

Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Prescription et surveillance d'un traitement dermocorticoïde

J.-M. BONNETBLANC (Limoges), O. CHOSIDOW (Paris, Pitié-Salpêtrière),
E. GROSSHANS (Strasbourg)

Objectifs

- Prescrire et surveiller un traitement par les anti-inflammatoires stéroïdiens par voie locale.

La corticothérapie locale a été introduite en thérapeutique en 1952. Elle a représenté une révolution thérapeutique, qui s'est rapidement accompagnée de la synthèse de nouveaux dérivés de plus en plus actifs. Des dérivés halogénés ont été synthétisés à partir de 1953, et de nouveaux sels à partir de 1960. Les actions anti-inflammatoire et antiproliférative sont principalement utilisées en thérapeutique, mais d'autres actions biologiques sont possibles. La bonne pénétration de ces molécules et leurs activités font qu'elles peuvent générer des effets secondaires. Il convient donc de connaître les indications et contre-indications, et de choisir le corticostéroïde en fonction de son niveau d'activité, de la qualité de son excipient et d'un éventuel additif.

MÉCANISMES D'ACTION

Le corticostéroïde (CS) traverse la membrane cytoplasmique par diffusion simple et se lie à un récepteur spécifique. Ce complexe récepteur-CS va traverser la membrane nucléaire et, par interaction avec un site receveur nucléaire chromatinien, agir sur l'ADN et modifier l'expression du gène. Il induit ainsi une modification de la transcription. L'affinité d'un CS pour le récepteur varie d'une molécule à l'autre et différents gènes sont impliqués. Les effets sont donc variés en fonction des gènes influencés et des cellules qui expriment des récepteurs différents.

En particulier, les CS inhibent la synthèse de l'IL 1 et augmentent celle de la lipocortine. Celle-ci inhibe la phospholipase A2, laquelle fait libérer de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Les CS ont des actions suppressives sur la sécrétion d'autres cytokines pro-

inflammatoires, dont le TNF α . Les CS sont donc anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et anti-mitotiques.

RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ

Le noyau de base est le cholestérol, modifié pour améliorer la sélectivité, la biodisponibilité et l'activité.

Sélectivité

L'action topique est liée au radical 11 β hydroxy (hydrocortisone). D'autres modifications (double liaison 1=2, halogénéation par du fluor, ...) augmentent l'action anti-inflammatoire et anti-proliférative, mais accroissent le risque systémique. La liposolubilité est augmentée en masquant les sites OH et en introduisant une longue chaîne carbonée latérale.

Biodisponibilité

La pénétration cellulaire de la molécule est fonction de sa liposolubilité. Le métabolisme hépatique est lent car la solubilité aqueuse est faible. La biodisponibilité varie selon la nature de l'excipient. Le propylène glycol permet une dissolution complète de la molécule, donc une bonne diffusion.

Activité

Elle est due à la liaison (affinité) aux récepteurs. Une haute affinité implique un effet local plus important. Elle est estimée d'après le test de vasoconstriction.

En clinique, c'est l'association biodisponibilité-activité qui est responsable de la puissance des CS. Les CS sont ainsi

Tableau I. – Classification des dermocorticoïdes (DCI) disponibles en France (Vidal 2002) selon leur niveau d'activité.

Classe 1 Très forte	clobétasol propionate bétaméthasone dipropionate	Dermoval Diprolène
Classe 2 Forte	bétaméthasone valérate bétaméthasone dipropionate desonide diflucortolone valérate difluprednate hydrocortisone acéponate hydrocortisone butyrate	Betneval, Célestoderm Diprosone Locatop Nérisonne Epitopic Efficort Locoïd
Classe 3 Modérée	alclométasone bétaméthasone valérate désoside difluprednate fluocinolone acetonide fluocortolone	Aclosone Célestoderm Relais Locapred, Tridésonit Epitopic 0,02 Synalar propylène glycol Ultralan
Classe 4 Faible	hydrocortisone triamcinolone acétonide	Hydrocortisone Kéropharm Hydracort Dermaspraid Mitocortyl Kenalcol* Localone*

* présence d'un ou plusieurs additifs.

classés en 4 niveaux d'activité (tableau I) : classe 1 : activité très forte ; classe 2 : activité forte ; classe 3 : activité modérée ; classe 4 : activité faible. Dans cette classification, il existe cependant des différences d'activité selon la nature de l'excipient. L'augmentation de concentration veut rarement dire automatiquement augmentation d'activité et *vice versa* ; l'équivalence dans un même groupe est grossière.

