes topiques cutanés. Rev. Prat., 1999, 49, p. 2251-2256.
3. BONNETBLANC JM. Introduction à la dermatologie. Paris : Ellipses, 1989, 124p.
4. BONNETBLANC JM. CHOSIDOW O. GROSSHANS E. Prescription et surveillance d'un traitement dermocorticoïde. Ann. Dermatol. Venereol., 2002, 129, p.2S157-2S161.
5. BOURRAIN JL. Allergie immédiate aux corticoïdes. Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin, 2002, 42, p.57-60.
6. BRION N. GUILLEVIN L. LEPARC JM. La corticothérapie en pratique. Paris : Masson, 1998, 376p.
7. BRION N. Les corticoïdes et la corticothérapie. Paris : APNET, 1995, 125p.
8. BUXEREAUD J. La corticothérapie. Actualités pharmaceutiques, 2002, 412, p.29-42.
9. CAMBAZARD F. Utilisation des dermocorticoïdes au cours de la dermatite atopique de l'enfant. Ann. Dermatol. Venereol, 2005, 132, p.1S64-1S67.
10. CARSUZAA F. BOYE T. Les dermocorticoïdes : thérapeutique pratique. Conc. Med., 2003, 125-09, p.525-527.
11. CHOSIDOW O. LEBRUN-VIGNES B. BOURGAULT-VILLADA I. La corticothérapie locale en dermatologie. La Presse Médicale, 1999, 28, 37, p.20S50-20S56.
12. Collège des Enseignants en Dermatologie de France (EDEF). Dermatologie : connaissances et pratique. Paris : Masson, 3^e édition, 2003, 373p.
13. DOMMERGUES C. Règles de prescription des dermocorticoïdes. La Gazette Médicale, 101, 38.
14. DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine, 25^e édition, 2005, p.498-501.
15. DU VIVIER A. Dermatologie du praticien. Paris : Flammarion, 1995, p.15-22.
16. DUBERTRET L. Thérapeutique dermatologique. Paris : Flammarion, 1991, p.630-661.

17. DUBERTRET L. Thérapeutique dermatologique. Paris : Flammarion, 1991, p.739-745.
18. DUBOIS J. La peau, de la santé à la beauté. Toulouse : Privat, 2001, p.17-26.
19. FRANCES C. La réalisation pratique de la corticothérapie locale : dermocorticoïdes. Rev. Prat., 1990, 40, 6, p.527-530.
20. GRAHAM-BROWN R. BURNS T. Cours de dermatologie. Paris : Arnette, 1991, 278p.
21. KIKIACHARIAN S. Guide de chimie thérapeutique. Paris : Ellipses, 1996, p.393-412.
22. LARONZE JY. LOISEAU P. DEBAERTM. Traité de chimie thérapeutique, médicaments en relation avec les systèmes hormonaux. Paris : Tec et Doc, 1995, p.377-422 ;
23. LEBRUN-VIGNES B. BOURGAULT-VILLADA I. CHOSIDOW O. Corticothérapie locale. Encycl. Méd. Chir., thérapeutique. Mise à jour 2003, 98-900-A-10, 9p.
24. LEBRUN-VIGNES B. CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes. Ann. Dermatol. Venereol, 2004, 131, p.39-48.
25. LEBRUN-VIGNES B. Dermocorticoïdes : leur mauvaise réputation n'a pas lieu d'être. Rev. Prat., 2006, 20, 722-723, p.224-228.
26. LESPAGNOL A. Chimie des médicaments. Paris : Tec et Doc, tome 2, 1974, p.297-323.
27. LORETTE G. VAILLANT L. Traitements locaux en dermatologie. Paris : Doin, 1995, p.2-17.
28. LORETTE G. VAILLANT L. Traitements locaux en dermatologie. Paris : Doin, 1995, p.59-65.
29. MARTINI MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Paris : Tec et Doc, 2^e édition, 2006, 411p.
30. MILPIED-HOMSI B. GOOSENS A. Allergie aux dermocorticoïdes. Ann. Dermatol. Venereol, 2001, 128, p.935-937.
31. PERROT H. Dermatologie vénérologie. Paris : Ellipses, 1989, p.263-267.
32. PEYREFITTE G. Cahier d'esthétique-cosmétique. Paris : SIMEP, 1997, p.1-32.
33. REVUZ J. Corticothérapie locale. Rev. Fr. Allergol., 1997, 37(8), p.1139-1143.
34. REVUZ J. Le bon usage de la corticothérapie locale. I. Pharmacologie. Conc.Méd., 1989, 111, 8, p.631-634.

