

ANNÉE 2019

N° 06
(complété par la scolarité)

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Sidonie VIGIER

Présentée et soutenue publiquement le 5 avril 2019

L'utilisation des médicaments hors AMM : exemples de
médicaments prescrits en Dermatologie

Président : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences des Universités de
Cosmétologie

Membres du jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur des Universités de
Cosmétologie
Mr Mickaël BRIANT, Docteur en Pharmacie

Table des matières

Table des matières	1
Remerciements	5
Liste des abréviations	7
Liste des Tableaux	9
Liste des figures	11
Introduction	12
Première partie : Cadre réglementaire concernant la mise sur le marché des médicaments.	13

.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	13
.1.1 Aspects historiques	13
.1.1.1 La loi du 11 septembre 1941	13
.1.1.2 La situation dans les années 60	14
.1.1.3 Situation à la fin du XX ^e siècle	16
.1.2 Les différentes étapes menant à l'obtention de l'AMM	16
.1.2.1 Contexte d'une demande d'AMM	16
.1.2.1.1 Qualité	17
.1.2.1.2 Sécurité	17
.1.2.1.3 Efficacité	17
.1.2.2 Les étapes de développement d'un médicament	17
.1.2.2.1 Les études précliniques	17
.1.2.2.2 Les essais cliniques	18
.1.2.2.3 La phase I	18
.1.2.2.4 La phase II	19
.1.2.2.5 La phase III	19
.1.2.2.6 La phase IV	19
.1.2.2.7 Contenu du format CTD	20
.1.2.2.8 Dépôt du dossier d'AMM	21
.1.2.2.9 La phase post-AMM	21
.2 La prescription des médicaments hors AMM	23
.2.1 Devoirs et responsabilités du prescripteur	24
.2.1.1 La responsabilité pénale	25

.2.1.2	La responsabilité civile	26
.2.1.3	La responsabilité ordinale	26
.2.2	Devoirs et responsabilités du pharmacien	27

Seconde partie : Quelques médicaments prescrits hors AMM en dermatologie 30

.1 Des molécules anciennes mais prometteuses dans le traitement de l'acné de l'adulte et de la rosacée 30

.1.1	Un point sur l'acné	30
.1.1.1	Epidémiologie	30
.1.1.2	Physiopathologie	30
.1.1.2.1	L'hyperséborrhée	30
.1.1.2.2	L'épaississement de l'épiderme	31
.1.1.2.3	Rôle de <i>Propionibacterium acnes</i>	31
.1.1.3	Aspects cliniques	32
.1.1.4	Les différents traitements existants	33
.1.1.4.1	Les traitements topiques	33
.1.1.4.2	Les traitements par voie orale	34
.1.2	Place de l'utilisation de la spironolactone chez le sujet acnéique	35
.1.2.1	Rappels concernant l'aldostérone	36
.1.2.2	Indications thérapeutiques de la spironolactone	37
.1.2.3	Les effets indésirables de la spironolactone	37
.1.3	La spironolactone dans le traitement de l'acné	38
.1.3.1	Mécanisme d'action de la spironolactone	38
.1.3.2	Etudes cliniques par une utilisation de la spironolactone dans l'acné	41
.1.3.2.1	Etude rétrospective sur 70 femmes	41
.1.3.2.2	Etude rétrospective sur 110 patients	42
.1.3.2.3	Etude rétrospective sur 400 patients	44
.1.3.3	Evolution de la pratique clinique	44
.1.3.4	Conclusion	44
.1.4	Un point sur la rosacée	45
.1.4.1	Epidémiologie	45
.1.4.2	Physiopathologie	45
.1.4.3	Les traitements existants	46
.1.5	Les différentes molécules utilisées hors AMM dans le traitement de la rosacée	48
.1.5.1	Le métronidazole par voie orale	48
.1.5.1.1	Mécanisme d'action	48
.1.5.1.2	Indications thérapeutiques du métronidazole par voie orale	49
.1.5.1.3	Les effets indésirables du métronidazole	49

