

Chapitre

5

Médicaments de dermatologie

PLAN DU CHAPITRE

Dermocorticoïdes	240
Médicaments de l'acné	246
Médicaments du psoriasis	252

Dermocorticoïdes

C'est au début des années 1950 qu'a commencé l'utilisation de corticostéroïdes topiques au niveau cutané. Suite à la découverte par Marion B. Sulzberger de l'efficacité de l'hydrocortisone en application locale pour des pathologies cutanées inflammatoires ou prolifératives, des dérivés plus puissants ont été synthétisés et les indications des dermocorticoïdes se sont multipliées. Les dermocorticoïdes sont ainsi de puissants anti-inflammatoires superficiels utilisés dans de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques (psoriasis, eczéma, dermatite atopique...) ou aiguës (piqures d'insectes ou de végétaux). Ces topiques peuvent être responsables d'effets indésirables, en particulier locaux, de type atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, infection, cicatrisation retardée, hypertrichose, dermatite péri-orale, altération pigmentaire, hypertrichose, aggravation d'une acné ou d'une rosacée... C'est pourquoi leur utilisation nécessite le respect strict de règles précises. De plus, le conseil du pharmacien est primordial afin de permettre une application adéquate et une réussite du traitement.

Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Les glucocorticoïdes (cf. «Glucocorticoïdes», chap. 4) exercent leur action par la liaison préalable à un récepteur intracellulaire, le $GR\alpha$. Cette fixation provoque la dissociation du complexe $GR\alpha$ /heat-shock protein (HSP)-90 et un changement de conformation permettant de découvrir un site de liaison à l'ADN. La dimérisation du complexe glucocorticoïde/ $GR\alpha$ capable de migrer jusque dans le noyau cellulaire permet la fixation aux *positive-* et *negative-* Glucocorticoïde Responsive Element (p-GRE et n-GRE), provoquant respectivement l'activation et l'inhibition de la transcription de gènes.

Propriétés pharmacologiques

Action anti-inflammatoire

- Synthèse de facteurs anti-inflammatoires (lipocortine, IL-10, récepteur à l'IL-1...).
- Inhibition de la synthèse de facteurs pro-inflammatoires (cyclo-oxygénases de type 2, cytokines, interleukines...).

Action immunosuppressive et antimitotique

- Diminution de la prolifération et de la migration des lymphocytes T.
- Diminution de la fonction des macrophages.
- Inhibition de la libération de cytokines (IL-2 et IL-1).
- Diminution du nombre de cellules épidermiques de Langerhans présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T.
- Diminution du nombre de fibroblastes.

Action vasoconstrictrice locale

- Diminution de la synthèse de monoxyde d'azote, réduisant œdème et érythème.

Action antirégénération cutanée

- Diminution de la fonction des fibroblastes.
- Réduction de la production de collagène.



À noter

Utilisés aux doses conseillées, les dermocorticoïdes ne présentent normalement pas d'effets systémiques.

La **classification** indicative des dermocorticoïdes se décline en quatre niveaux (tableau 5.1). Elle repose sur deux critères :

- le test de vasoconstriction de McKenzie proportionnel à la puissance anti-inflammatoire ;
- les données des essais cliniques.



À savoir

La vasoconstriction de McKenzie correspond au blanchiment de la peau par contraction des vaisseaux dermiques, plus ou moins important en fonction du dermocorticoïde, qui s'observe après occlusion du site d'application.

Actuellement, la classification française correspond à l'inverse de la classification internationale (tableau 5.2), mais elle est amenée à s'uniformiser avec les autres pays.

Tableau 5.1. Principaux dermocorticoïdes (classification française)

Classe	DCI	Spécialités (présentation)
I	clobétasol	Clarelux® 0,05 % crème, mousse Derموال® 0,05 % crème, gel capillaire Clobex® 0,05 % shampoing
II	fluticasone	Flixovate® 0,005 % pommade, Flixovate® 0,05 % crème
	difluprednate	Epitopic® 0,05 % crème
	diflucortolone	Nerisalic® crème, Nerisone C® crème, Nerisone® 0,1 % crème, pommade Nerisone® gras 0,1 % crème
	bétaméthasone	Diprosalic® lotion, pommade, Betesil® 0,25 mg emplâtre médicamenteux, Betneval® 0,1 % crème, pommade, Betneval® lotion 0,1 % émulsion, Diprolene® 0,05 % pommade, Diprosone® 0,05 %, crème, lotion, pommade Daivobet® 50 µg/0,5 mg pommade, Xamiol® 50 µg/0,5 mg gel
	hydrocortisone 17-butyrate	Locoid® 0,1 % crème, émulsion, crème épaisse, lotion, pommade
	hydrocortisone acéponate	Efficort® hydrophile 0,127 % crème, Efficort® lipophile 0,127 % crème
III	désonide	Locapred® 0,1 % crème, Locatop® 0,1 % crème, Tridesonit® 0,05 % crème
	triamcinolone	Localone® lotion, Pevisone® crème
IV	hydrocortisone	Aphilan® démangeaisons 0,5 % crème, Cortapaysil® 0,5 % crème, Cortisedermyl® 0,5 % crème, Dermofenac® démangeaisons 0,5 % crème, Hydrocortisone Kerapharm® 1 % crème, Onctose hydrocortisone® crème
	dexaméthasone	Percutalgine® gel
	prednisolone	Cortisal® crème

Tableau 5.2. Classifications des dermocorticoïdes

Activité anti-inflammatoire	Classification française	Classification internationale
Très forte	I	IV
Forte	II	III
Modérée	III	II
Faible	IV	I

Pharmacocinétique

Il existe deux types de voies permettant le passage des corticoïdes à travers la peau : la voie transfolliculaire, plus rapide et plus facile pour passer le *stratum corneum*, et la voie transépidermique. La vitesse et la quantité de principe actif absorbé dépendent :

- de la nature de la molécule et de son véhicule;
- de la localisation, de la surface et de la technique d'application;
- des caractéristiques individuelles (âge et variations individuelles).

À noter

La technique d'application n'est pas sans conséquence :

- l'occlusion augmente l'hydratation, la température, le temps de contact et ainsi la quantité de principe actif absorbé;
- le massage potentialise la pénétration.

Principales indications

Classe I

Surface limitée et lésion non infectée résistante à une classe inférieure :

- cicatrices hypertrophiques;
- dermatoses inflammatoires : lupus érythémateux, lichénification, psoriasis.

Classe II

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- lichénification.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :

- lichen;
- prurigo non parasitaire;
- dyshidrose;
- lichen scléro-atrophique génital;
- granulome annulaire;
- lupus érythémateux discoïde;
- traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.

Classes II et III

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- eczéma de contact;
- dermatite atopique.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :

- dermite de stase;
- psoriasis (en relais pour la classe III);
- dermite séborrhéique à l'exception du visage.

Indications de circonstance pour une durée brève :

- piqûres d'insectes;
- prurigo parasitaire après traitement étiologique.

Classe IV

Traitement sur une durée brève et chez l'enfant de plus de 6 ans :

- piqûres d'orties;
- piqûres d'insectes;
- coups de soleil localisés.

Effets indésirables

Les effets indésirables, tant **systémiques que locaux**, dépendent de la **concentration** en corticostéroïde et de la **puissance** de celui-ci, de l'**excipient**, de la **durée du traitement** et de l'**état de la peau**, mais aussi de la nature de l'affection cutanée traitée, de sa localisation et de son étendue.

Effets locaux

On peut observer :

- atrophie cutanée (le plus souvent observée), purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie;
- télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage);

- vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents);
- fragilité cutanée;
- dermatite péri-orale;
- aggravation d'une rosacée;
- retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe;
- irritations;
- folliculites;
- éruptions acnéiformes ou pustuleuses;
- hypertrichose;
- dépigmentations;
- infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis;
- dermatoses allergiques de contact.

Effets systémiques

Lors d'utilisation prolongée de corticoïdes puissants sur des surfaces importantes, il est possible d'observer :

- suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec :
 - hypo-adrénalisme secondaire,
 - retard de croissance chez l'enfant (rattrapé après l'arrêt du traitement),
 - hypercorticisme surrénalien (dont syndrome de Cushing);
- insuffisance rénale aiguë à l'arrêt du traitement;
- hyperglycémie;
- vasoconstriction pouvant entraîner une augmentation de la pression artérielle;
- fragilité osseuse;
- toxicité gastrique;
- rétention hydro-sodée.

