



Traitements locaux en Dermatologie

L. Le Cleach
Service de Dermatologie
Hôpital Henri Mondor, Créteil

Quelques questions pour commencer

1) Dans la ou lesquelles(s) de ces localisations le stratum corneum est-il de faible épaisseur ?

- A) Peau des jeunes enfants
- B) Cou
- C) Paumes
- D) Paupières
- E) Plantes

2) Dans la ou lesquelles(s) de ces localisations ou situations la galénique pommade s'applique t'elle de préférence ?

- A) Sur les lésions cutanées suintantes
- B) Sur les lésions cutanées hyperkératosiques
- C) Dans les plis
- D) Sur le cuir chevelu
- E) Sur les dermatoses sèches

La ou les propriété(s) des corticoïdes locaux est /ou sont (indiquez la ou les réponse(s) exacte(s)):

- A) Antiprolifératives
- B) Anti inflammatoires
- C) Vasodilatatrices
- D) Alopeciantes
- E) Immunosuppressives

Quelques questions pour commencer

1) Dans la ou lesquelles(s) de ces localisations le stratum corneum est-il de faible épaisseur ?

- A) Peau des jeunes enfants
- B) Cou
- C) Paumes
- D) Paupières
- E) Plantes

2) Dans la ou lesquelles(s) de ces localisations ou situations la galénique pommade s'applique t'elle de préférence ?

- A) Sur les lésions cutanées suintantes
- B) Sur les lésions cutanées hyperkératosiques
- C) Dans les plis
- D) Sur le cuir chevelu
- E) Sur les dermatoses sèches

La ou les propriété(s) des corticoïdes locaux est /ou sont (indiquez la ou les réponse(s) exacte(s)):

- A) Antiprolifératives
- B) Anti inflammatoires
- C) Vasodilatatrices
- D) Alopeciantes
- E) Immunosuppressives

PHARMACOLOGIE

Voie d'administration majeure spécifique à la dermatologie

Les molécules pouvant s'appliquer localement sont multiples

- Antiinfectieux :
 - Antibiotiques: fucidine, erythromycine...
 - Antiviraux: imiquimod ...
 - Antiparasitaire: benzoate de benzyle, malathion
 - Antifongiques: imidazolés, terbinafine...
 - Antiseptiques
 - Anti-inflammatoires : corticoïdes, tacrolimus...
 - Anti acnéiques: peroxyde de benzoyle, rétinoïdes...
 - Antinéoplasiques: fluorouracil, imiquimod...
 -
- (liste non exhaustive)

Diffusion

Comment ça marche?



4 étapes

- libération du principe actif à partir de son excipient
- pénétration du stratum cornéum
 - barrière protectrice
 - obstacle à la pénétration des médicaments topiques (1000 dalton)
- métabolisme dans épiderme et derme (faible)
- diffusion dans l'épiderme, le derme et la circulation systémique au travers des vaisseaux dermiques.

Facteurs influençant l'absorption: coté traitement

- Caractéristiques pharmacologiques du produit:
 - concentration du principe actif
 - interaction entre principe actif et excipient (principe actif plus ou moins lipophile, plus ou moins stable dans l'excipient,...)
- Caractéristiques physicochimiques du stratum cornéum au site d'application :
 - hydratation, température, pH, épaisseur, intégrité.
- Modalités d'application:
 - rythme, mode de délivrance (ex occlusion)

Facteurs influençant l'absorption: coté patient

- Site d'application: par ordre d'épaisseur du stratum cornéum
 - Paumes plantes
 - Corps
 - Visage/cou, OGE, plis
- Age
 - Prématurés, jeune enfants
 - Immaturité du stratum cornéum + rapport surface cutanée/ masse corporelle : effets secondaires systémiques



Principaux effets systémiques rapportés lors d'applications excessives de médicaments topiques chez le petit enfant