ACTIONS BIOLOGIQUES

Elles ont été étudiées sur de nombreux modèles, animaux et humains avec comme corollaire l'étude des effets secondaires. Les effets cliniques des corticoïdes topiques sont souvent expliqués par plusieurs mécanismes biologiques détaillés ci-dessous. Leur utilisation a parfois la seule justification empirique de l'efficacité clinique.

Vasoconstriction

Une vasoconstriction durable des vaisseaux dermiques s'observe après occlusion du site d'application. Ce phénomène est à la base d'un test, utilisé pour étudier la puissance des CS

locaux. Il existe une corrélation assez correcte avec l'activité anti-inflammatoire mais pas toujours avec l'effet antimittotique. Ce test est utilisé actuellement avec la préparation commerciale.

Il existe de faux effets positifs avec les excipients qui hydratent la couche cornée. La température ambiante est aussi un facteur de variation.

Action anti-inflammatoire

Le CS diminue l'érythème et l'œdème de toute cause d'inflammation (action non spécifique). Les cibles de cet effet sont multiples : leucocytes, macrophages, médiateurs chimiques endogènes.

C'est l'effet thérapeutique le plus recherché. Les tests ont porté sur différents modèles expérimentaux ou *in vivo* (eczéma de contact, papule histaminique).

Effet antimittotique (antiprolifératif)

Il s'agit d'une action non spécifique sur le cycle cellulaire avec diminution de synthèse des macromolécules.

Au niveau épidermique, les CS ont un effet atrophiant. La cicatrisation épidermique est diminuée chez l'animal. La diminution du nombre des mélanocytes aboutit à une hypopigmentation.

Au niveau dermique, les CS les plus forts inhibent la croissance des fibroblastes et diminuent la synthèse de collagène. Les fibres élastiques et les protéoglycanes sont également altérés. Les dendrocytes du derme papillaire (facteur XIII +) sont diminués de taille, sont moins dendritiques et secondairement réduits en nombre.

L'atrophie graisseuse se voit surtout après injection *in situ*.

Immunosuppression

Certains mécanismes sont liés à l'effet anti-inflammatoire. Les CS diminuent aussi les cellules de Langerhans (population CD 1+, DR+) et réduisent leur capacité de présentation des antigènes. Cette action rapide (24 heures) est restaurée en 14-21 jours.

Action minérale et glucocorticoïde

L'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se mesure par la diminution du cortisol plasmatique. Cet effet est exceptionnellement symptomatique.

Tachyphylaxie : tolérance aiguë

En clinique, elle se révèle par la résistance (tolérance) au traitement lors d'applications prolongées et ininterrompues. Elle a été étudiée par différents tests.

Un corticoïde ayant un index de vasoconstriction fort entraînera une tachyphylaxie plus rapide et plus durable qu'un CS d'index de vasoconstriction inférieur. Un même CS utilisé à deux concentrations différentes montre que plus la concentration est élevée, plus rapides sont le début et le développement de la tachyphylaxie.

PÉNÉTRATION PERCUTANÉE ET ABSORPTION

Elles nécessitent un relargage à partir de la préparation en quantité suffisante. Les voies de pénétration principales sont transépidermique et transfolliculaire. De nombreux facteurs influencent la pénétration.

La peau

Tous les sujets dans les mêmes conditions n'absorbent pas la même quantité (influence individuelle). L'absorption au niveau de l'avant-bras est de 1 p. 100, du cuir chevelu 4 p. 100, du front 7 p. 100, des grandes lèvres 8 p. 100, du scrotum 36 p. 100. L'absorption dans les plis est importante.

La pénétration à travers la couche cornée est un phénomène de diffusion passive. Elle représente le principal facteur barrière par son contenu lipidique et son épaisseur. La pénétration est diminuée aux paumes et aux plantes. La pénétration est augmentée dans les dermatoses érythémato-squameuses (dermatite atopique, psoriasis érythrodermique), mais est normale dans le psoriasis en plaques.

La membrane des kératinocytes jouerait un rôle, expliquant la nécessité du caractère lipophile d'une partie de la molécule.

L'excipient

Un CS est plus absorbé dans une pommade que dans une crème. L'absorption, donc la puissance est augmentée avec le propylène glycol, l'acide salicylique, l'occlusion (application sous un film plastique).

Les liposomes augmentent la concentration du CS dans l'épiderme et le derme.

L'augmentation de concentration du principe actif

Elle entraîne une augmentation de la pénétration cutanée mais de façon non proportionnelle.

L'occlusion

Elle augmente l'humidité locale, la surface par plissement de la couche cornée. Elle multiplie l'absorption par 10.