35. REVUZ J. Le bon usage de la corticothérapie locale. II. Les effets secondaires. *Conc.Méd.*, 1989, 111, 9, p.741-743.
36. REVUZ J. Le bon usage de la corticothérapie locale. III. Les indications. *Conc.Méd.*, 1989, 111, 10, p.821-825.
37. ROUGUEDAS-CONTIOS AM. Dermocorticoïdes en dermatologie : modes d'action, indications, contre-indications, modalités d'application. *MT.*, 2005, 11, 2, p.130-137.
38. SAURAT JH. GROSSHANS E. LAUGIER P. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 4^e édition, 2004, 1131p.
39. SCHORDERET P. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Paris : Fusion-Roche, 1998, p.679-680.
40. STALDER JF. Dermocorticoïdes chez l'enfant : comment prescrire ? *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 1998, 11, 8, p.481-484.
41. TOURAINE R. REVUZ J. Dermatologie clinique et vénérologie. Paris : Masson, 4^e édition, 1997, p.375-383.
42. TOURAINE R. REVUZ J. Dermatologie clinique et vénérologie. Paris : Masson, 4^e édition, 1997, 398p.
43. TOUSSAINT B. Allergie et dépendance aux dermocorticoïdes. *Rev. Prescrire*, 2004, 24, 254, p.670-671.
44. Vidal 2007. paris : Editions du Vidal, 83^e édition, 2007.
45. WECHSLER B. CHOSIDOW O. Corticoïdes et corticothérapie. Paris : John Libbey Eurotext, 1997, p.11-35.
46. WECHSLER B. CHOSIDOW O. Corticoïdes et corticothérapie. Paris : John Libbey Eurotext, 1997, p.55-67.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	9
1^{ère} partie : ETUDE CHIMIQUE.....	10
I) PRINCIPES ACTIFS.....	11
I.1. Structure chimique.....	11
I.2. Relation structure-activité.....	13
a) Les activités glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.....	13
b) Lipophilie et polarité	17
II) SYNTHESE.....	19
II.1. Synthèse de la cortisone.....	19
II.1.1. Matières premières.....	19
II.1.1.1. Acides biliaires.....	19
a) Préparation de l'acide désoxycholique.....	19
b) Raccourcissement de la chaîne latérale des acides biliaires.....	21
II.1.1.2. Stéroïdes.....	22
II.1.1.3. Dégradation de la diosgénine.....	23
II.1.2. Edification de la chaîne latérale en position 17.....	24
II.1.2.1. A partir du dérivé 17 β cétonique.....	25
II.1.2.2. A partir de l' α -hydroxycétone.....	25
II.1.3. Introduction d'un atome d'oxygène en position 11.....	26
II.1.3.1 Par l'oxydation de l'hydroxyle en cétone.....	26
II.1.3.2 Par la création d'une double liaison en position 11-12	27
II.1.3.3. Oxydation biologique.....	27
II.1.4 Création de la double liaison en position 4-5.....	27
II.2. Synthèse des dermocorticoïdes dérivés de la cortisone.....	28
II.2.1. Création d'une fonction hydroxyle en position 11.....	28
II.2.2. Création d'une double liaison en position 1-2.....	29
II.2.3. Greffage d'un groupement méthyle en 6 α	30
II.2.4. Introduction d'un atome de fluor en position 6 α	31
II.2.5. Introduction d'un atome de fluor en position 9 α	32
II.2.6. Greffage d'un groupement hydroxyle en position 16 α	33
II.2.7. Greffage d'un groupement méthyle en position 16 α	33
II.2.8. Greffage d'un groupement méthyle en position 16 β	33