Produit	Utilisation	Toxicité	Contexte
Alcool	Antiseptique	Nécrose hémorragique	Prématuré
Corticoïdes	Anti-inflammatoire	Hypercorticisme, insuffisance surrénalienne	Dermatite atopique
Hexachlorophène	Antiseptique	Neurotoxicité	Contaminant du talc
Lidocaïne prilocaïne	Anesthésique	Epilepsie, méthémoglobinémie	Anesthésie du petit enfant
Lindane	Antiparasitaire	Epilepsie, neurotoxicité	Traitement de la gale
Salicylés	Kératolytique	Acidose métabolique, encéphalopathie	Petit enfant, anomalie génétique de la barrière
Sulfadiazine argentine	Antibiotique local	Agranulocytose, argyrie	Utilisation chronique, grandes surfaces

LA PRESCRIPTION DES TRAITEMENTS LOCAUX

Objectif de la prescription : observance

- La non observance :
 - toutes les formes d'administration médicamenteuse
 - Particulièrement marquée pour les traitements locaux
 - 50 à 75% des patients ne sont plus observant après quelques semaines de traitements dans les maladies dermatologiques chroniques ¹
- L'enjeu majeur de la prescription des traitements locaux est d'optimiser l'observance

Echanger Informer

- Expliquer pour les maladies chroniques: le caractère suspensif des traitements, le délai attendu avant d’observer un résultat
- Se mettre d’accord sur les objectifs du traitement
- Expliquer les effets secondaires (rétinoïdes, imiquimod, ...) et les mesures pour les atténuer
- Réfléchir avec le patient au bon moment d’application en fonction de ses habitudes, à la place des autres soins d’hygiène ou cosmétiques appliqués par le patient

La prescription

- Ordonnance simple limitant le nombre de traitement locaux à appliquer
- Prescrire la bonne galénique
- Préciser la quantité à appliquer et la fréquence des applications
- Les modalités d'arrêt
- La conduite à tenir en cas de récurrence

La galénique

- Zones pileuses, plis
 - Lotion, gel, émulsion
 - Avantage : facile et rapide à appliquer, non gras
 - Inconvénients: aucun action hydratante, lotions contenant de l'alcool (sensation de brûlure possible)
- Zones sèches ou hyperkératosiques
 - pommade
 - Avantage : hydratant
 - Inconvénients: plus long et difficile à appliquer , aspect gras après application
- Ensemble des autres situations
 - crèmes

La quantité à appliquer

- L'unité phalange (quantité de crème déposée sur la dernière phalange de l'index) : peu utilisée en pratique courante
- Correspond à la quantité nécessaire pour couvrir 2% de la surface corporelle (soit deux fois la paume du patient doigts compris)
- Un tube de 30 gr correspond à la quantité nécessaire pour appliquer sur l'ensemble de la surface cutanée

Cas particulier: préparations magistrales

- **Préparation magistrale** : « tout médicament préparé au vu de la prescription destinée à un patient déterminé... »
- La plupart non remboursées sauf
 - Si prescriptions pour des patients atteints de : maladies rares, maladies orphelines, maladies génétiques à expression cutanée, maladies chroniques d'une particulière gravité.
 - Contenant un principe actif remboursable:
Urée, Chlorure de sodium, Acide lactique, Acide salicylique, Acide benzoïque, Coaltar, Ichtyol, Dioxyanthranol, Cérat, Cérat de Galien, Cold cream, Glycérolé d'amidon, Glycérine, Vaseline
- **L'ordonnance** doit porter la mention « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles »

Les stratégies thérapeutiques

- Quel traitement topique en première intention, durée optimale , modalité d'application, traitement d'entretien, quel traitement selon le type de patient ou la forme clinique ?
- Les stratégies pour chaque maladie dermatologique seront détaillées dans les cours correspondants
- D'une manière générale, il y a de nombreux essais évaluant les traitements locaux . Par exemple, la revue Cochrane évaluant les traitements locaux antifongiques dans la dermite séborrhéique a inclus 51 études pour un total de 9052 patients et celle sur le traitement local du psoriasis du cuir chevelu 59 essais contrôlés randomisés totalisant 11 561 participants.