.1.5.1.4	Le métronidazole <i>per os</i> dans le traitement de la rosacée.	50
.2	Le méthotrexate et l'azathioprine dans la dermatite atopique	51
.2.1	La dermatite atopique	51
.2.1.1	Epidémiologie	51
.2.1.2	Définition de l'atopie	51
.2.1.3	Physiopathologie	51
.2.1.3.1	Anomalies de la barrière cutanée	51
.2.1.3.1.1	Mutation du gène de la filaggrine	51
.2.1.3.1.2	Modification de la composition lipidique du ciment intercellulaire	52
.2.1.3.2	Anomalies du système immunitaire	52
.2.1.3.3	Facteurs extrinsèques impliqués	53
.2.1.3.3.1	L'environnement	53
.2.1.3.3.2	Rôle du staphylocoque doré	53
.2.1.4	Les différentes formes de DA	54
.2.1.5	Aspects cliniques	54
.2.1.5.1	Signes cliniques	54
.2.1.5.2	Evolution selon l'âge	55
.2.1.5.2.1	DA du nourrisson	55
.2.1.5.2.2	DA de l'enfant	55
.2.1.5.2.3	DA de l'adolescent et de l'adulte	56
.2.1.6	Diagnostic	56
.2.1.7	Evaluation de la gravité d'une dermatite atopique	58
.2.1.7.1	SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)	58
.2.1.7.1.1	Le Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis (PO-SCORAD)	59
.2.1.7.2	Eczema Area and Severity Index (EASI)	60
.2.1.7.3	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	60
.2.1.7.4	Physician's Global Assessment (PGA)	61
.2.1.7.5	Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD)	61
.2.1.8	Les complications de la DA	62
.2.1.8.1	La surinfection par le staphylocoque doré	62
.2.1.8.2	La surinfection herpétique	62
.2.1.8.3	L'eczéma de contact	63
.2.1.8.4	Un retard de croissance	63
.2.1.8.5	Les complications ophtalmologiques	63
.2.1.9	Prise en charge de la dermatite atopique	63
.2.1.9.1	Les différents traitements	64
.2.1.9.1.1	Traitement de fond	64
.2.1.9.1.1.1	Les produits émollients	65

.2.1.9.1.1.1	Utilisation	65
.2.1.9.1.1.2	Différentes formes galéniques	65
.2.1.9.1.1.3	Les produits existants	66
.2.1.9.1.2	Les mesures d'hygiène	66
.2.1.9.1.2	Traitement des crises	67
.2.1.9.1.2.1	Les dermocorticoïdes	67
.2.1.9.1.2.2	Les antihistaminiques H1	70
.2.1.9.1.2.3	Les inhibiteurs de la calcineurine	70
.2.1.9.1.2.3.1	Le tacrolimus topique	70
.2.1.9.1.2.3.2	La ciclosporine	72
.2.2	Un point sur le méthotrexate	73
.2.2.1	Indications thérapeutiques du méthotrexate	75
.2.2.2	Les effets indésirables du méthotrexate	76
.2.3	Un point sur l'azathioprine	77
.2.3.1	Indications thérapeutiques de l'azathioprine	78
.2.3.2	Les effets indésirables de l'azathioprine	78
.2.4	Le méthotrexate et l'azathioprine dans la dermatite atopique	79
.2.4.1	Etude prospective concernant le méthotrexate sur 97 patients	79
.2.4.2	Etude rétrospective concernant le méthotrexate sur 89 patients	80
.2.4.3	Etude rétrospective concernant le méthotrexate et la ciclosporine sur 43 patients	81
.2.4.4	Etude prospective concernant l'azathioprine chez 37 sujets	82
.2.5	Conclusion	83
.2.6	Les biothérapies à la conquête de la dermatite atopique	83
.2.6.1	L'omalizumab : vers une évolution de ses indications	84
.2.6.1.1	Les effets indésirables de l'omalizumab	85
.2.6.1.2	L'omalizumab dans la littérature scientifique	86
	Conclusion	87
	Bibliographie	88

Remerciements

A Madame Céline COUTEAU, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Madame Laurence COIFFARD, vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et de m'accompagner pour mettre un point final à ces années d'étude.

A Monsieur Mickaël BRIANT, je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir formé lors de mon stage officinal de sixième année.

A toutes les professeures et tous les professeurs de la faculté de Pharmacie de Nantes, c'est grâce à vous que ce travail peut aboutir.