2^{ème} partie : ETUDE PHARMACOCINETIQUE.....	35
I) STRUCTURE DE LA PEAU.....	37
I.1. Les couches de la peau.....	37
a) L'épiderme.....	38
b) Le derme.....	42
c) L'hypoderme.....	42
II.2. Les annexes cutanées.....	42
a) Les glandes sudoripares (ou sudorales).....	42
b) Les follicules pilo-sébacés.....	43
II) MECANISME DE L'ABSORPTION CUTANEE.....	44
II.1. Voies de passage transcutané.....	45
a) Pénétration transépidermique.....	46
b) Pénétration à travers les annexes cutanées....	47
II.2. Pharmacocinétique transcutanée.....	47
II.3. Les facteurs intervenant dans l'absorption cutanée.....	50
a) Facteurs liés à la peau.....	50
b) Facteurs liés au mode d'application.....	52
c) Facteurs liés au dermocorticoïde.....	53
II.4. Les différentes formes pharmaceutiques à base de dermocorticoïdes..	56
a) Les pommades	56
b) Les crèmes.....	57
c) Les lotions.....	57
d) Les gels.....	58
3^{ème} partie : ETUDE PHARMACOLOGIQUE.....	59
I) MECANISME D'ACTION.....	61
I.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes.....	61
I.2. Action directe sur la transcription.....	62
I.3. Action indirecte sur la transcription par l'intermédiaire des facteurs de transcription.....	63
I.4. Autres actions.....	64
II) PROPRIETES.....	65

II.1. Activité anti-inflammatoire.....	65
II.1.1. Echelon moléculaire.....	65
II.1.1.1. Action sur les cytokines.....	65
II.1.1.2. Action sur les médiateurs de l'inflammation.....	65
II.1.2. Echelon cellulaire.....	66
II.1.3. Echelon vasculaire.....	66
II.2. Activité anti-mitotique (anti-proliférative) et anti-synthétique.....	66
II.3. Activité anti-allergique.....	67
II.4. Activité immunosuppressive.....	67
II.5. Tachyphylaxie.....	68
II.6. Activité minéralo-corticotrope.....	68
II.7. Activité glucocorticoïde	68
III) CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES	69
IV) LES ASSOCIATIONS.....	72
IV.1. Antibiotiques et antibactériens.....	72
IV.2. Agents anticandidosiques.....	73
IV.3. Acide salicylique	73
4^{ème} partie : ETUDE THERAPEUTIQUE.....	75
I) INDICATIONS.....	77
I.1. Psoriasis	77
I.1.1. Lésions psoriasiques.....	77
I.1.1.1. Définition	77
I.1.1.2. Physiopathologie	77
I.1.1.3. Formes cliniques	78
a) Le psoriasis en plaques.....	78
b) Le psoriasis en goutte.....	78
c) Le psoriasis pustuleux.....	78
I.1.2. Localisations du psoriasis	78
I.1.2.1. Psoriasis vulgaire en plaque.....	78
I.1.2.2. Psoriasis universalis.....	78
I.1.2.3. Psoriasis du cuir chevelu.....	79
I.1.2.4. Psoriasis du visage.....	79
I.1.2.5. Psoriasis des plis.....	79
I.1.2.6. Psoriasis palmoplantaire.....	79

I.1.2.7. Psoriasis unguéal.....	79
I.1.2.8. Psoriasis des muqueuses.....	80
I.1.2.9. Rhumatisme psoriasique.....	80
I.1.3. Traitement du psoriasis par les dermocorticoïdes.....	80
I.2. Dermatite atopique	81
I.2.1. Physiopathologie.....	81
I.2.2. Signes cliniques	81
I.2.2.1. Critères majeurs.....	81
a) Le prurit.....	81
b) Les lésions d'eczéma.....	82
c) La topographie des lésions.....	82
I.2.2.2. Autres critères (dits mineurs)	82
a) Le terrain atopique familial.....	82
b) Les signes d'atopie	82
c) Une positivité cutanée immédiate à certains Allergènes.....	82
d) Une augmentation des IgE sériques totales.....	82
I.2.3. Traitement de la dermatite atopique par les dermocorticoïdes....	82
I.3. Eczéma de contact.....	83
I.3.1. Physiopathologie.....	83
I.3.2. Signes cliniques.....	83
I.3.3. Principaux allergènes responsables.....	84
I.3.4. Traitement de l'eczéma de contact par les dermocorticoïdes.....	84
I.4. Autres eczémas.....	85
I.4.1. Dysidrose.....	85
I.4.1.1. Définition.....	85
I.4.1.2. Traitement de la dysidrose par les dermocorticoïdes	85
I.4.2. Eczéma nummulaire.....	86
I.4.2.1. Définition.....	86
I.4.2.2. Traitement par les dermocorticoïdes.....	86
I.4.3. Eczéma lichénifié.....	86
I.5. Lichens : lichen plan et lichen scléro-atrophique.....	86
I.5.1. Lichen plan.....	87
I.5.1.1. Définition.....	87
I.5.1.2. Traitement du lichen plan par les dermocorticoïdes.	87
I.5.2. Lichen scléro-atrophique.....	87
I.5.2.1. Définition.....	87
I.5.2.2. Traitement du lichen scléro-atrophique par les dermocorticoïdes.....	88
I.6. Une nouvelle indication : les dermatoses bulleuses.....	88
I.6.1. Pemphigoïde bulleuse.....	88
I.6.2. Pemphigus.....	89
I.7. Autres indications.....	89
I.7.1. Lupus érythémateux chronique ou cutané (LEC).....	89