Les stratégies thérapeutiques (suite)

- Néanmoins, il est souvent difficile de déterminer une stratégie thérapeutique à partir de ces essais du fait
 - d'une qualité méthodologique le plus souvent faible
 - d'un manque d'essais comparant les molécules entre elles.
(ex: 40 % des essais sur les traitements locaux de l'acné publiés de 2007 à 2012 était encore des essais vs excipient).
- Les stratégies utilisées reposent en grande partie sur l'expérience pratique accumulée

QUELQUES REVUES SYSTÉMATIQUES ET METAANALYSES COCHRANE SUR LES TRAITEMENTS TOPIQUES

Les revues systématiques Cochrane

- Il s'agit de synthèses effectuées selon une méthodologie stricte colligeant et analysant l'ensemble des essais effectués pour répondre à une question donnée
- Elles sont le gold standard sur lesquelles se basent les recommandations
- Le résumé en Français de nombreuses autres revues Cochrane concernant les traitements topiques (et/ou systémiques) sont disponibles là
[http://www.cochrane.org/fr/search/site/cochrane%20skin%20groupe?f%5B0%5D=bundle%3Areview&f%5B1%5D=imfield terms cochrane library%3A51440](http://www.cochrane.org/fr/search/site/cochrane%20skin%20groupe?f%5B0%5D=bundle%3Areview&f%5B1%5D=imfield%20terms%20cochrane%20library%3A51440)
- Et là <http://skin.cochrane.org/fr/lettres-cochrane-dermatologie>

Traitements topiques contre le psoriasis du cuir chevelu

<http://www.cochrane.org/fr/CD009687/traitements-topiques-contre-le-psoriasis-du-cuir-chevelu>

- Recherche documentaire : jusqu'au mois d'août 2015
- 59 ECR portant sur un total de 11 561 participants.
- La plupart des études ont été réalisées sur moins de six mois. Un seul essai étudiait un traitement au long cours (12 mois).
- En termes de disparition des lésions selon l'évaluation par l'investigateur,
 - les corticoïdes étaient plus efficaces que la vitamine D (RR 1,82 ; IC à 95 % de 1,52 à 2,18 ; quatre études, 2180 participants
 - Statistiquement, la combinaison de deux composés était supérieure à la monothérapie avec un corticoïde, mais le bénéfice supplémentaire était limité (RR 1,22 ; IC à 95 % de 1,08 à 1,36 ; quatre études, 2474 participants
 - La combinaison de deux composés était plus efficace que la vitamine D seule (RR 2,28 ; IC à 95 % de 1,87 à 2,78 ; quatre études, 2008 participants

Traitements topiques contre le psoriasis du cuir chevelu (suite)

- Les événements indésirables les plus fréquents : irritations locales, douleurs de la peau, folliculites.
- **Conclusions des auteurs :**
 - La combinaison des deux composés et les corticoïdes en monothérapie ont été plus efficaces et mieux tolérés que la vitamine D en monothérapie. Dans la mesure où le profil de tolérance est équivalent et où le bénéfice de l'association de deux composés est modeste par rapport aux corticoïdes seuls, une monothérapie avec un corticoïde topique générique pourrait être tout à fait acceptable pour un traitement de courte durée.

Agents anti-inflammatoires topiques pour la dermite séborrhéique du visage ou du cuir chevelu

<http://www.cochrane.org/fr/CD009446/agents-anti-inflammatoires-topiques-pour-la-dermite-seborrheique-du-visage-ou-du-cuir-chevelu>

- Recherche documentaire : jusqu'à septembre 2013
- 36 ECR (2 706 participants) (31 examinaient les corticoïdes topiques, 7 les inhibiteurs de la calcineurine , 3 le sel de lithium)
 - Pas de différence mise en évidence entre les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine en termes d'élimination totale des symptômes sur le court terme (RR de 1,08, IC à 95 % de 0,88 à 1,32, deux ECR, 60 participants, preuves de faible qualité). Les effets indésirables étaient moins fréquents dans le groupe de corticoïdes par rapport au groupe d'inhibiteurs de la calcineurine à court terme (RR de 0,22, IC à 95 % de 0,05 à 0,89, deux ECR, 60 participants).
 - Le groupe de corticoïdes et le groupe des azolés étaient comparables sur les taux d'élimination totale des symptômes (RR de 1,11, IC à 95 % de 0,94 à 1,32, huit ECR, 464 participants, preuves de qualité modérée) ainsi que sur les effets indésirables à court terme, mais l'érythème ou la desquamation étaient moins fréquents avec les corticoïdes.