L'âge

L'absorption est supérieure chez l'enfant et le sujet âgé. Chez l'enfant, le rapport surface/poids est élevé.

L'effet réservoir

Il y a une accumulation des CS au niveau de la couche cornée. Ce phénomène existe pour tous les corticoïdes locaux, sauf l'hydrocortisone. Il est responsable d'un relargage progressif.

RÈGLES D'UTILISATION

Elles dépendent d'un diagnostic précis, de la force du CS à utiliser, de la durée présumée du traitement.

Choix du corticoïde**Type de l'affection**

En pratique, c'est l'état de la peau à traiter : caractère exfoliant, humide. La sélectivité du corticoïde intervient pour un effet anti-inflammatoire (choix d'un CS non fluoré), ou antiprolifératif (CS fluorés). En cas de dermatose chronique, il faut débiter par le corticoïde le plus fort capable de contrôler les symptômes. On adapte ensuite la force du CS selon la réponse :

- une grande surface augmente les risques d'absorption et d'effets systémiques,
- siège : l'épaisseur de la couche cornée ne semble pas jouer dans la réponse thérapeutique,
- âge,
- surinfection : l'infection ne doit pas faire retarder un traitement par CS. Une antibiothérapie générale est préférable à une association CS-antibiotique topique. En cas de maladie cutanée avec colonisation bactérienne inapparente cliniquement (dermatite atopique), un traitement anti-infectieux préparatoire est discuté. Le risque infectieux est augmenté par l'occlusion.

Choix de l'excipient

Il dépend de la nature et du siège des lésions.

La crème a des indications très larges.

La pommade est utilisée pour des dermatoses sèches, hyperplasiques, kératosiques : son effet occlusif augmente l'hydratation et la pénétration ; elle est à éviter dans les plis.

Le gel est utile pour les lésions suintantes ; il est d'emploi plus cosmétique.

La lotion est adaptée aux régions pileuses.

Le spray peut s'utiliser sur les muqueuses.

Choix de la technique d'administration

La dose à ne pas dépasser est de 30 g/semaine de produit fini de classe II en entretien.

Une application par jour suffit en général avec arrêt progressif, soit par espacement des applications, en alternant le CS avec sa base éventuellement, soit en utilisant un CS de niveau inférieur, en se reportant à la classification. Certains prescripteurs utilisent deux applications par jour. Des applications plus fréquentes n'apportent aucun bénéfice.

L'inefficacité progressive après plusieurs semaines sur des dermatoses chroniques doit faire arrêter le corticoïde en cours et reprendre après quelques jours par un autre corticoïde. Il faut éventuellement rediscuter le diagnostic.

L'occlusion est à réserver aux lésions épaisses, résistantes, de surface limitée. C'est un traitement moins confortable, parfois difficile à appliquer.

EXCIPIENTS-ADDITIFS

Les solvants

Ils sont responsables de la forme galénique, de la biodisponibilité et de l'aspect cosmétique. Ils sont constitués de corps hydrophobes (huile de vaseline ++, ...) pour les pommades et de corps hydrophiles (lanoline, propylène glycol et polyéthylène glycol) pour les crèmes.

Additifs divers

Ils sont multiples : conservateurs et antiseptiques, tensioactifs, anti-infectieux, acide salicylique.

INDICATIONS

Les CS sont un traitement symptomatique et non étiologique.

Tableau II. – Effets secondaires locaux des dermocorticoïdes.

Atrophie

- épidermique, réversible : épiderme fin en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme
- dermique : retard de cicatrisation, pseudo-cicatrices, télangiectasies, purpura ecchymotique, vergetures (non réversibles)

Dermatites rosacéiformes du visage

- acné induite
- aggravation d'une rosacée
- dermatite périorale

Infections cutanées

- aggravation d'une infection (herpès +++, dermatophytoses, gale..)
- infection secondaire d'une dermatose (peu fréquent)

Effets secondaires oculaires

- glaucome
- cataracte

Effets hormonaux

- hypertrichose
- hyperplasie sébacée
- généraux : rares

Dermatoses de cause non contrôlée

- phénomène de rebond
- dépendance

Divers

- hypopigmentation
- granulome glutéal infantile
- eczéma de contact allergique au CS ou à l'excipient

Corticoïde seul

Parmi les indications anti-inflammatoires :

- la dermatite de contact allergique est une bonne indication mais le CS n'empêche pas la récurrence tant qu'il n'y a pas éviction de l'allergène ;
- la dermatite atopique est une très bonne indication. C'est un traitement de longue durée chez un enfant, nécessitant une surveillance. Le traitement du visage par CS doit être très prudent. Certains auteurs conseillent d'éviter les CS fluorés ;
- dans la dermatite de contact par irritation, le CS est un traitement d'appoint ;
- d'autres eczémas peuvent être traités par CS : eczéma variqueux, nummulaire. Dans la dysidrose, l'occlusion est très intéressante ;
- dans les photosensibilisations : le CS a un effet anti-inflammatoire sur le coup de soleil. Il peut être utile pour d'autres photodermatoses ;
- prurits divers (non scabieux ++), le lichen plan localisé, une piqûre d'insecte.