I.7.2.	Granulome annulaire.....	90
I.7.3.	Cicatrices hypertrophiques – Chéloïdes.....	90
I.7.4.	Prurit du mycosis fungoïde.....	90
I.7.5.	Prurigo parasitaire : réactions aux piqûres et morsures d’insectes.....	91
I.7.6.	Erythème actinique ou coup de soleil.....	92
II)	EFFETS INDESIRABLES.....	93
II.1.	Effets indésirables locaux.....	93
a)	Réaction locale immédiate.....	93
b)	Atrophie cutanée.....	94
c)	Retard de cicatrisation.....	94
d)	Vergetures	94
e)	Troubles pigmentaires.....	95
f)	Hypertrichose.....	95
g)	Vasodilatation permanente.....	95
h)	Acné induite	96
i)	Surinfection.....	96
j)	Granulome glutéal infantile.....	96
k)	Effets secondaires ophtalmologiques.....	96
l)	Phénomène de rebond.....	97
II.2.	L’allergie de contact aux dermocorticoïdes.....	97
a)	Diagnostic.....	97
b)	Fréquence.....	97
c)	Quelques situations à risque particulier	98
d)	Réactions croisées avec d’autres voies d’administration.....	98
e)	Réaction croisée entre dermocorticoïdes.....	98
II.3.	Dépendance au corticoïde.....	100
II.4.	Les effets systémiques.....	100
a)	Le syndrome de Cushing.....	100
b)	La freination de l’axe corticotrope.....	101
III)	CONTRE-INDICATIONS.....	102
III.1.	Dermatoses infectieuses.....	102
III.2.	Lésions d’acné.....	102
III.3.	Lésions de rosacée.....	102
III.4.	Lésions d’érythème fessier	102
III.5.	Hypersensibilité connue à l’un des composants.....	103

IV)	MODALITES D'UTILISATION DES DERMOCORTICOIDES.....	104
	IV.1. Le choix du niveau d'activité.....	104
	IV.2. Le choix de la forme galénique.....	104
	IV.3. Technique et rythme d'application	105
	IV.4. Particularités de la prescription chez l'enfant.....	106
	IV.5. Surveillance du traitement.....	107
	CONCLUSION.....	108
	BIBLIOGRAPHIE.....	109

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

3335

Wg. A. Smith

...

LES DERMOCORTICOÏDES

Résumé de la thèse

Les dermocorticoïdes ont révolutionné la thérapeutique en dermatologie depuis le début de l'utilisation topique de l'hydrocortisone dans les années 1950. Par la suite, des composés dérivés plus puissants ont été synthétisés et les indications des dermocorticoïdes se sont multipliées.

Il existe actuellement une vingtaine de molécules différentes qui sont classées selon leur puissance anti-inflammatoire.

De nombreuses pathologies cutanées, en particulier inflammatoires, sont améliorées par ces thérapeutiques. En fonction de la dermatose traitée et de sa localisation, le choix du dermocorticoïde (puissance, excipient) et son mode d'application (technique, rythme d'application) doivent permettre une adéquation optimale entre le bénéfice maximal et des effets indésirables minimaux.

L'utilisation des dermocorticoïdes doit cependant respecter des règles qui permettent, dans l'immense majorité des cas, d'éviter les effets indésirables.

Mots-clés : dermocorticoïdes, corticoïdes locaux, anti-inflammatoire, corticothérapie locale, psoriasis, eczéma.

Thèse soutenue par Mathilde LAVAL.

Jury :

Monsieur Jacques BUXEREAUD, Professeur.....Président du jury

Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences.....Directeur de thèse

Monsieur Jean-Jacques DUPRE, Docteur en pharmacie.....Juge

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex.