

Les dermocorticoïdes en 1952, une révolution en dermatologie

Gérard Tilles,
Société française
d'histoire de la
dermatologie,
Musée de l'hôpital
Saint-Louis,
Paris (75)
Gerard.Tilles@
wanadoo.fr

Le 1^{er} mai 1952, Marion B. Sulzberger et Victor H. Witten¹, dermatologues new-yorkais, proposaient au *Journal of Investigative Dermatology* – Sulzberger en fut le co-fondateur en 1938 – la publication d'un texte de 2 pages qui allait transformer de manière spectaculaire le traitement d'un grand nombre de maladies de la peau. Ils rapportaient l'utilisation d'une préparation contenant 2,5 % d'acétate d'hydrocortisone (17-hydroxycorticostérone-21-acétate) incorporé à un mélange de lanovaseline. Les 19 patients soumis à ce nouveau traitement avaient des dermatoses anciennes et réfractaires à la plupart des traitements locaux, notamment aux applications d'acétate de cortisone. Les patients retenus pour cet essai étaient atteints de dermatite atopique (8 sur 19), de psoriasis, lupus chronique, pelade, pemphigus et provenaient de la clientèle privée des auteurs. Ce nouveau traitement n'était proposé qu'à des patients dont la dermatose revêtait une topographie symétrique ; l'hydrocortisone appliquée sur un côté du corps était ainsi comparée à son excipient appliqué sur l'autre côté (*paired comparison*), le malade étant son propre témoin.

L'hydrocortisone étant utilisée 2 à 3 fois par jour, l'amélioration apparut à la fin de la première semaine de traitement, amélioration surtout remarquable chez les patients atteints de dermatite atopique ; 6 patients sur les 8 traités étaient soit très améliorés, soit légèrement améliorés. Les

patients atteints d'autres affections n'étaient que peu ou pas améliorés, résultat qui laissait entrevoir l'importance que la corticothérapie locale allait prendre dans le traitement de la dermatite atopique².

Poursuivant leurs essais thérapeutiques sur l'hydrocortisone en application locale, Sulzberger *et al.*³ publièrent l'année suivante (1953) une étude conduite sur 62 patients dont 30 avaient une dermatite atopique. Les auteurs observaient une amélioration dans 20 cas sur 30. Les espoirs suscités par ce nouveau traitement n'empêchaient pas la crainte d'effets secondaires à long terme et les auteurs recommandaient de poursuivre les essais cliniques.

LES PREMIERS ESSAIS EN FRANCE

C'est en 1953 que furent publiés par Sidi, Bourgeois-Gavardin et Plas à la Fondation A. de Rothschild à Paris les premiers résultats français^{4,5}.

Le travail portait sur 48 patients. Les quantités d'hydrocortisone disponibles étant alors faibles et chères, les médecins préféraient appliquer eux-mêmes le médicament plutôt que de le confier aux patients. La pommade à 2,5 % d'hydrocortisone était utilisée pour 6 dermatites atopiques, qualifiées eczéma diathésiques « chez des malades de tous âges, eczéma de l'enfance, eczéma dont les lésions n'avaient jamais complètement disparu depuis 20 ans, eczéma réfractaires des paupières ou encore eczéma s'accompagnant d'une

Les dermocorticoïdes : qu'en est-il en 2005 ?

L'arrivée des dermocorticoïdes constitue encore en 2005 un extraordinaire progrès thérapeutique. Ils sont indispensables dans de nombreuses situations dont, en premier lieu, la dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant, les eczéma de contact et le psoriasis. Il existe des indications moins fréquentes, comme le lupus érythémateux chronique ou les lichénifications, certains lymphomes cutanés ou encore les ulcères bourgeonnant de façon excessive.

Ces dernières années, une nouvelle indication est apparue : les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, pemphigus), encore qu'on constate que cette indication existait déjà dans les premières études puisqu'un cas de pemphigus faisait partie des indications initiales. Aux doses habituelles il y a peu d'effets secondaires : une atrophie cutanée en général réversible peut succéder à un traitement trop prolongé ; on peut aussi noter une hyperpilosité localisée et une décoloration cutanée au site d'application.

L'aggravation d'une dermatose infectieuse ou parasitaire témoigne d'une erreur initiale de diagnostic. Il n'y a pas habituellement d'effet rebond, et donc il n'y a pas de nécessité de diminuer progressivement les doses appliquées, contrairement à ce que continuent à faire de nombreux médecins. En cas d'inefficacité, on doit suspecter une erreur de diagnostic ou une allergie aux corticoïdes ou à un excipient.

Au fil des années sont apparus de nouveaux dermocorticoïdes plus puissants ou au contraire moins puissants, mais aussi moins atrophiant. Assez bizarrement, ce traitement peu dangereux, facilement maniable, fait l'objet de peurs irraisonnées, ce qu'on appelle la corticophobie (ce qu'on pourrait appeler plus précisément la dermocorticophobie), qui n'a pas beaucoup de bases rationnelles mais qui prive un certain nombre de malades d'un traitement très utile.

G Lorette

lichénification très marquée ». L'effet thérapeutique sur le prurit était décrit comme « *presque immédiat* » ; le malade se sentait soulagé dès la première application, l'efficacité se poursuivant même pendant 24 à 36 heures au point que « *aucun n'a hésité à faire un trajet de plusieurs heures, chaque jour, pour obtenir une application de pommade. Ils ont été nombreux, même parmi les moins fortunés, à nous supplier de leur procurer la médication à n'importe quel prix* ».