Merci à Mme & Mr PASQUIER, vous m'avez accueilli durant tous mes stages, vous m'avez formé et surtout vous m'avez fait aimer le métier de pharmacien d'officine. Grâce à vous, le choix de l'officine fut une évidence.

Merci à Mme BOTHOREL, vous m'avez accueilli et formé durant mon stage officinal de sixième année.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de la Chaussée de Montargis, et particulièrement à Mr BRAULT-SCAILLET, vous m'avez donné l'envie d'être titulaire.

A toute ma famille,

A mes parents, cette thèse vous l'aurait attendue... Merci de m'avoir amené là où je suis aujourd'hui par votre amour, votre patience (beaucoup) et merci Maman pour les tomates farcies du dimanche soir ! Merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années et pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

A mes grandes sœurs, Clémentine et Toinon, vous êtes mon joyeux équilibre et vous m'avez accompagné, aussi bien dans le travail que dans les sorties, dans ma vie étudiante et bien plus encore.

A Loïc, pour tout ce qui nous attend une fois ce diplôme validé.

A Marguerite, mon binôme de ces années étudiantes et des années à venir, parce que rien n'aurait été pareil sans toi.

A Isabelle & Jean-Michel, pour tout le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années, et d'avoir accepté que je sois la pièce rapportée !

A Ben, mon compagnon d'officine, mon collègue et même mon patron.

A la Team Scierie, qui sera passée par la Team Scierie Thèse puis la Team Chômage Thèse puis la Team Fléchettes Thèse... C'est bon les copains, on peut enlever le mot Thèse, je vous ai enfin rejoins dans le fameux cercle des Docteurs en Pharmacie !

A tous mes amis, Vendéens et Nantais.

Liste des abréviations

6-MP – 6-mercaptopurine

6-TGN – 6-Thioguanine Nucléotides

ADME – Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination

ADN – Acide DésoxyriboNucléique

AFM – Agence Française du Médicament

AMM – Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARNM – Acide RiboNucléique Messenger

BPC – Bonnes Pratiques Clinique

CASS – Comprehensive Acne Severity Scale

CEE – Communauté Economique Européenne

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

CPP – Comité de Protection des Personnes

CRVP – Centres Regionaux de PharmacoVigilance

CSP – Code de la Santé

CSS – Code de la Sécurité Sociales

CTD – Common Technical Document

DA – Dermatite Atopique

DHEA – DéHydroEpiAndrostérone

DHEAS – Sulfate de DéHydroEpiAndrostérone

DHT – Testostérone en Dihydrotestostérone

DLQI – Dermatology Life Quality Index

DMP – Dossier Médical Partagé

DP – Dossier Pharmaceutique

EASI – Eczema Area and Severity Index

EEE – Espace Economique Européenne

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

HGPT – Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl-Transférase

ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

IMPDH – Intermédiaire de l'Inosin-5-Monophosphate-Déshydrogénase

LCR – Liquide Céphalo-Raphidien
LTh1 – Lymphocytes helpers 1
LTh2 – Lymphocytes helpers 2
NMF – Natural Moisturizing Factor
PGA – Physician’s Global Assessment
PO-SCORAD – Patient-Oriented SCOring Atopic Dermatitis
RCP – Résumé des Caractéristiques du Produit
RM – Récepteur Minéralocorticoïde
SASSAD – Six Area Six Sign Atopic Dermatitis
SCORAD – SCOring Atopic Dermatitis
TCGF – Facteur de Croissance des Lymphocytes T
TLRs – Toll Like Receptors
TPMT – Thiopurine-Méthyltransférase
WAO – World Allergy Organization

Liste des Tableaux

Tableau 1 – Les différents essais demandés pour l’obtention d’une AMM

Tableau 2 – Les différents modules du CTD

Tableau 3 – Les sections du Code de déontologie des Pharmaciens

Tableau 4 – Les traitements topiques de l’acné (!\ représente les effets indésirables fréquents)

Tableau 5 – Les traitements par voie orale de l’acné (!\ représente les effets indésirables fréquents)

Tableau 6 – Pharmacocinétique de la spironolactone

Tableau 7 – Indications thérapeutiques de la spironolactone

Tableau 8 – Effets indésirables de la spironolactone

Tableau 9 – *Comprehension Acne Severity Scale* (réf : British Journal of Family Medecine)