Contre-indications

- Générales :
 - infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires;
 - lésions ulcérées;
 - acné et rosacée;
 - nourrisson.
- Spécialités à base de diflucortolone, bétaméthasone, clobetasol, fluticasone et difluprednate :
 - application sur les paupières (risque de cataracte et de glaucome).

- Préparations contenant de l'acide salicylique :
 - allergie aux salicylés;
 - escarre;
 - nourrisson pour des concentrations d'acide salicylique supérieures à 2 % sur de grandes surfaces.



À savoir

Arrêt du traitement : pour éviter l'effet rebond, particulièrement dans le cas du psoriasis et de la dermatite atopique, il faut conseiller d'interrompre les traitements d'une durée supérieure à 1 semaine de façon progressive (en espaçant les applications 1 jour sur 2, puis sur 3 ou 4...) et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Par voie locale, les corticoïdes peuvent être utilisés en cours de grossesse. Il faudra cependant être vigilant en cas de traitement au long cours (lupus par exemple), un risque de retard de croissance intra-utérin et un petit poids de naissance ont été signalés.

Une insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né a surtout été observée lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations très puissantes, ou d'application sur une peau lésée ou sous pansement occlusif.

Allaitement

Par voie locale, l'utilisation des corticoïdes est possible en raison d'un passage systémique faible, cependant on évitera le contact prolongé de l'enfant avec la zone de peau traitée chez la mère. En cas d'utilisation sur les seins, on nettoiera la peau avant chaque tétée.

Interactions médicamenteuses

Les dermocorticoïdes ne présentent aucune interaction médicamenteuse connue.

Cependant, en l'absence d'études de compatibilité, les dermocorticoïdes ne doivent pas être mélangés avec d'autres préparations dermiques.

Associations

Dans certaines préparations, les dermocorticoïdes sont associés à d'autres principes actifs :

- un kératolytique comme l'acide salicylique (Diprosalic[®], Nérissalic[®], Cortisal[®]);
- un antiseptique tel que le chlorquinaldol (Nérisone C[®] crème);
- un antifongique (+ éconazole dans Pevisone[®]);
- un analogue de la vitamine D (+ calcitriol dans Daivobet[®] pommade et Xamiol[®] gel) pour l'utilisation dans le psoriasis;
- un antihistaminique et un anesthésique local (Onctose[®] hydrocortisone).

Stratégie thérapeutique

Choix de la molécule

Pour une pathologie donnée, la classe d'activité ainsi que la forme galénique sont importantes pour un traitement efficace. Ce choix du dermocorticoïde adéquat va reposer sur de multiples facteurs : la pathologie à traiter bien sûr, mais également sa localisation, la surface à traiter, la durée de traitement, l'utilisation ou non d'un pansement occlusif et l'âge du patient (tableau 5.3).

Choix de la forme

La forme de la préparation doit prendre en compte le type d'inflammation ainsi que sa localisation (figure 5.1). Les pommades sont en général plus puissantes que les crèmes ou les lotions.

Deux schémas thérapeutiques sont possibles pour l'usage des dermocorticoïdes :

Tableau 5.3. Choix de la classe d'activité en fonction de l'âge et de la localisation

	Nourrisson	Enfant	Adulte
Visage	IV	IV-III	III
Corps	III	III-II	II
Fesses	IV	III	II
Paumes et plantes	III-II	II	I
Cuir chevelu	IV	III	II

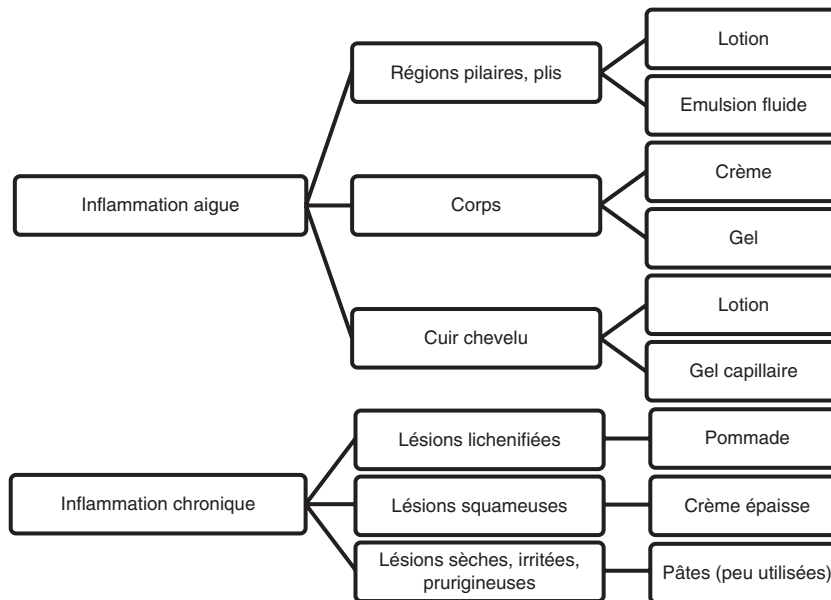


Figure 5.1

Choix de la forme galénique en fonction de la nature et du siège des lésions

- **traitement d'attaque** : basé sur une application journalière durant une période aussi brève que possible. En raison de l'effet réservoir et du risque de tachyphylaxie (notion de tolérance), cette posologie est tout à fait suffisante. La posologie peut être augmentée à 2 applications/jour en cas d'altération de la couche cornée (peau lésée ou fine) où l'effet réservoir est nul. Pour ce traitement « intensif », les corticoïdes sollicités sont principalement des corticoïdes forts (classe II) ou très forts (classe I);
- **traitement d'entretien** : indiqué dans les dermatoses chroniques comme la dermatite atopique ou encore le psoriasis. L'objectif est de limiter à la fois le nombre mais également l'intensité des poussées.

Modalités pratiques et conseils au patient

La prescription

La prescription de dermocorticoïdes au long cours, utilisés dans le cas des dermatoses chroniques, doit préciser les modalités d'arrêt du traitement (décroissance des doses). Le prescripteur doit également indiquer le nombre de tubes et leur contenance afin d'éviter tout surdosage.

La prescription doit être la plus claire et la plus explicite possible afin d'assurer la meilleure adhérence du patient, l'inobservance étant probablement la principale cause

d'échec du traitement (l'échec est peut-être trop souvent lié, à tort, au phénomène de tachyphylaxie).

La délivrance

La délivrance des dermocorticoïdes est réglementée :

- classes I, II et III et Hydrocortisone Kérapharm® : liste I;
- classe IV : non listée.



Attention

Les dermocorticoïdes sont utilisés de manière détournée pour leurs propriétés dépigmentantes de la peau. En les appliquant en forte dose sur le corps entier, les utilisateurs s'exposent aux effets indésirables locaux et systémiques de cette classe thérapeutique.

Conseils d'application

- Se laver les mains après l'application, le port de gants peut éventuellement être recommandé lors de l'utilisation prolongée de classes à activité forte.
- Laver et désinfecter la peau avant chaque utilisation.
- Appliquer en couche fine en massant légèrement.
- Adapter la quantité à appliquer chez les nourrissons et les enfants. Pour cela, il convient de se référer à l'unité phalangette (quantité déposée sur la dernière phalange corres-

pendant à la surface de deux paumes de mains une fois appliquée).

- Appliquer la forme **crème** (onctueuse et douce) sur les lésions aiguës, suintantes et érythémateuses, au niveau des plis et sur les muqueuses et les semi-muqueuses.
- Appliquer les **gels** sur les lésions aiguës, suintantes et au niveau des plis et des régions pileuses. Éviter les gels sur les muqueuses, en particulier sur la vulve.
- Appliquer les **lotions** sur les zones pileuses et sur certaines lésions étendues. Elles assèchent les dermatoses vésiculeuses et bulleuses et ne tachent pas.
- Utiliser les **pommades** (préparations grasses à effet occlusif : propriétés humectantes et hydratantes) sur les lésions sèches, squameuses, kératosiques, lichénifiées, très croûteuses ainsi que les lésions ulcérées. Ne pas appliquer les pommades sur les régions pileuses et dans les plis (risque de macération).
- Réserver la technique d'occlusion aux lésions très épaisses, résistantes, de surface limitée, localisées au niveau des paumes et plantes mais aussi au niveau du cuir chevelu.
- Stopper l'usage des dermocorticoïdes au moins 7 jours avant la réalisation de tests allergiques cutanés programmés, notamment au niveau du dos et des bras.

