

Item 174 : Prescription et surveillance des anti- inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Collège National des Enseignants de Dermatologie

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Règles d'utilisation.....	8
I.1 Choix du corticoïde.....	8
I.2 Choix de l'excipient.....	8
I.3 Choix de la technique.....	9
II Excipients-additifs.....	9
II.1 Solvants.....	9
II.2 Excipients divers.....	9
III Indications.....	10
III.1 Corticoïde seul.....	10
III.2 Corticoïde en association.....	11
III.3 Préparations magistrales.....	11
IV Contre-indications.....	11
V Effets secondaires.....	11
Points essentiels	13

OBJECTIFS

- Prescrire et surveiller un traitement par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, par voie générale et par voie locale.
- (Seuls seront considérés les anti-inflammatoires stéroïdiens par voie locale.)

La corticothérapie locale, introduite en thérapeutique en 1952, 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 existent.

La bonne pénétration de ces molécules et leurs activités font qu'elles peuvent générer des effets secondaires. Il convient donc de connaître leurs indications et contre-indications. Il faut choisir le corticostéroïde en fonction de son niveau d'activité, de la qualité de son excipient et d'un éventuel additif.

Caractéristiques des corticostéroïdes

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 fonction des gènes influencés et des cellules qui expriment des récepteurs différents, donnant ainsi une variété d'effets.

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. L'action sur d'autres cytokines est probable, dont le TNF. Les CS sont donc anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et antimitotiques. Cependant les CS ont des actions suppressives sur la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires.

Relation structure-activité

Le noyau de base est le cortisol. Il a été modifié pour améliorer la sélectivité, la biodisponibilité et l'activité.

Sélectivité

Elle cherche à augmenter les actions anti-inflammatoire et antiproliférative, mais ceci accroît le risque systémique. La liposolubilité augmente en masquant les sites OH et en introduisant une longue chaîne carbonée latérale.

Biodisponibilité

Elle dépend de la pénétration cellulaire de la molécule, en fonction de sa liposolubilité. 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. La comparaison test clinique/test de vasoconstriction a montré une bonne corrélation dans l'ensemble. Les CS sont ainsi classés en 4 niveaux d'activité (Tableau 1). Dans cette classification, il existe des différences selon la nature de l'excipient. Une augmentation de concentration veut rarement dire une augmentation automatique d'activité, et 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.

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 hydratants de la couche cornée. La température ambiante modifie aussi les résultats.

Effet anti-inflammatoire

Le CS diminue l'érythème et l'œdème de toute cause d'inflammation (action non spécifique). Les cibles 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). Certains modèles ne sont pas reproductibles.

D'autres paramètres peuvent être étudiés comme la molécule, sa concentration dans la préparation, le site d'application, l'excipient ou le degré d'occlusion sur la vitesse d'absorption percutanée.

Effet antimittotique (ou 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 .

Effet immunosuppresseur

Certains mécanismes ont été vus lors de l'effet anti-inflammatoire. Les CS diminuent aussi les cellules de Langerhans (population CD 1+, DR+) et réduisent leur capacité de présentation de l'antigène. Cette action rapide (24h) est restaurée en 14-21 jours.

Actions minéralo- et glucocorticoïde

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

Tachyphylaxie ou 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 rapide 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.

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 %, du cuir chevelu 4 %, du front 7 %, des grandes lèvres 8 %, du scrotum 36 %. L'absorption dans les plis est importante (influence anatomique).

La pénétration par la couche cornée est un phénomène de diffusion passive. Elle représente le facteur barrière principal 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 universalis), 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.

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.

Concentration

L'augmentation de concentration du principe actif entraîne une augmentation d'activité mais de façon non proportionnelle.

Occlusion

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

Âge

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

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.

Tableau 1 - Classification des dermocorticoïdes (DCI) disponibles en France (Vidal 2007)

	DCI	Nom commercial
Classe (ou niveau) 4 Très fort	Clobétasol propionate	<i>Dermoval</i>
	Bétaméthasone dipropionate	<i>Diprolène</i>
Classe (ou niveau) 3 Forte	Bétaméthasone valérate	<i>Betneval</i>
	Bétaméthasone dipropionate	<i>Diprosone</i>
	Désonide	<i>Locatop</i>
	Difflocortolone valérianate	<i>Nérisone</i>
	Difluprednate	<i>Epitopic 0,05</i>
	Fluticasone	<i>Flixovate</i>
	Hydrocortisone acétonate	<i>Efficort</i>
Classe (ou niveau) 2 Modéré	Hydrocortisone butyrate	<i>Locoïd</i>
	Bétaméthasone valérate	<i>Célestoderme relais</i>
	Désonide	<i>Locapred, Tridésoneit</i>
	Difluprednate	<i>Epitopic 0,02</i>
	Fluocinolone acétonide	<i>Synalar</i>
	Fluocortolone	<i>Ultralan</i>
	Triamcinolone acétonide	<i>Kenalcol^a, Localone^a</i>
Classe (ou niveau) 1 Faible	Hydrocortisone	<i>Aphilan, Dermaspraid Démangeaison Hydracort, Mitocortyl</i>

^a Présence d'un ou plusieurs additifs.

I RÈGLES D'UTILISATION

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

I.1 CHOIX DU CORTICOÏDE

Type de l'affection

En pratique, c'est l'état de la peau à traiter qui détermine le choix : caractère exfoliant, ou humide.

La sélectivité du corticoïde intervient pour un effet anti-inflammatoire (choix d'un CS non fluoré), ou antiprolifératif (=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, ou aux poussées.