Tableau 10 – Nombre de patients ayant un score > 0

Tableau 11 – Les différentes formes de rosacée

Tableau 12 – Les différents traitements ayant l’AMM dans le traitement de la rosacée

Tableau 13 – Pharmacocinétique du métronidazole

Tableau 14 – Indication thérapeutiques du métronidazole *per os*

Tableau 15 – Principaux effets indésirables du métronidazole *per os*

Tableau 16 – Signes cliniques de la DA

Tableau 17 – Les critères de diagnostic définis par HANIFIN et RAJKA

Tableau 18 – Résultats du DLQI

Tableau 19 – Physician’s Global Assessment (PGA)

Tableau 20 – SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis)

Tableau 21 – Les principaux actifs pris en charge par l’assurance maladie dans le cadre de la dermatite atopique

Tableau 22 – Les différents niveaux d’activité des dermocorticoïdes commercialisés en France

Tableau 23 – Choix de la forme galénique en fonction de la situation clinique

Tableau 24 – Les principaux effets indésirables des dermocorticoïdes

Tableau 25 – Les différents antihistaminiques H1 commercialisés en France

Tableau 26 – Les indications des différents Protopic® commercialisés en France

Tableau 27 – Les effets indésirables du tacrolimus

Tableau 28 – Les effets indésirables très fréquents et fréquents de la ciclosporine

Tableau 29 – Indications dans le cadre de l’AMM du méthotrexate

Tableau 30 – Les principaux effets indésirables du méthotrexate

Tableau 31 – Pharmacocinétique de l'azathioprine

Tableau 32 – Indications thérapeutiques de l'azathioprine

Tableau 33 – Effets indésirables de l'azathioprine

Tableau 34 – Efficacité du traitement par méthotrexate en fonction du score du PGA

Tableau 35 – Observance des traitements à base de méthotrexate et d'azathioprine

Tableau 36 – Les effets indésirables rapportés chez les patients sous azathioprine

Tableau 37 – Les indications thérapeutiques de l'omalizumab

Tableau 38 – Les principaux effets indésirables de l'omalizumab

Tableau 39 – Les critères d'efficacité des études référencées

Liste des figures

Figure 1 – Organigramme des responsabilités médicales en France

Figure 2 – Formule de l'aldostérone

Figure 3 – Stéroïdogénèse

Figure 4 – Testostérogénèse

Figure 5 – Fiche d'évaluation du score SCORAD

Figure 6 – Fiche d'évaluation du PO-SCORAD

Figure 7 – Arbre décisionnel de la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte

Figure 8 – Type d'émollient selon la sécheresse de la peau

Figure 9 – Synthèse des nucléotides à partir de l'acide folique

Figure 10 – Les différentes phases du cycle cellulaire

Introduction

Un médicament est un produit réglementé, capable de modifier une ou plusieurs fonctions physiologiques dans un but préventif, curatif ou de diagnostic médical. En effet, en Europe, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant sa commercialisation aussi bien en pharmacie d'officine, qu'en pharmacie hospitalière. Cette AMM est prévue pour un ensemble précis d'indications thérapeutiques. Cependant, il n'est pas rare de voir prescrit un médicament pour une indication autre que celles pour lesquelles le médicament a obtenu l'AMM. Dans ce cas, cette prescription est dite hors AMM.

Ce travail se concentre sur les prescriptions hors AMM, et plus particulièrement en dermatologie. Effectivement, la dermatologie est une des disciplines médicales l'on rencontre le plus de prescriptions hors AMM.

Dans une première partie, nous présenterons le cadre réglementaire du médicament et la démarche pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. De plus, nous exposerons les devoirs et responsabilités du prescripteur et du pharmacien, libérateur lors d'une prescription hors AMM.

Dans une seconde partie, nous verrons l'utilisation de certains médicaments prescrits hors AMM.

Nous nous intéresserons d'abord à l'acné de l'adulte, maladie inflammatoire chronique touchant près de 35 % de la population adulte. De nos jours, les spécialistes se tournent de plus en plus vers l'utilisation de la spironolactone prescrite hors AMM pour le traitement de cette pathologie, lors d'échecs thérapeutiques avec les traitements classiques.