Chronopharmacologie

Aux posologies recommandées, les dermocorticoïdes n'ont pas (ou peu) d'effet systémique. Ainsi, contrairement aux corticoïdes oraux qui doivent être administrés le matin, les topiques peuvent être appliqués à tout moment dans la journée sans que cela n'influe sur leur efficacité ou leur tolérance.

Préparations magistrales

Elles ne présentent pas d'intérêt car il existe suffisamment de spécialités commerciales pour couvrir toutes les indications thérapeutiques. De plus, le mélange avec d'autres

principes actifs ne garantit pas la stabilité de la préparation, de même que le déconditionnement et/ou la dilution à partir d'une spécialité commerciale.

Pour en savoir plus

American Academy of Dermatology : www.aad.org/dermatology-a-to-z/diseases-and-treatments.

Coenraads PJ. Hand eczema. *N Engl J Med* 2012; 367(19) : 1829–37, 8.

Société française de dermatologie : www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html.

ENTRAÎNEMENT Dermocorticoïdes

QCM 1

Selon la classification française, à quelle classe correspondent les dermocorticoïdes les plus faibles (exemple : l'hydrocortisone), délivrables sans prescription médicale ?

- A** Classe I.
- B** Classe II.
- C** Classe III.
- D** Classe IV.

QCM 2

Parmi les effets secondaires suivants, lesquels peuvent être induits par les dermocorticoïdes ?

- A** Hypertrophie cutanée.
- B** Vergetures.
- C** Infection.
- D** Altération pigmentaire.
- E** Aggravation d'une acné ou d'une rosacée.

Continuez à vous entraîner en ligne.



Médicaments de l'acné

Les traitements de l'acné ont beaucoup progressé depuis une vingtaine d'années. En plus des topiques classiques, la prise en charge de l'acné repose essentiellement sur des antibiotiques, tels que les cyclines ou les macrolides et les rétinoïdes. En pratique, la tétracycline reste le premier antibiotique prescrit. Il est le moins coûteux, présente peu d'effets secondaires et est bien toléré dans une utilisation à long terme. L'isotrétinoïne est certainement l'anti-acnéique le plus puissant, au prix d'un certain nombre d'effets indésirables, en particulier un important effet tératogène, ce qui explique l'encadrement de sa prescription par des précautions drastiques (contraception obligatoire, prescriptions mensuelles non renouvelables, délivrance au vu de tests de grossesse par dosages de β -HCG mensuels négatifs). À côté des traitements médicamenteux, une bonne hygiène devra être respectée. Le pharmacien d'officine dispose alors d'un vrai rôle de conseil dans le traitement de cette pathologie.

Mode d'action/Propriétés pharmacologiques


L'acné est une affection cutanée qui se caractérise par l'apparition de boutons (papules, pustules) ou d'autres lésions profondes tels que points noirs, comédons, kystes ou nodules. Atteignant principalement le visage mais aussi le cou, la poitrine, le haut du dos, les épaules et les avant-bras, l'acné constitue une pathologie fréquente qui peut toucher toutes les tranches d'âge, du nourrisson à l'adulte, essentiellement les adolescents. L'acné est souvent associée à la présence d'une bactérie, *Propionibacterium acnes*. Si la prise en charge de l'acné passe souvent par un traitement médicamenteux, il existe des alternatives comme la phytothérapie ou la chirurgie, le laser et la photothérapie dynamique.

De nombreuses classes médicamenteuses sont aujourd'hui disponibles pour la prise en charge de l'acné, permettant d'en traiter ses différentes formes.

Antibiotiques

Les antibiotiques oraux sont des anti-acnéiques efficaces, par leurs propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires consécutives à l'élimination de *Propionibacterium acnes*.

Bien que de nombreux antibiotiques soient efficaces (sulfamides, macrolides, certaines bêta-lactamines), les **cyclines** de deuxième génération (doxycycline, limécycline), inhibiteurs de la synthèse protéique, sont les plus

largement utilisés (tableau 5.4). Elles augmentent l'excrétion sébacée et possèdent une action anti-inflammatoire et anti-lipasique. Les tétracyclines sont efficaces à faible dose puisqu'elles se concentrent au sein des follicules sébacés, particulièrement en cas d'inflammation. 



À noter

Les cyclines (surtout doxycycline) sont également recommandées pour la prise en charge du rash acnéiforme fréquemment associé aux thérapies ciblées anticancéreuses, principalement de type anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

L'**érythromycine**, chef de file des **macrolides**, prévient l'élongation de la chaîne peptidique au niveau de la bactérie responsable de l'acné, inhibant ainsi la synthèse des protéines bactériennes par liaison à la sous-unité 50s des ribosomes. La **clindamycine**, famille des **lincosamides**, (Dalacine®) est également un agent extrêmement efficace contre l'acné.

Le **sulfaméthoxazole-triméthoprime** (Bactrim®) agit aussi sur l'acné inflammatoire. Il est très lipophile, ce qui augmente la pénétration intrafolliculaire.

Les **céphalosporines** peuvent être utiles chez les patients résistants aux autres antibiotiques.

L'**ampicilline** peut être utilisée chez certains patients, particulièrement des femmes enceintes acnéiques pour lesquelles l'utilisation de tétracyclines et de l'érythromycine est contre-indiquée.



À noter

Certaines études suggèrent que les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'indométacine ou l'ibuprofène peuvent exercer un effet bénéfique additif quand ils sont administrés avec les antibiotiques oraux.

Traitement hormonal

Anti-androgènes

Les anti-androgènes constituent un traitement de l'acné lorsque celle-ci est liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou à de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer, mais leur utilisation est

limitée en pratique. En effet, ils ne peuvent être prescrits que chez la femme, et dans le cadre d'une contraception efficace, pour éviter la féminisation d'un éventuel fœtus masculin. Parmi ceux-ci, on compte l'**acétate de cyprotérone** (Androcur®), qui est associé à 35 µg d'éthinylestradiol dans Diane® 35 et ses génériques, faiblement anti-androgéniques. L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse qui inhibe de manière compétitive la liaison de la 5-alpha-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles, ce qui a pour conséquence de freiner la production et l'excrétion de sébum, la croissance et le développement du poil. Son action antigonadotrope (progestatif) est amplifiée par celle de l'éthinylestradiol. L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action estrogénique mais un effet anti-estrogène, ni d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.



À savoir

Même s'il s'agit d'une association contraceptive, l'AMM de Diane® 35 ne mentionne pas la contraception.

Contraceptifs bénéfiques sur l'acné

Des associations contraceptives contenant un progestatif de deuxième génération (**lévonorgestrel**), de troisième génération (**norgestimate**) ou de quatrième génération (**acétate de chlormadinone**) possèdent également une action anti-acnéique modérée mais appréciable chez certaines femmes. Parfois, le lévonorgestrel peut aggraver l'acné de certaines patientes, ce qui peut justifier de le substituer par un contraceptif de troisième ou quatrième génération.

Isotrétinoïne (Contracné®, Curacné®, Procuta®)

L'isotrétinoïne orale a révolutionné le traitement de l'acné, car il s'agit du seul traitement efficace sur les acnés graves, nodulo-kystiques, et aussi du seul anti-acnéique dont l'action est durable, et même souvent définitive. En effet, l'isotrétinoïne orale entraîne, par un mécanisme encore mal connu mais non hormonal, une atrophie des glandes sébacées.

Toutefois, l'isotrétinoïne n'est pas efficace sur les acnés essentiellement rétentionnelles, elle est moyennement efficace sur l'acné d'intensité modérée et peut entraîner des poussées inflammatoires en début de traitement.