Agents anti-inflammatoires topiques pour la dermatite séborrhéique du visage ou du cuir chevelu (suite)

- Conclusion des auteurs :
 - Les corticoïdes topiques sont un traitement efficace pour la dermatite séborrhéique du cuir chevelu et du visage sans aucune différence entre les corticoïdes dans le court terme. Les inhibiteurs de la calcineurine topiques ou le traitement au sel de lithium seraient bénéfiques. Le traitement aux azoles semble être aussi efficace que les corticoïdes pour l'élimination totale des symptômes à court terme, mais sur d'autres critères de jugement, les corticoïdes solides étaient plus efficaces. Les inhibiteurs de la calcineurine et le traitement azolé semblaient comparables. Le sel de lithium était plus efficace que l'azolé pour achever la disparition totale des symptômes.
 - Les corticoïdes sont aussi efficaces que les inhibiteurs de la calcineurine, mais avec moins d'effets indésirables.
 - La plupart des études incluses étaient de petite taille et de courte durée, quatre semaines ou moins. Les futurs essais devraient être correctement effectués en aveugle, inclure plus que 200 à 300 participants et comparer les corticoïdes aux inhibiteurs de la calcineurine ou au sel de lithium, ainsi que les inhibiteurs de la calcineurine à l'azole ou au sel de lithium. La durée du suivi devrait être d'au moins un an et la qualité de vie devrait être examinée. Les mesures de critères de jugement devraient également être développées afin qu'elles soient correctement validées.

Émollients et crèmes hydratantes pour l'eczéma

<http://www.cochrane.org/fr/CD012119/emollients-et-cremes-hydratantes-pour-leczema>

- **Recherche documentaire** : jusqu'en décembre 2015
- 77 études (6603 participants, âge moyen : 18,6 ans, durée moyenne : 6,7 semaines)
- Six études évaluaient une crème hydratante par rapport à l'absence de crème hydratante.
 - L'utilisation de crème hydratante donnait des scores de gravité SCORAD plus faible que l'absence de crème hydratante (3 études, 276 participants, différence moyenne (DM) -2,42, intervalle de confiance à 95 % (IC) -4,55 à -0,28), mais la différence minimale importante (DMI) (8,7) n'était pas atteinte.
 - Il y avait moins de poussées avec les crèmes hydratantes (2 études, 87 participants, RR 0,40, IC à 95 % 0,23 à 0,70), le délai jusqu'à la poussée était prolongé (médiane : 180 versus 30 jours),
 - moins de corticostéroïdes topiques étaient nécessaires (2 études, 222 participants, DM -9,30 g, IC à 95 % -15,3 à -3,27). Les preuves pour ces critères de jugement étaient de faible qualité.
- Le traitement actif topique combiné à une crème hydratante était plus efficace que le traitement actif seul
 - pour réduire la gravité de la maladie évaluée par le médecin (3 études, 192 participants, DMS -0,87, IC à 95 % -1,17 à -0,57 ; preuves de qualité moyenne)
 - et les poussées (1 étude, 105 participants, RR 0,43, IC à 95 % 0,20 à 0,93), et la combinaison était préférée par les participants (preuves de faible qualité).

Émollients et crèmes hydratantes pour l'eczéma (suite)

- **Conclusions des auteurs :** La plupart des crèmes hydratantes ont montré certains effets bénéfiques, produisant de meilleurs résultats lorsqu'elles étaient utilisées avec un traitement actif, prolongeant le délai jusqu'à une poussée et réduisant le nombre de poussées et la quantité de corticostéroïdes topiques nécessaire pour atteindre une réduction comparable de la gravité de l'eczéma. Nous n'avons pas trouvé de preuve fiable indiquant qu'une crème hydratante est plus efficace qu'une autre.