Nous aborderons ensuite la dermatite atopique, maladie cutanée inflammatoire chronique difficile à traiter à l'âge adulte. Le tenant dermatologique de l'atopie nécessite régulièrement la prescription de médicaments hors AMM comme le méthotrexate ou l'azathioprine.

Pour chacune de ces parties, nous décrirons la physiopathologie, les traitements actuels et enfin nous présenterons des études cliniques ayant cherché à démontrer l'efficacité de ce traitement dans la pathologie concernée.

Première partie : Cadre réglementaire concernant la mise sur le marché des médicaments.

Pour pouvoir aborder cette partie, il est important de rappeler la définition du médicament. Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonction physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

[...]

Lorsque, [...], un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » [1]

.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

En Europe tout médicament - comme décrit à l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique – doit faire l'objet de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par les autorités compétentes à savoir l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) et l'European Medicines Agency (EMA), préalablement à son utilisation et à sa commercialisation en pharmacie d'officine. [1]

.1.1 Aspects historiques

.1.1.1 La loi du 11 septembre 1941

C'est de 1941 que datent les prémises de l'AMM avec la loi du 11 septembre 1941, qui faisait obligation aux industriels de disposer d'une autorisation administrative - appelée visa ministériel - préalable à la commercialisation et à l'utilisation de tout médicament. La décision d'approuver ou non revenait au Ministère de la Santé. Cependant, c'était à l'industriel lui-même de démontrer l'innocuité du produit, ainsi que l'innovation qu'il représentait dans le milieu médical par le biais d'un dossier scientifique et technique qui reprenait de façon sommaire les caractéristiques pharmacologiques et cliniques du médicament. A cette époque, les études pré-cliniques et cliniques n'étaient pas encore obligatoires.

Une fois le visa ministériel obtenu, le laboratoire en question, détenteur de celui-ci avait un droit exclusif sur le dit médicament.

La décision ministérielle reposait sur l'avis de spécialistes hospitalo-universitaires qui, pour certains, n'avaient ni formation ni aptitude particulière dans l'évaluation du médicament pour statuer sur l'efficacité ou non du produit. [2, 3]

.1.1.2 La situation dans les années 60

Dans les années 50, plusieurs scandales de santé publique se sont produits ; c'est le cas par exemple de l'affaire du thalidomide. Cette molécule, développée par le laboratoire allemand Grünenthal, n'avait montré ni intérêt thérapeutique lors des essais sur les animaux, ni effets toxiques. Le pharmacologue de Grünenthal a alors décidé de passer à des essais sur l'homme. Il a alors pu observer un effet hypnotique avec cette molécule. Le thalidomide est donc mis sur le marché allemand, mais également, quelques années plus tard, dans plus de quarante pays par le rachat des droits en avril 1958 par la société Distillers.

Au début des années 60, un certain nombre de cas de phocomélie (du grec *phôkê* : phoque et *mélos* : membre) sont mis en évidence chez des nouveau-nés. Cette malformation se traduit par une implantation des membres (mains et pieds) directement au niveau du tronc.

En conséquence, l'Europe décide de légiférer sur la mise sur le marché des médicaments. La première Directive européenne en date du 26 janvier 1965 (Directive 65/65/CEE) ayant pour objectif d'harmoniser les conditions de mise sur le marché des médicaments voit le jour. Elle définissait le terme de spécialité pharmaceutique et exigeait une autorisation préalable à la commercialisation du médicament : "Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre."

Le terme visa ministériel est alors remplacé par celui d'Autorisation de Mise sur le Marché, suite à l'ordonnance du 23 septembre 1967 qui prévoit que « l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament n'est accordée [...] que lorsque le fabricant justifie [...] qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi, et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative [...]. »

En 1975, la Directive du 20 mai 1975 (Directive 75/318/CEE) imposait aux États membres de suivre un processus bien précis dans le cadre d'une demande d'AMM : « Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique [...], soient présentés par les intéressés, conformément à l'annexe de la présente directive. »

A la suite de la mise en place de cette procédure, de nombreuses études étaient demandées aux laboratoires lors d'une demande d'AMM (Tableau 1).

Essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques	Composition qualitative et quantitative de chaque substance active Description du mode de préparation Contrôles des matières premières Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication Contrôles du produit fini Essais de stabilité
Essais toxicologiques et pharmacologiques	Toxicité Toxicité fœtale Examen de la fonction reproductrice Cancérogénèse Pharmacodynamie Pharmacocinétique
Essais cliniques	Conduite des essais Renseignements de pharmacologie clinique

Tableau 1 – Les différents essais demandés pour l’obtention d’une AMM.

La Directive 75/318/CEE a permis de mettre en exergue trois critères fondamentaux toujours d’actualité :

- qualité pharmaceutique et biologique : fabrication industrielle du médicament ;
- sécurité : études non cliniques ;
- efficacité thérapeutique : études cliniques.

Ces critères seront décrits plus en détail ultérieurement (Section 1.2.1.).

Toutes les directives européennes encadrant la mise sur le marché des médicaments ont emmené la Ministre de la Santé de l'époque, Simone Veil, à mettre en place une Commission ad hoc. Cette commission a d’abord été dirigée par Jean-Michel Alexandre, médecin et pharmacien, et composée d'une quarantaine d'experts (médecins, pharmaciens, scientifiques hospitaliers et/ou universitaires) qui avaient pour la majorité d’entre eux alors moins de 40 ans. La « Commission Alexandre » a perduré pendant plus de 15 ans, jusqu'à la création de l'Agence Française du Médicament (AFM), en 1993. [3, 4, 5, 6, 7, 8]

.1.1.3 Situation à la fin du XX^e siècle

En 1990, *L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) est créée par les instances réglementaires et les laboratoires pharmaceutiques des trois principales régions industrialisées du monde que sont l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis, soit 17 pays. Depuis, les pays non membres ont la possibilité d'assister aux conférences, mais ne peuvent prendre part aux décisions.

Pour respecter les trois grands critères que sont « Qualité, Sécurité et Efficacité », le développement du médicament par les industriels doit respecter certaines règles. C'est dans ce contexte, qu'en 1990, l'ICH exige l'application des règles de bonnes pratiques de fabrication, de laboratoire et d'essais cliniques.

Ce n'est qu'en 1993 que la France, suivant l'exemple de nombreuses autres bonnes pratiques des états européens, crée une structure dédiée au médicament, l'Agence Française du Médicament (AFM), en charge de l'évaluation des médicaments, ce qui peut ainsi décharger le Ministère de la Santé. A sa création, l'AFM a réévalué tous les médicaments libérés avant 1976, décidant de leur validation ou de leur retrait du marché. La même année, est créée une structure permettant la réglementation et l'harmonisation au niveau européen, *L'European Medicines Agency* (EMA).

Cette volonté d'harmonisation devient de plus en plus globale et, en 2000, lors d'une conférence de l'ICH, le format CTD (*Common Technical Document*) est adopté pour le dépôt d'AMM (le détail du format CTD est présenté section 1.2.2.3.). De nombreux pays, hors ceux de l'initiative tripartite, adhèrent également à ce format.

D'autres directives européennes (Directives 2001/83/CE et 2004/27/CE) ont suivi dans les années 2000 pour venir redéfinir les termes de spécialité pharmaceutique, de médicament et de substance, ainsi que renforcer la sécurité autour de la procédure d'AMM.

L'ensemble de ces lois, directives et procédures destinés à encadrer la mise sur le marché des médicaments ont évolué mais es toujours d'actualité. Nous allons maintenant définir l'ensemble des étapes menant à l'obtention de l'AMM. [3, 4, 9, 10, 11]

.1.2 Les différentes étapes menant à l'obtention de l'AMM

.1.2.1 Contexte d'une demande d'AMM

Tout médicament pour lequel une étude dans le but d'obtenir une AMM est initiée doit répondre à la définition de l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique.