Gluconate de zinc (Effizinc®, Granions de Zn®, Rubozinc®)

Le gluconate de zinc peut être utilisé pour le traitement de l'acné inflammatoire minime à modérée, en cas de contre-indication, d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux.

Traitements par voie locale

Quatre types de traitements locaux sont actuellement commercialisés dans la prise en charge de l'acné :

- les **kératolytiques ou comédolytiques** tels que l'**acide rétinoïque** (vitamine A acide) avec ses isomères (adapalène, trétinoïne, isotrétinoïne) sont recommandés dans le traitement de l'acné à prédominance rétentionnelle. La trétinoïne, agent comédolytique le plus efficace, augmente le taux de renouvellement épidermique et diminue l'adhésion des cellules cornées, inhibant ainsi la formation de comédons tout en facilitant le ramollissement et l'expulsion de comédons existants. La trétinoïne modifie non seulement la kératinisation cellulaire mais elle diminue également le nombre de couches cellulaires normales du *stratum corneum* de 14 à 5, ce qui permet de potentialiser la pénétration des agents topique associés ;
- le **peroxyde de benzoyle** présente essentiellement une activité anti-infectieuse (bactéricide), mais aussi une activité comédolytique. Cet agent est décomposé par la cystéine présente dans la peau, conduisant à la formation d'un radical libre oxygéné capable d'oxyder les protéines bactériennes présentes dans les follicules sébacés, diminuant ainsi la présence de *P. acnes* et, en conséquence, la quantité d'acides gras libres. Ainsi, après 14 jours d'application de peroxyde de benzoyle à 5 %, les acides gras libres sont réduits de 50 à 60 %, les bactéries anaérobies de 84 % et les bactéries aérobies (*P. acnes*) de 98 %. Le peroxyde de benzoyle peut aussi réduire la taille et le nombre des comédons présents et inhiber la sécrétion de sébum. Il agit sur l'ensemble des facteurs responsables de l'acné, ce qui explique sa grande efficacité ;
- les **antibiotiques**, en particulier l'**érythromycine** (Eryfluid®, Stimycine®, Erythrogel®, Eryacné®) et le **clindamycine** (Dalacine T Topic®, Zindacline®) agissent sur les lésions acnéiques par leur effet bactériostatique ou anti-inflammatoire. Les lésions papuleuses et pustuleuses répondent mieux. L'acné comédonienne ou kystique peut ne pas être influencée par ce traitement ;
- l'**acide azélaïque** (Finacea®, Skinoren®) exerce un effet antimicrobien sur *P. acnes*, principal responsable des

phénomènes inflammatoires. Ainsi, il peut être utilisé en cas d'acné localisée à prédominance inflammatoire, même si son efficacité semble limitée. L'acide azélaïque possède également une influence sur l'hyperkératose folliculaire en inhibant la synthèse de l'ADN et donc la prolifération des kératinocytes.

Indications

- **Acné rétentionnelle simple**, traitement local : essentiellement trétinoïne, peroxyde de benzoyle.
- **Acné inflammatoire**, traitement antibiotique oral prolongé, en général par la doxycycline, gluconate de zinc, associé au traitement local de type acide azélaïque...
- **Acné nodulokystique** ou acné inflammatoire grave, acné conglobata : isotrétinoïne orale.
- **Acné papulopustuleuse** importante résistant à un traitement antibiotique et à un traitement local bien conduit ou rechutant rapidement après un tel traitement : isotrétinoïne orale.
- **Acné d'évolution cicatricielle** définitive : isotrétinoïne orale.



À noter

Depuis juin 2012, la minocycline ne dispose plus d'AMM dans le traitement de l'acné en raison de son profil de risque défavorable par rapport aux autres cyclines, avec notamment des atteintes auto-immunes et des manifestations d'hypersensibilité graves telles que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS = *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Effets indésirables

Tétracyclines

- Troubles digestifs mineurs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite).
- Candidoses anales ou génitales.
- Hypoplasie de l'émail et dyschromie dentaire en cas d'administration chez l'enfant de moins de 8 ans ou chez la femme enceinte (la croissance dentaire étant quasiment terminée dès l'âge de 12 ans, l'utilisation de tétracycline chez les jeunes acnéiques est sans risque).

- Photosensibilité.
- Toxidermie et céphalées (limécycline).

Hormones

- Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).
- Candidoses vaginales.
- Modification de l'humeur et de la libido, nervosité.
- Rares événements thromboemboliques veineux (phlébite, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), plus fréquents avec les contraceptifs de troisième et quatrième générations, en particulier la cyprotérone.

Isotrétinoïne

- Effet tératogène, persistant 1 mois après le traitement.
- Sécheresse des muqueuses, responsable d'épistaxis et d'une intolérance aux lentilles de contact, sécheresse labiale, érythème et fine desquamation des mains et/ou du visage accompagnée ou non d'une hypersensibilité au soleil, et plus rarement alopecie transitoire.
- Rares myalgies et arthralgies, pouvant notamment gêner les sportifs.
- Rares hypertriglycémies et/ou hypercholestérolémies transitoires, très rares élévations des enzymes hépatiques. C'est pourquoi des bilans hépatique et lipidique (triglycérides et cholestérol) seront obligatoirement effectués avant et 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, ce qui permettra d'ajuster le traitement en fonction de la tolérance.
- Troubles psychiatriques : les études publiées n'ont pas permis à ce jour de démontrer une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. Les cas de suicide décrits concernent majoritairement des patients avec des antécédents psychiatriques tels qu'une dépression.



À noter

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant leur traitement par isotrétinoïne ni au cours du mois suivant son arrêt du fait du risque potentiel de contaminer les femmes enceintes transfusées.

Les kératolytiques ou le peroxyde de benzoyle sont souvent assez irritants, notamment en début de traitement.

Par ailleurs, le peroxyde de benzoyle peut décolorer les textiles (vêtements, draps) et les phanères (exemple : les cheveux).



À savoir

L'utilisation d'antibiotiques pendant des périodes prolongées (plusieurs mois) par voie locale et générale dans le traitement de l'acné a pour conséquence de promouvoir les résistances bactériennes. Ces résistances bactériennes ont elles-mêmes un impact sur l'efficacité clinique des antibiotiques dans le traitement de l'acné et sont responsables d'échecs thérapeutiques. Se pose aussi le problème de la sélection de germes multirésistants qui conduit à une augmentation du risque d'infections graves. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser les antibiotiques généraux sur des périodes aussi courtes que possibles (maximum 3 mois consécutifs).

Contre-indications

- Grossesse : isotrétinoïne, cyclines.
- Enfant de moins de 8 ans : cyclines.

Grossesse et allaitement

L'**isotrétinoïne** présente un puissant effet tératogène. Ainsi, avant toute administration ou renouvellement d'isotrétinoïne, il sera impératif de vérifier que la patiente n'est pas enceinte par un test de grossesse (dosage de β -HCG) et qu'un moyen efficace de contraception a été instauré au minimum 1 mois avant le début du traitement. La méthode contraceptive sera poursuivie pendant 1 mois suivant l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. Au terme de cette période, il conviendra de vérifier l'absence de grossesse par un test pratiqué 1 semaine après la fin de la contraception, c'est-à-dire 5 semaines après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne.

Les **cyclines**, qui peuvent altérer l'email dentaire du fœtus et de l'enfant, seront proscrites chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement.

De même, le **peroxyde de benzoyle** ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.



À noter

Il n'a pas été décrit d'accident tératogène avec la trétinoïne en application locale mais, par mesure de précaution, son utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillée.

Interactions médicamenteuses

Les cyclines sont contre-indiquées en association avec l'isotrétinoïne en raison du risque d'hypertension intracrânienne.

Les sels de zinc diminuent l'absorption digestive des cyclines et devront donc être administrés à distance (plus de 2 heures si possible).

Par ailleurs, les cyclines, qui peuvent interagir avec les ions métalliques (Ca, Mg, Al) présents dans les préparations antiacides (Maalox®...) et les produits laitiers, ne devront pas être administrées simultanément avec ces produits.

Associations

Les traitements systémiques pourront être associés à une prise en charge locale de l'acné. En revanche, il n'est pas recommandé d'administrer plusieurs traitements *per os* simultanément.