Le 10 décembre 1953, Grupper présentait à la Société française de Dermatologie les résultats d'un essai thérapeutique, avec l'acétate d'hydrocortisone de 0,5 à 2,5 % utilisée chez 66 patients, dont 9 atteints de dermatite atopique. Il rapportait des résultats très rapidement favorables et la disparition du prurit dans les 24 à 48 heures. Grupper, comme ses contemporains, était enthousiasmé par ce nouveau traitement local en raison de son efficacité « *qui se manifeste à des taux inégalés jusqu'ici par les autres utilisés en thérapeutique dermatologique* »⁶. Il ne notait aucun effet secondaire après 9 à 12 semaines de traitement, une efficacité durable tout au long des applications et une activité débordant les zones traitées. Quelques jours plus tard (le 19 décembre 1953) à la réunion marseillaise de la Société française de Dermatologie, Témine⁷ rapportait les résultats obtenus chez 27 patients traités à partir de mai 1953 avec une pommade à 2,5 % d'acétate d'hydrocortisone. Comme Sidi, Témine imposait aux patients de venir à l'hôpital recevoir le traitement en raison de sa rareté et de son prix. Le résultat était jugé bon dans un cas de dermatite atopique. Témine semblait toutefois un peu moins enthousiaste et plus prudent que les équipes de Sulzberger, de Sidi et de Grupper et suggérait de réserver les applications d'hydrocortisone aux eczémats résistants aux autres traitements.

PREMIÈRES ÉVALUATIONS, PREMIERS PERFECTIONNEMENTS

Initiateurs de la corticothérapie locale en dermatologie, Sulzberger et Witten consacraient en 1954⁸ un long article à la synthèse des connaissances acquises. Ils

jugeaient les résultats obtenus sur la dermatite atopique particulièrement encourageants : 70 % des patients, enfants, adolescents et adultes et 65 % des nourrissons traités étaient améliorés. Des résultats positifs étaient obtenus dans le traitement des autres formes d'eczémats, de psoriasis, des prurits anogénitaux et des lichénifications circonscrites.

Sulzberger et Witten considéraient que l'intérêt de la pommade à l'hydrocortisone était particulièrement évident dans la dermatite atopique. Les facilités d'application, l'absence de sensations de picotements, de brûlures, l'absence d'effets systémiques cliniquement décelables, l'absence d'allergie de contact, faisaient de cette thérapeutique un incontestable progrès dans le traitement d'une maladie pour laquelle les traitements utilisés auparavant s'étaient révélés peu ou pas efficaces. Ils confirmaient les observations précédentes qui montraient l'efficacité de la corticothérapie locale sur des zones distantes des zones d'applications. Ils réfutaient la possibilité d'une absorption systémique, préférant retenir la possibilité d'une application malencontreuse du malade ou du médecin sur des zones supposées non traitées.

Les résultats obtenus avec l'acétate d'hydrocortisone encouragèrent d'autres auteurs à modifier la structure de la molécule dans l'espoir d'améliorer les résultats. L'introduction d'un atome de fluor dans la molécule d'hydrocortisone (9 alpha fluorocortisone) améliora les performances de la corticothérapie locale⁹. Les travaux de pharmacologie cutanée se multiplièrent permettant de mieux comprendre le devenir des corticoïdes appliqués sur la peau : absorption percutanée, rôle barrière de l'épiderme, métabolisation des différents stéroïdes, etc. Le mode d'action précis des corticoïdes sur la peau restait toutefois inconnu en dépit du grand nombre de travaux (plus de 1000) publiés en quelques années. Ainsi à la fin des années 1950, la corticothérapie locale paraissait installée dans l'arsenal thérapeutique des maladies de la peau, les dermatologues considérant que « *la dermatologie moderne ne peut pas être pratiquée sans utiliser des corticoïdes* »¹⁰. ■

Références

- 1 Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 101-2.
- 2 Wallach D, Taieb A, Tilles G. Histoire de la dermatite atopique, Paris, Masson, 2004.
- 3 Sulzberger MB, Witten VH, Smith CC. Hydrocortisone (compound F) acetate ointment in dermatological therapy. *JAMA* 1953; 7: 468-72.
- 4 Sidi E, Bourgeois-Gavardin J. Action de l'acétate d'hydrocortisone en applications locales dans l'eczéma. Son influence sur les tests épicutanés. *La Semaine des Hôpitaux* 1953; 30: 1546-9.
- 5 Sidi E, Bourgeois-Gavardin J, Plas G. Essais cliniques du traitement de l'eczéma et du prurit par les applications locales d'acétate d'hydrocortisone. *Presse Med* 1953; 61: 992-4.
- 6 Grupper Ch. Hydrocortisone (application locale en dermatologie) *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 1953; 60: 474-8.
- 7 Témine P. Nos premiers résultats avec l'hydrocortisone en applications locales en dermatologie. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 1953: 164-7.
- 8 Sulzberger MB, Witten VH. Hydrocortisone ointment in dermatological therapy. *Med Clin North Am* 1954; 11: 321-36.
- 9 Robinson RCV. Use of fludrocortisone acetate in dermatoses. *JAMA* 1955; 157: 1300-2.
- 10 Goldman L. After ten years of corticosteroid therapy in dermatology. *Acta Derm Venereol* 1959; 39: 87-97.