Le médicament doit s'inscrire dans une stratégie thérapeutique innovante et répondre aux critères évoqués auparavant : « Qualité, Sécurité et Efficacité ». [2, 5]

.1.2.1.1 Qualité

La qualité doit concerner l'ensemble des opérations de fabrication industrielle du médicament : de l'origine et la nature des matières premières, jusqu'au produit fini. Tout au long de ce processus, les procédés de synthèse et de fabrication (matières premières, produits intermédiaires et produit fini) doivent être décrits, des contrôles doivent avoir lieu et des essais de stabilité doivent être faits. [5, 12]

.1.2.1.2 Sécurité

La sécurité d'emploi d'un médicament doit être évaluée à partir des études non cliniques, c'est-à-dire lors des essais réalisés en laboratoire ou sur les animaux. L'ensemble des données expérimentales et pharmacologiques sont utilisées pour valider ou non la sécurité. [5, 12]

.1.2.1.3 Efficacité

L'efficacité d'un médicament est évaluée sur la base des résultats des études cliniques, c'est-à-dire des essais réalisés sur l'humain et qui permettent l'établissement du rapport bénéfice/risque. [5, 12]

.1.2.2 Les étapes de développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est un long travail de recherche qui dure entre dix et quinze ans et qui comporte plusieurs étapes :

- évaluation des besoins en médicaments d'une population ;
- études précliniques en laboratoire et sur les animaux ;
- essais cliniques chez l'homme ;
- contrôle des essais cliniques.

Toutes ces informations sont consignées dans le dossier d'AMM. [2]

.1.2.2.1 Les études précliniques

Lors des études précliniques, plusieurs candidats-médicaments sont testés afin de sélectionner ceux qui pourront par la suite être évalués sur l'homme lors des essais cliniques. Les candidats-médicaments sont expérimentés sur des organismes vivants non (animaux), des organes isolés, cellules.

Ces études vont permettre d'appréhender les aspects pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de la molécule pour évaluer la stabilité et l'innocuité de la spécialité pharmaceutique.

La pharmacologie atteste du mécanisme d'action et de l'activité future moléculaire du candidat-médicament. La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme suivant les quatre étapes suivantes : absorption, distribution, métabolisation et élimination (ADME).

Quant à la toxicologie, elle permet de mettre en évidence les organes-cibles ainsi que les doses toxiques. Il est alors possible de déterminer les doses optimales (en respectant une marge de sécurité) à administrer chez l'homme. Deux toxicités différentes sont évaluées durant ces études. Dans un premier temps, la toxicité aiguë détermine la dose toxique et les organes concernés par cette forme de toxicité. Par la suite, la toxicité chronique permettra de déterminer les doses toxiques en fonction des tissus touchés, mais également l'accumulation plus ou moins importante du produit dans les tissus.

Depuis les Directives 2001/83/CE et 2004/27/CE, une partie du développement préclinique impose une évaluation du risque environnemental, en identifiant les risques potentiels d'exposition de l'environnement au médicament. [2, 10, 11, 12, 13, 14, 15]

.1.2.2.2 Les essais cliniques

A la suite de ces études, le laboratoire doit obtenir une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour commencer les essais cliniques. En plus de cette autorisation, il faut disposer d'un avis favorable des Comités de Protection des Personnes (CPP) qui évaluent le niveau de protection des participants selon l'article L1123-7 du CSP.

Les essais cliniques sont réalisés selon les Bonnes Pratiques Clinique (BPC) qui comprennent deux aspects fondamentaux : l'éthique et la clinique. Cette obligation éthique remonte à 1947 et a été redéfini en 1964 dans la Déclaration d'Helsinki comme suit « la recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits ».

Un essai clinique est constitué de différentes phases. [1, 14, 16]

.1.2.2.3 La phase I

Les études sont réalisées chez le volontaire sain. Elles permettent d'avoir un aperçu de la pharmacocinétique du médicament dans le corps humain, de pouvoir évaluer la toxicité chez

l'être humain et de vérifier que les résultats obtenus sont équivalents à ceux obtenus lors des essais précliniques sur les organismes vivants non humains. On va pouvoir ainsi définir un intervalle de doses sûres et les effets indésirables. Ces études ne prennent en compte qu'une dizaine de personnes. [14, 16, 17]

.1.2.2.4 La phase II

Les études se déroulent, généralement, sur une centaine de personnes malades. Leur but est de déterminer une posologie optimale tant en termes d'efficacité que de tolérance chez des patients donnés. On peut retrouver l'étude des interactions médicamenteuses dès cette phase. [14, 16, 17]