Au niveau local, il est fréquent d'associer l'acide rétinoïque au peroxyde de benzoyle ou à un antibiotique comme l'érythromycine dont les effets sont complémentaires :

- adapalène + peroxyde de benzoyle = Epiduo® gel;
- trétinoïne + érythromycine = Erylik® gel.

Stratégie thérapeutique

En première intention, l'ANSM recommande l'utilisation de la **doxycycline** (voire de la limécycline). L'utilisation de ces deux cyclines doit se limiter à 3 mois de traitement continu. L'érythromycine n'est utilisée qu'en cas de contre-indication aux cyclines. Le risque de colite pseudomembraneuse de la clindamycine limite son utilisation par voie systémique aux cas uniquement très sévères et ne répondant pas aux autres modalités thérapeutiques.

L'**isotrétinoïne** doit être réservée aux acnés sévères nodulokystiques et aux acnés résistant à un traitement classique (antibiotique), en association avec

des traitements locaux pendant au moins 3 mois. L'isotrétinoïne est administrée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour (éventuellement moins au début du traitement). Son absorption est augmentée lors de la prise au cours d'un repas. L'amélioration débute après quelques semaines et se poursuit au-delà de l'arrêt du traitement, qui dure entre 4 à 8 mois en général.

Les **traitements locaux** s'administrent à raison de une ou deux applications par jour. En cas d'irritation importante, il est conseillé d'espacer les applications à un jour sur deux. Les premiers signes d'amélioration apparaissent généralement après 4 à 6 semaines. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois. Les antibiotiques locaux sont recommandés en seconde intention dans les formes d'acné localisées à prédominance inflammatoire, en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle.

Modalités pratiques et conseils au patient

Toute patiente traitée par **isotrétinoïne** se verra remettre par son médecin un carnet de suivi qu'elle devra présenter à chaque consultation médicale ainsi qu'à chaque délivrance de son traitement par le pharmacien, sachant que la durée de prescription est limitée à 1 mois. Le médecin ainsi que le pharmacien y apposeront les mentions nécessaires : lors de la première délivrance, le pharmacien devra vérifier que l'accord de soins et de contraception est signé, que le niveau de compréhension de la patiente a été évalué par le médecin; il devra également vérifier que le dernier test de grossesse (dosage de β HCG) a été réalisé au maximum 3 jours avant la prescription, cette dernière ne devant pas dater de plus de 7 jours au moment de la délivrance. Lors du renouvellement, seul le test de grossesse est à contrôler.

Le **peroxyde de benzoyle** peut être soumis à prescription médicale (Cutacnyl®, Eclaran®, Panogel®, liste II) ou délivré à l'officine sans ordonnance (Curaspot®).

Conseils d'hygiène

Ils restent bien sûr valables quel que soit le traitement.

• **Nettoyage du visage** : la peau doit être nettoyée matin et soir à l'aide d'un produit adapté aux peaux acnéiques pour ne pas majorer l'hyperséborrhée réactionnelle (syndet [*synthetic detergent*] pour peaux grasses, gel moussant spécial peaux acnéiques ou lotion sans rinçage). Il convient d'éviter les laits « 2 en 1 », les laits de toilette pour bébé, le savon de Marseille et les lotions alcoolisées.

• **Traitement des lésions le soir** :

– traitement de fond pour l'ensemble du visage pour lutter à la fois contre la séborrhée, l'inflammation et l'hyperkératinisation avec l'aide de crèmes kératorégulatrices à base d'acide salicylique ou de rétinoïdes qui évitent l'obstruction des glandes sébacées (Bactopur soin correcteur® Lutsine, Exfoliac Acnomega® 100 ou 200 Noreva, Effaclar duo® La Roche Posay...). Elles peuvent provoquer des picotements lors de l'application et sont à appliquer sur une peau propre et sèche, une fois par jour. Si l'irritation est trop importante, les applications seront espacées. L'amélioration nécessite 4 à 6 semaines de traitement. Attention, le peroxyde de benzoyle décolore les vêtements ou draps;

– traitement ponctuel sur les boutons : de façon ciblée, traiter chaque lésion inflammatoire par un produit antiseptique et astringent.

• **Hydratation cutanée le matin** : la peau est souvent déshydratée par les traitements anti-acnéiques irritants. Des formules non comédogènes (Cleanance émulsion® Avène, Effaclar hydratant matité active® La Roche Posay...) sont adaptées. En cas de traitement par isotrétinoïne, il est recommandé d'appliquer, plusieurs fois par jour si nécessaire, une crème hydratante sans alphahydroxyacides (AHA) sur le visage, une crème protectrice sur les lèvres (Céralip® La Roche Posay, Ceracuta® Noviderm...) et des larmes artificielles en gel pour hydrater la cornée (Gel-larmes® Laboratoire Théa, Lacrigel® laboratoire Europhta...).

• **Exfoliation cutanée** : l'exfoliation une à deux fois par semaine permet d'éliminer les cellules mortes et les impuretés afin d'éviter la formation de bouchons cornés (Bactopur exfoliant doux® Lutsine, Boréade gommage® Noviderm, Exfoliac gel désincrustant® Noreva...).

• **Protection solaire** : le soleil améliore l'acné dans un premier temps en asséchant les lésions, mais il provoque un épaississement de la couche cornée, responsable d'une flambée de boutons un mois plus tard. Il est préférable de choisir une photoprotection qui concilie indice élevé et formulation adaptée aux peaux acnéiques (Cleanance Solaire Haute Protection SPF 30® Avène, Photoderm AKN mat SPF 40® Bioderma...). Le traitement par des médicaments photosensibilisants (doxycycline, isotrétinoïne) contre-indique toute exposition solaire.

• **Maquillage** : il est possible de camoufler les imperfections d'une peau acnéique en prenant soin de choisir des produits non comédogènes (Avène couvrance®, Tolériane Teint compact® La Roche Posay...).

• **Grattage** : il faut conseiller de ne pas gratter les boutons et points noirs, cela favorisant la prolifération bactérienne et l'apparition de nouveaux boutons comme de cicatrices.

Pour en savoir plus

ANSM. 2007. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Recommandations de bonne pratique/Argumentaire Lien Internet : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a40e781e8dc78eb1cf712c568aaec8f4.pdf

ANSM. 2014. Dossier : Diane 35 et ses génériques. Line Internet : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/(offset)/0).

Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *BMJ* 2013; 346 : f2634 8.

ENTRAÎNEMENT Médicaments de l'acné

QCM 1


Quel(s) suivi(s) biologique(s) est (sont) imposé(s) chez un(e) patient(e) traité(e) par isotrétinoïne ?

- A Test de grossesse.
- B Dosage des transaminases.
- C Dosage de la glycémie.
- D Dosage des triglycérides.
- E Dosage du cholestérol total.


QCM 2

Quel(s) traitement(s) peu(ven)t être associé(s) avec les cyclines dans la prise en charge de l'acné ?

- A Trétinoïne en topique.
- B Isotrétinoïne *per os*.
- C Zinc *per os*.
- D Érythromycine *per os*.
- E Érythromycine en topique.

 Pour continuer à vous entraîner en ligne.



 Pour accéder au tableau 5.4, « Principaux anti-acnéiques ».



Médicaments du psoriasis

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire cutanée chronique pouvant entraîner un fort retentissement sur la qualité de vie des patients. Il convient de trouver pour chaque patient le traitement symptomatique efficace parmi l'ensemble des thérapeutiques indiquées, comprenant des traitements locaux (corticoïdes, rétinoïdes, photothérapie UV), et lorsque ceux-ci ne sont pas suffisants, des médicaments par voie générale tels qu'un dérivé de la vitamine A (acitrétine), un cytotoxique (méthotrexate), un immunosuppresseur (ciclosporine) et les biothérapies, avec en particulier les anti-TNF α (tableau 5.5). Le pharmacien peut accompagner le patient dans l'acceptation de sa maladie et l'utilisation optimale des traitements prescrits. Des associations de patients telles que l'« Association pour la lutte contre le psoriasis » ou le « Groupe français du psoriasis » pourront utilement accompagner les malades.

Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse en plaques polycycliques à contours nets, retrouvée assez fréquemment dans la population. L'hyperkératinisation anormale retrouvée est associée à un contexte pro-inflammatoire dû aux lymphocytes T-CD4. Cette pathologie évolue en poussées, localisées en particulier au niveau du cuir chevelu, des coudes, des genoux et des ongles. Sa prise en charge fait appel à des traitements locaux mais aussi généraux.

Traitement local

Les topiques constituent le traitement de première intention chez les patients atteints d'un **psoriasis peu étendu** ou de sévérité modérée, accompagné d'un faible retentissement sur la qualité de vie.

Kératolytiques

Les médicaments disponibles contiennent principalement de l'**acide salicylique** en association aux **dermocorticoïdes** (exemple : Diprosalic[®] composé d'acide salicylique et de bétaméthasone). D'autres kératolytiques tels que l'**urée** à 15 % minimum, l'**acide lactique** ou le **glycolate de guanidine** peuvent être utilisés. Ils sont ainsi

retrouvés dans de nombreux produits. Ces kératolytiques diminuent la cohésion cornéocytaire et, de ce fait, l'épaisseur de la couche cornée. Ils possèdent de plus un effet hydratant.

Dermocorticoïdes (cf. chapitre correspondant)

Les **corticoïdes** exercent des effets anti-inflammatoires indirects, entre autres par inhibition de la phospholipase A₂, enzyme requise pour la production d'acide arachidonique, précurseur des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines (tableau 5.6).

Dérivés de la vitamine D

Le **calcipotriol** (Daivonex[®] crème), le **calcitriol** (Silkis[®] pommade) et le **tacalcitol** (Apsor[®] pommade ou émulsion) sont des analogues structuraux de la vitamine D capables de se lier au récepteur nucléaire spécifique appelé VDR (*Vitamin D Receptor*), notamment présent au niveau des kératinocytes. Le complexe ainsi formé se lie à l'ADN et modifie l'expression de certains gènes entraînant différentes réponses biologiques. Il en résulte notamment une diminution de la prolifération des kératinocytes accompagnée d'une augmentation de leur différenciation.

Rétinoïdes topiques

Un seul rétinoïde est indiqué dans le traitement du psoriasis : le **azarotène** (Zorac[®]). S'il exerce un effet kératolytique et anti-inflammatoire, son mécanisme d'action est mal connu et ne peut pas être assimilé à celui des rétinoïdes par voie orale.

Traitements généraux

Les traitements administrés par voie générale sont indiqués dans le **psoriasis étendu** entraînant un fort retentissement sur la qualité de vie et résistant aux traitements locaux. Ils relèvent d'une prescription spécialisée.

Photothérapie

La photothérapie comprend deux techniques : la PUVAthérapie et la photothérapie UVB. Elle est prescrite au rythme de trois séances par semaine pendant environ 2 mois, puis une à deux séances hebdomadaires

pour le traitement d'entretien. Associée aux autres traitements médicamenteux du psoriasis, elle permet de diminuer les doses de médicaments. Elle est contre-indiquée en cas de psoriasis photosensible aggravé par le soleil.

PUVathérapie

L'exposition aux **rayons UVA** active un médicament photosensibilisant, le **méthoxsalène** (Méladine®), administré au patient 2 heures plus tôt à une dose qui est fonction de son poids. Les psoralènes ainsi activés présentent une activité antimétabolite par interaction directe avec l'ADN, une photo-inactivation des protéines et une immunosuppression, propriétés bénéfiques au traitement du psoriasis.

Photothérapie UVB

En créant des lésions au niveau de l'ADN, les **rayons UVB** exercent une action antimétabolite, immunosuppressive et anti-inflammatoire. La dose appliquée (en joules/cm²) dépend du phototype de la peau (six phototypes différents allant de peau claire à foncée sont utilisés). Le traitement par photothérapie UVB présente des risques carcinogènes négligeables par rapport à la PUVathérapie, mais son efficacité reste largement inférieure.

Rétinoïdes

Les rétinoïdes (**acitrétine**), dérivés de synthèse de la vitamine A, se lient aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinique (RAR) sous forme d'un hétérodimère avec les RXR. La liaison du dimère à l'ADN (au niveau du site *Retinoic Acid Response Element* RARE) modifie l'expression de gènes régulant la prolifération cellulaire ainsi que le processus de différenciation et de kératinisation de l'épiderme. Les rétinoïdes sont également capables d'inhiber la migration des polynucléaires neutrophiles en provenance des capillaires du derme vers l'épiderme, permettant donc de limiter la réaction inflammatoire.

Méthotrexate (Novatrex®)

Le **méthotrexate** est un cytotoxique antimétabolite, analogue de l'acide folique, inhibant ainsi la dihydrofolate réductase et bloquant l'activité de la thymidylate synthétase, nécessaire à la synthèse des nucléotides. Le méthotrexate inhibe la prolifération des kératinocytes, exerce une action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Ciclosporine (Néoral®)

La **ciclosporine** est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine bloquant le signal calcium-dépendant de l'activation des lymphocytes T. C'est ainsi que la ciclosporine prévient la transcription du gène codant pour l'interleukine 2, indispensable à la prolifération des lymphocytes. Dans le traitement du psoriasis, la ciclosporine réduit l'inflammation et la production des cellules cutanées.

Biothérapies

Afin de lutter contre la composante inflammatoire, deux types de thérapies issues du génie génétique sont utilisés dans le psoriasis : les anti-TNF α (facteur nécrosant des tumeurs alpha) et les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (cf. « Thérapies ciblées immunosuppressives »).

Anti TNF-alpha

Dans le traitement du psoriasis, les anti-TNF α permettent d'inhiber la réponse auto-immune inflammatoire, le TNF α étant une cytokine pro-inflammatoire majeure.

- Etanercept (Enbrel®) : récepteur soluble du TNF α compétitif bloquant la liaison du TNF α à ses récepteurs cellulaires.
- Adalimumab (Humira®) : anticorps monoclonal humain recombinant capable d'inhiber sélectivement la liaison du TNF α soluble à ses récepteurs cellulaires de surface.
- Infliximab (Remicade®) : anticorps monoclonal chimérique humain/murin présentant une grande affinité pour le TNF α soluble et transmembranaire.

Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire

L'ustékinumab (Stélara®) est un anticorps monoclonal humain fixant et bloquant les interleukines IL-12 et IL-23. En inhibant les cascades de signalisation de ces cytokines, l'ustékinumab prévient la propagation de la réponse immunitaire et plus particulièrement l'activation des lymphocytes.

Pharmacocinétique

Les dérivés de la vitamine D sont faiblement absorbés au niveau cutané et rapidement métabolisés en composés inactifs.

Le tazarotène est une prodrogue, rapidement absorbée pour être transformée par une estérase en sa forme active, l'acide tazaroténique, qui sera rapidement éliminé.

Pour une meilleure absorption et une meilleure tolérance digestive, le méthoxsalène Méladinine® doit être administré lors d'un repas.

Compte tenu de leur nature protéique, les biothérapies sont administrées par voie injectable.

Indications

- Décapage des lésions épaisses psoriasiques : kératolytiques associés aux dermocorticoïdes.
- Formes très localisées : non traitées ou traitement local par tazarotène (Zorac®), calcipotriol (Daivonex®), éventuellement associé à la bétaméthasone (Daivobet®), ou PUVAthérapie partielle.
- Forme en gouttes : photothérapie et bains d'huile de Cade (Caditar®).
- Formes étendues et sévères : rétinoïdes associés à la PUVAthérapie (limitée à trente séances par an et deux cents séances sur toute une vie) et en cas d'échec, méthotrexate ou ciclosporine.
- Psoriasis associé à une atteinte rhumatoïde : méthotrexate.
- Psoriasis pustuleux et kératodermie palmo-plantaire invalidante : acitrétine (Soriatane®) éventuellement en association à la PUVAthérapie.
- Psoriasis en plaques graves chroniques de l'adulte ou échec ou contre-indication ou intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la PUVAthérapie : biothérapies.
 - Psoriasis en plaque de l'adulte (et de l'enfant à partir de 6 ans pour étanercept) : étanercept, infliximab, adalimumab et ustékinumab.
 - rhumatisme psoriasique : étanercept, infliximab et adalimumab.