Surface

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

La prescription diffère selon l'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.

I.2 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. Le gel est utile pour les lésions suintantes.

La pommade est à éviter dans les plis. Le gel est d'emploi plus cosmétique. La lotion est adaptée aux régions pileuses. Le spray peut s'utiliser sur les muqueuses.

I.3 CHOIX DE LA TECHNIQUE

La dose à ne pas dépasser est de 30g/semaine de produit fini de classe 2, 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.

L'inefficacité progressive après plusieurs semaines de traitement sur des dermatoses chroniques doit faire arrêter les corticoïdes et reprendre le traitement après quelques jours par un autre corticoïde fort (un faible entraînant également ce phénomène mais avec une activité moindre). Il faut éventuellement rediscuter le diagnostic.

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

II EXCIPIENTS-ADDITIFS

II.1 SOLVANTS

Les solvants 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 ; de corps hydrophiles (lanoline, propylène glycol et polyéthylène glycol) pour les crèmes.

II.2 EXCIPIENTS DIVERS

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

III INDICATIONS

Les CS sont un traitement symptomatique et non étiologique.

III.1 CORTICOÏDE SEUL

Pour 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, mais il faut s'assurer d'abord de l'absence d'infection locale. 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 fluorés ;
- dans la dermatite de contact d'irritation, le CS est un traitement d'appoint ;
- d'autres eczéma peuvent être traités par CS : eczéma varicelleux, 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 ;
- des prurits divers (non scabieux ++), le lichen plan localisé, une piqûre d'insecte.

Pour les effets antiprolifératifs :

- sur une lichenification, le CS supprime le prurit et diminue l'infiltration. Il est préférable d'utiliser le niveau 4 ;
- 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 petits psoriasis localisés. Ne pas négliger non plus l'effet immédiat d'un traitement court dans un but psychologique ;
- les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes peuvent être traitées par un niveau 4.

Les autres indications sont à discuter car plus empiriques :

- dans la dermatite des régions séborrhéiques, 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 4 ;
- pelade ;
- troubles pigmentaires : vitiligo.

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

Des indications en voie d'évaluation utilisent des corticothérapies locales de niveau 4 : mastocytose, pemphigoïde.

III.2 CORTICOÏDE EN ASSOCIATION

Il s'agit surtout de l'acide salicylique pour les dermatoses squameuses (psoriasis).

III.3 PRÉPARATIONS MAGISTRALES

Elles sont à éviter car sources de nombreux problèmes : diminution de stérilité, problèmes physicochimiques (incompatibilité, inactivation du produit actif), perte d'efficacité. La justification thérapeutique n'est pas claire. Il est plus rationnel d'utiliser la classification (Tableau 1).

IV CONTRE-INDICATIONS

Ce sont essentiellement :

- les dermatoses infectieuses virales, bactériennes, fongiques et parasitaires. Le CS topique peut alors avoir un effet clinique favorable apparent parce qu'il diminue l'inflammation ou le prurit de la maladie infectieuse. Mais, 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.

V EFFETS SECONDAIRES

Il existe une sensibilité individuelle et les effets secondaires sont le plus souvent réversibles. Leur prévention vient d'une bonne information du malade, d'un diagnostic précis et d'une surveillance du traitement. Au niveau chimique, les nouveaux CS devront séparer activité anti-inflammatoire et antimétabolique, avoir un catabolisme rapide in situ .

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

Les accidents sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Effets secondaires des dermocorticoïdes

1. Atrophie Épidermique, réversible : épiderme fin en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme Dermique : retard de cicatrisation, pseudo-cicatrices, télangiectasies, purpura ecchymotique
2. Dermatitis rosacéiformes du visage Acné induite Aggravation d'une rosacée Dermatite péri-orale
3. Infections cutanées Transformation de l'éruption par mauvaise indication : dermatophytes (trichophytie rosacéiforme, granulomateuse), gale Aggravation d'une infection : herpès. . . Infection secondaire d'une dermatose (peu fréquent)
4. Effets secondaires oculaires Glaucome Cataracte
5. Effets hormonaux Hypertrichose Hyperplasie sébacée Généraux : rares
6. Dermatoses de cause non contrôlée Phénomène de rebond Dépendance
7. Divers Hypopigmentation Granulome glutéal infantile Eczéma de contact allergique au CS ou à l'excipient

La prescription en pratique

Classe (Tableau 1).

- Galénique.
- Rythme : 1 application par jour en général.
- Quantité : selon la surface (nombre de tubes, table des brûlés).
- Durée.
- Faire évaluer le nombre de tubes utilisés.
- Surveillance en fonction de :
 - traitement à court ou à long terme ;
 - effet thérapeutique attendu ;
 - non-amélioration ;
 - apparition d'effets secondaires.

POINTS ESSENTIELS

- **Les dermocorticoïdes sont surtout utilisés pour leurs actions anti-inflammatoire et antiproliférative.**
- **Classification en fonction du niveau d'activité ou classe (de 1 faible à 4 très forte) estimée d'après le test de vasoconstriction et les essais thérapeutiques comparatifs.**
- **Les DC sont un traitement symptomatique et non pas étiologique.**
- **La prescription en pratique associe le choix : - de la classe (en fonction du diagnostic, de la topographie et de l'âge) ; - de la galénique ; du rythme d'application (inférieur ou égal à 2 fois par jour) ; - de la quantité nécessaire selon la surface à traiter.**
- **Le suivi est nécessaire en cas de dermatose chronique, surtout chez l'enfant.**