Parmi les effets anti-prolifératifs :

- sur une lichénification, le CS supprime le prurit et diminue l'infiltration. Il est préférable d'utiliser le niveau I ;
- dans le psoriasis, le CS a un effet suspensif avec un risque de récurrence plus étendue. Il est à utiliser préférentiellement pour le cuir chevelu, le visage, le psoriasis inversé et les plaques localisées ;
- les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes peuvent être traitées par un niveau I.

Les autres indications sont à discuter car plus empiriques :

- dans la dermatite séborrhéique, l'effet est suspensif ; la prudence s'impose car il s'agit du visage et d'une dermatose chronique ;
- dans la sclérodermie en plaques, utiliser un niveau I ;
- pelade ;
- vitiligo.

Un dilemme est l'application de CS sur des dermatoses atrophiques : lupus érythémateux chronique, nécrobiose lipoïdique. Le CS est inutile dans l'urticaire.

De rares indications concernent l'utilisation d'une corticothérapie locale de niveau I sur des surfaces étendues, mastocytose, pemphigoïde du sujet âgé surtout.

Corticoïde en association

Les associations dans une même préparation à un anti-infectieux (antiseptique, antibiotique, antifongique) sont rarement justifiées. En cas d'impétiginisation il est préférable d'utiliser simultanément une solution antiseptique ou une antibiothérapie générale.

Corticoïde plus acide salicylique : augmente la pénétration, intérêt pour les dermatoses squameuses du scalp.

Les préparations magistrales sont à éviter car sources de nombreux problèmes : diminution de stérilité, problèmes physico-chimiques (incompatibilité, inactivation du produit actif), perte d'efficacité.

CONTRE-INDICATIONS

Ce sont essentiellement :

– les dermatoses infectieuses virales, bactériennes, fongiques et parasitaires. Le CS topique peut avoir un effet clinique favorable apparent parce qu'il diminue l'inflammation ou le prurit de la maladie infectieuse. Le risque est celui d'une évolution à bas bruit, d'une modification de l'éruption, d'une complication ;

– les dermatoses ulcérées ;
– les dermatoses faciales, à composante vasomotrice ou folliculaire.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont liés à des facteurs individuels et sont le plus souvent réversibles. Leur prévention vient d'une bonne information du malade, d'un diagnostic précis et d'une surveillance du traitement.

L'enfant est plus à risque ; une information des parents et une surveillance médicale sont recommandées.

Les incidents et accidents sont résumés dans le *tableau II*.

LA PRESCRIPTION EN PRATIQUE

1. Choix de la classe. En fonction de la maladie à traiter, de son siège, de l'âge.
2. Choix de la galénique.
3. Rythme d'application (au maximum 2 par jour).
4. Quantité nécessaire selon la surface des lésions. Sachant que 15 à 30 grammes de crème sont nécessaires à une application sur tout le corps, on évaluera la quantité à prescrire qui sera libellée en nombre de tubes de 10, 15 ou 30 g.
5. Durée.
6. Evaluer le nombre de tubes utilisés. Pour les traitements prolongés cette évaluation est capitale pour estimer le risque de complication. L'utilisation mensuelle de moins de 60g d'un corticoïde de classe 2 ne fait pas courir de risque général.
7. Cas particuliers : formes associées et occlusion ou non.

Points clés

1. Actions anti-inflammatoire et antiproliférative, essentiellement utilisées en thérapeutique.
2. Classification fonction du niveau d'activité (de I très forte à IV faible) estimée d'après le test de vasoconstriction.
3. Les CS sont un traitement symptomatique et non pas étiologique.
4. La prescription en pratique associe le choix de la classe (fonction du diagnostic, de la topographie et de l'âge), de la galénique, le rythme d'application (inférieur ou égal à deux fois par jour), la quantité nécessaire selon la surface à traiter.
5. Le suivi est nécessaire en cas de dermatose chronique, surtout chez l'enfant.