À noter

En cas d'affection chronique et récidivante, après le traitement d'attaque, les traitements seront diminués très progressivement. Pour obtenir de meilleurs résultats, il paraît souhaitable d'alterner les traitements, 4 mois de PUVA, puis 4 mois de méthotrexate, ensuite 4 mois de ciclosporine. Avec les biothérapies, les traitements peuvent selon les cas être poursuivis plus longtemps.



À savoir

Les dermocorticoïdes sont principalement utilisés dans des traitements d'urgence. C'est un traitement d'attaque qui permet de blanchir rapidement les lésions. Ils sont classés selon leur activité très forte, forte, modérée ou faible. Le choix de la classe se fera en fonction de la sévérité, le caractère inflammatoire et la localisation des lésions, ainsi que le risque d'effets secondaires (tableau 5.6).

Effets indésirables

Des effets secondaires communs sont retrouvés :

- tératogénicité (rétinoïdes, méthotrexate);
- immunosuppression et risque d'infections (méthotrexate, ciclosporine, anti-TNF α);
- troubles gastro-intestinaux et céphalées (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate).

Pour autant, le profil d'effets indésirables est assez spécifique de chaque classe de médicaments.

Tableau 5.6. Classification française et indications des dermocorticoïdes utilisés dans le traitement du psoriasis

Classes	Activité	Indications	Exemples
I	Très forte	Plaques limitées et résistantes de psoriasis, à localisation palmoplantaire, sur les coudes ou les genoux	bétaméthasone (Diprolène® crème ou pommade), clobétasol (Dermoval® crème ou gel, Clobex® shampooing, Clarelux® mousse pour application cutanée)
II	Forte	Traitement du psoriasis à l'exclusion des plaques très étendues	bétaméthasone (Betneval®), Diprosone désionide (Locatop®), diflucortolone (Nérisone®), difluprednate (Epicopic®), hydrocortisone (Locoid®)...
III	Modérée	Atteintes des plis, dans les zones pileuses ou en relais d'autres corticoïdes d'activité plus forte	désionide (Locapred®, Trisédonit®)

NB : la numérotation de cette classification est inversée dans le système international.

Corticoïdes

Lors d'un traitement au long court : atrophie cutanée, vergetures, dépigmentations, eczéma de contact et infections secondaires. Lors d'utilisation sur de grandes surfaces, il existe un risque d'insuffisance surrénale. L'arrêt brutal du traitement peut entraîner une rechute, voire un effet rebond.

Dérivés de la vitamine D

Les dérivés de la vitamine D ne présentent que très peu d'effets secondaires par rapport aux dermocorticoïdes. Seules des irritations en début de traitement peuvent survenir. Pour des doses élevées sur une surface corporelle importante, une hypercalcémie peut survenir, mais celle-ci sera réversible à l'arrêt du traitement.

Rétinoïdes

Locaux : prurit, sensation de brûlure, érythème et irritation.
Généraux : sécheresse de la peau et des muqueuses (buccale, nasale et oculaire), desquamation, prurit, diminution de la vision nocturne, troubles de l'humeur, augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie.

PUVathérapie

Brûlures, phototoxicité, nausées...

UVB

Brûlures de type « coups de soleil ».

Méthotrexate

Asthénie, hépatotoxicité, hématotoxicité, néphrotoxicité. Pour limiter les effets secondaires, une supplémentation en acide folique (acide folique CDD® 5 mg, Spéciafoldine® 5 mg) ou en acide folinique (Léderfoline® 5, 15, 25 mg, Folinoral® 5, 25 mg) est recommandée (à doses équivalentes, à distance et après la prise hebdomadaire de méthotrexate).

Ciclosporine

Tremblements, fourmillements, augmentation de la pilosité faciale, hyperplasie gingivale, néphrotoxicité (surveillance de la fonction rénale par la créatinine plasmatique tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les mois), hypertension artérielle (mesure de la pression artérielle tous les mois).



À noter

La ciclosporine est prescrite en cure de 3 à 6 mois dans le traitement du psoriasis avec une limitation de 2 ans de traitement afin de limiter les effets secondaires à long terme tels que l'insuffisance rénale.

Anti-TNF α

De par leur effet immunodépresseur, les anti-TNF α exposent aux risques d'infections (tuberculose, infection à pyogènes ou opportuniste, septicémie) pouvant parfois engager le pronostic vital. Avant toute mise en place du traitement, il est donc nécessaire de réaliser des examens complémentaires tels qu'une radiologie des poumons, un scanner des sinus, une radiologie panoramique dentaire, une IDR à la tuberculine ainsi qu'un examen clinique complet.



À savoir

Pour limiter le risque de réaction cutanée au point d'injection avec les biothérapies, le pharmacien peut conseiller au patient de sortir le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection afin qu'il se réchauffe à température ambiante et de l'injecter lentement.

Contre-indications

- **Dérivés de vitamine D** : hypercalcémie (quelle qu'en soit l'origine).



À noter

Il est conseillé de proscrire les applications de dérivés de la vitamine D au niveau du visage.

- **Rétinoïdes** : insuffisance rénale et hépatique; hyperlipidémie.
- **Méthotrexate** : insuffisance rénale, hépatique et respiratoire; immunodépression.
- **Ciclosporine** : maladies évolutives et maladies virales chroniques.
- **Anti-TNF α** : antécédents de cancers.



À noter

Avant toute mise en place d'un traitement par ciclosporine ou méthotrexate, un bilan sanguin (NFS, plaquettes, inflammation, fonction rénale [créatininémie], fonction hépatique [transaminases, phosphatases alcalines, albumine, bilirubine], sérologie des hépatites B et C, bilan lipidique) et un examen dentaire doivent être effectués.

Grossesse et allaitement

Compte tenu du risque important de tératogénicité, les rétinoïdes sont contre-indiqués en cas de grossesse (ce qui explique des modalités particulières de prescription et de délivrance à respecter) et d'allaitement. Il en est de même pour le méthotrexate.



À savoir

En cas de traitement par méthotrexate, une contraception efficace doit être mise en place chez l'homme et chez la femme 1 mois avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant les 3 mois pour une femme et 5 mois pour un homme suivant l'arrêt du traitement. Le méthotrexate pouvant provoquer des anomalies graves et potentiellement irréversibles de la spermatogenèse, les hommes doivent être informés sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement.

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée sur les corticoïdes locaux. Les corticoïdes locaux suite à leur passage transdermique peuvent être excrétés dans le lait maternel, selon la surface traitée, le degré d'altération épidermique et de la durée du traitement. En revanche, des études sur la prise de corticoïdes *per os* ont été réalisées, ne mettant pas en évidence un risque de malformation supérieur à celui de la population générale.

Les biothérapies ne sont pas administrées pendant la grossesse et l'allaitement (par manque d'information), il est donc nécessaire de mettre en place une contraception efficace avant de débiter le traitement, pendant toute sa durée et durant les mois suivant son arrêt.

Interactions médicamenteuses

De nombreuses associations contre-indiquées sont retrouvées avec les traitements du psoriasis. Certaines sont communes à tous les médicaments cytotoxiques ou immunosuppresseurs comme les vaccins vivants atténués (en particulier anti-amarile) ou spécifiques à chaque classe.

Rétinoïdes

- + cyclines (risque d'hypertension intracrânienne).
- + méthotrexate (risque d'hépatite).
- + vitamine A (risque d'hypervitaminose).

Méthotrexate

- + acide acétylsalicylique à doses antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire (pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine), AINS (compétition au niveau de l'élimination rénale et majoration de la toxicité).
- + phénytoïne (risque de convulsions).
- + triméthoprime, pénicillines, probénécide (majoration de la toxicité hématologique).

Ciclosporine

- + médicaments néphrotoxiques (méthotrexate, aminosides, organoplatines, produits de contraste iodés, IEC, ARA II...).
- + inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 (y compris pamplemousse et millepertuis).

Associations

Il est possible d'associer vitamine D et dermocorticoïdes. Cela permet de diminuer les doses de corticoïdes et donc les effets secondaires de ceux-ci. Des spécialités à usage local contenant cette association sont commercialisées : Daivobet® gel ou pommade, ou Xamiol® gel.

Modalités pratiques et conseils au patient

Rétinoïdes

Lors de la première prescription de rétinoïdes généraux chez une femme en âge de procréer, un dermatologue

doit lui remettre un carnet et lui faire signer un accord de soins et de contraception. La patiente y certifiera avoir été informée du risque de malformation chez l'enfant en cas de grossesse pendant le traitement et les 2 ans qui suivent l'arrêt. Elle s'engagera à effectuer une contraception efficace pendant 1 mois au minimum avant le début du traitement, pendant toute sa durée et durant les 2 ans suivant son arrêt. Un test de grossesse (dosage plasmatique de bêta-HCG) sera réalisé durant les 3 jours précédant la prescription initiale. Les résultats devront être inscrits dans le carnet de suivi. Si le test de grossesse est positif, le pharmacien ne pourra pas délivrer le médicament.



À noter

Afin d'éviter que la contraception hormonale soit inefficace au cours d'un traitement par rétinoïdes, la patiente ne devra pas consommer d'alcool pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivront son arrêt.

Tout médecin peut renouveler la prescription initiale annuelle du dermatologue sur la base d'un test de grossesse négatif datant de moins de 3 jours. Chaque prescription est valable pour 1 mois. La dispensation devra avoir lieu dans les 7 jours suivants la prescription. À chaque délivrance, le pharmacien devra vérifier le résultat des tests de grossesse et noter la date de délivrance du médicament.

Biothérapies

Les anti-TNF α (etanercept, adalimumab) et l'ustékinumab sont des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle, réservés à certains spécialistes (en particulier dermatologues) et dont le renouvellement est restreint aux mêmes spécialistes en ville. La prescription s'effectuera dans tous les cas sur une ordonnance à quatre volets. À chaque renouvellement, le patient doit présenter la PIH devant dater de moins de 1 an. Un exemplaire de l'ordonnance devra être conservé pendant 3 ans à l'officine.

Rémicade[®] est réservé à l'usage hospitalier. Le patient doit rester en observation pendant 1 heure après la perfusion en raison de possibles réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Le patient doit toujours détenir sur lui sa carte de signalement qu'il aura reçue à l'instauration du traitement.

Méthotrexate

Le rythme d'administration hebdomadaire doit être strictement respecté (une administration quotidienne expose à des risques toxiques majeurs). Le pharmacien doit indiquer clairement sur le conditionnement du médicament le jour de la semaine où le méthotrexate sera administré (jusqu'à dix comprimés à 2,5 mg en une seule fois). Le jour doit être spécifié par le médecin sur l'ordonnance, accompagné de la mention « prise unique par semaine ». Il conviendra de bien rappeler l'interêt et les modalités de la supplémentation en acide folique ou folinique (ne surtout pas administrer en même temps sous peine de voir l'efficacité du méthotrexate réduite).

Stratégie thérapeutique

Avant tout traitement, il est nécessaire d'informer le patient sur la maladie et son évolution. Il est important de lui dire que les traitements ne guérissent pas la maladie mais permettent une disparition transitoire plus ou moins complète des lésions. Le choix du traitement s'effectuera en fonction de la sévérité du psoriasis, évaluée par l'étendue des plaques ainsi que par le retentissement sur la qualité de vie (*voir* « Indications »).

Conseils associés

Les conseils au patient sur le soin de sa peau au quotidien viennent compléter le traitement médicamenteux. Ces deux aspects (traitement médicamenteux et soins) sont complémentaires et indispensables pour une bonne efficacité thérapeutique.

Hydratation

L'hydratation est nécessaire au quotidien afin de limiter les démangeaisons et les tiraillements de la peau, en particulier après les séances d'UVB. Plusieurs solutions s'offrent au patient :

- soins hydratants classiques, à base de différentes formes galéniques plus ou moins grasses. Le baume constitué uniquement d'une phase huileuse est utilisé sur les parties particulièrement sèches telles que les genoux, les coudes et lèvres, etc (exemple : baume Lipikar[®], laboratoire La Roche Posay). Les crèmes et laits pénètrent plus rapidement et ne laissent pas de film gras sur la peau. Ils pourront être utilisés sur tout le corps :

- crème : Ictyane[®] (laboratoire Ducray), Trixérat[®] (laboratoire Avène),
- lait : Supleance corps[®] (Uriage), Psoriane Saint Gervais[®] lait hydratant (Noreva);

- kératolytiques sans acide salicylique. Les crèmes enrichies en AHA (Alpha Hydroxy Acides) au pouvoir kératolytique sont le plus couramment utilisées (exemple : Ikériane® crème émolliente, Ducray);
- kératolytiques contenant de l'acide salicylique : Akérat 30® émulsion (Avène) contient de l'acide lactique (AHA) et de l'urée à 30 % possédant un effet kératolytique. L'acide salicylique stabilise l'urée et potentialise ainsi son action.

Hygiène

Pour la toilette, on peut conseiller de ne pas utiliser de produits irritants afin d'éviter le risque d'apparition du syndrome de Koebner (apparition de plaques de psoriasis sur la peau saine). Il convient d'utiliser des pains dermatologiques, gels et crèmes de douche hypoallergéniques. Exemples : Lipikar® syndet (La Roche Posay), pain dermatologique au lait d'avoine (A-derma), Exomega® gel moussant (A-derma), Ictyane® crème de douche (Ducray), etc.

Pour le visage, on préconisera d'utiliser la Gelée micellaire® cristalline (Bio Derma) ou encore l'Eau nettoyante Sensiphase® (A-Derma) qui peuvent également servir au démaquillage.

Maquillage

Il est possible d'utiliser du maquillage (hypoallergénique, non comédogène) pour atténuer les rougeurs du visage.

Protection solaire

Le soleil possède des effets positifs sur les lésions psoriasiques. Cependant, certains traitements comme les rétinoïdes étant fortement photosensibilisants, il est nécessaire que le patient se protège des effets nocifs des UVA et UVB en utilisant une protection solaire adaptée, c'est-à-dire des produits à haute protection SPF 50. Les soins solaires doivent être appliqués toutes les 2 heures.

Lors de la dispensation du médicament administré avant la PUVAthérapie, le pharmacien doit informer le patient du risque de photosensibilisation des psoralènes et lui conseiller de se protéger du soleil durant le reste de la journée : protéger les parties du corps découvertes,

porter des lunettes de soleil efficaces contre les UVA pendant au moins 8 à 10 heures et appliquer de la crème solaire.

Choix de la forme galénique des dermocorticoïdes

- Les pommades lipophiles seront plutôt utilisées sur des lésions épaisses, sèches et chroniques (attention : les pommades ne doivent pas être utilisées au niveau des plis car il existe un risque de macération par effet occlusif).
- Les crèmes (comportant une phase hydrophile et une phase lipophile) sont utilisées sur des lésions aiguës suintantes, au niveau des plis et des muqueuses.
- Les lotions et gels peuvent être utilisés au niveau des régions pileuses.

Surveillance du risque infectieux

La ciclosporine, le méthotrexate ou les biothérapies fragilisent les défenses immunitaires et exposent ainsi les patients à des risques d'infections pouvant être graves. Il est donc important d'apprendre aux patients à identifier les signes d'infection (fièvre, infection urinaire, infection dentaire, perte de poids, diarrhée) afin de pouvoir lancer l'alerte rapidement et être pris en charge dans les meilleures conditions.

Conseils spécifiques pour l'utilisation des rétinoïdes

Appliquer uniquement sur les lésions psoriasiques car ces produits peuvent entraîner des irritations au niveau de la peau saine.

Pour en savoir plus

Papoutsaki M, Costanzo A. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs* 2013; 27(suppl 1) : 3–12.

Paul C, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis : Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011; 25(suppl 2) : 2–11.

ENTRAÎNEMENT Médicaments du psoriasis

QCM 1

Parmi les traitements ci-dessous, lesquels peuvent être utilisés pour la prise en charge du psoriasis ?

- A Acitrétine
- B Isotrétinoïne
- C Méthotrexate
- D Cisplatine
- E Bévacizumab

QCM 2

Quels paramètres doivent être surveillés lors d'un traitement par ciclosporine ?

- A Créatinine plasmatique
- B Transaminases hépatiques
- C Pression artérielle
- D Température corporelle
- E Poids

Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au tableau 5.5, «Principaux traitements du psoriasis par voie générale».