.1.2.2.5 La phase III

Les études vont avoir lieu sur plusieurs milliers de malades et vont venir confirmer l'efficacité du médicament. C'est lors de cette phase que l'on va retrouver les études comparatives entre le médicament à l'étude et un médicament de référence pour cette pathologie ou un placebo. Ces études comparatives permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque par des études en simple aveugle (seuls les investigateurs savent si les participants reçoivent la molécule en développement ou le placebo/médicament déjà connu) ou en double aveugle (les investigateurs ignorent également dans quel groupe est affecté le participant). [14, 16, 17]

.1.2.2.6 La phase IV

Les études, contrairement aux trois précédentes, sont réalisées en post-AMM, afin de conforter les connaissances sur l'utilisation optimale, les risques à long terme, les effets indésirables rares ou très rares et de sécuriser l'utilisation dudit médicament. C'est ce qu'on appelle la pharmacovigilance.

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, plusieurs acteurs sont présents lors d'un essai clinique.

Le promoteur est une personne, un organisme ou une entreprise du domaine privé ou public responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement de l'essai clinique. Il a la responsabilité de s'assurer que les recherches se déroulent selon les BPC. Il s'agit, le plus souvent, d'un laboratoire pharmaceutique.

L'investigateur est une personne qualifiée responsable de la conduite de l'essai clinique. Il va inclure les patients dans l'étude et veiller à la bonne mise en place des BPC.

Un participant est un sujet sain ou malade se prêtant à l'essai clinique et, lors d'essais de phase IV, un sujet à partir de qui on recueille les données médicales.

Une fois tous ces résultats compilés, le dossier sera ordonné selon le format CTD. [14, 16, 17, 18]

.1.2.2.7 Contenu du format CTD

Le CTD est représenté en cinq modules (Tableau 2).

Module 1	<p>Il représente le module administratif et est spécifique à chaque pays, c'est le seul module qui ne fait pas partie du CTD harmonisé.</p> <p>Ce module rassemble le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice du médicament, l'étiquetage, le conditionnement, les modalités d'usage du médicament, les rapports d'experts et les renseignements administratifs.</p> <p>Le RCP est utilisé par les professionnels de santé, c'est une liste d'informations standardisée.</p> <p>On y retrouve :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dénomination du produit ; - composition qualitative et quantitative ; - forme pharmaceutique ; - données cliniques ; <ul style="list-style-type: none"> • indications thérapeutiques ; • posologie et mode d'administration ; • contre-indications ; • mises en garde spéciales et précautions d'emploi ; • interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ; • grossesse et allaitement ; • effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; • effets indésirables ; • surdosage ; - propriétés pharmacologiques ; <ul style="list-style-type: none"> • propriétés pharmacodynamiques ; • propriétés pharmacocinétiques ; • données de sécurité précliniques ; - données pharmaceutiques ; <ul style="list-style-type: none"> • liste des excipients ; • incompatibilités ; • durée de conservation ; • précautions particulières de conservation ; • nature et contenu du conditionnement primaire ; • précautions particulières d'élimination et de manipulation ; - titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché ; - numéro(s) d'Autorisation de Mise sur le Marché ; - date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation ; - date de dernière mise à jour du texte ; - conditions de prescription et de délivrance au public.
Module 2	<p>Cette partie est une synthèse des données des modules 3, 4 et 5 ; et est donc un résumé des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, des données cliniques et des données non-cliniques.</p>
Module 3	<p>Nous retrouvons dans cette partie l'ensemble des informations lié à la qualité du médicament divisé en plusieurs sous-parties : une pour chaque substance active et une pour le produit fini comme décrit dans le section .1.2.1.1.</p>
Module 4	<p>Cette partie concerne la sécurité du médicament avec les rapports non cliniques (Section .1.2.1.2).</p>
Module 5	<p>Cette partie renseigne sur l'efficacité du médicament et reprend donc les données cliniques (Section .1.2.1.3).</p>

Tableau 2 – Les différents modules du CTD. [5, 12, 19,20,21]

.1.2.2.8 Dépôt du dossier d'AMM

Une fois le dossier complet, il convient de le déposer auprès des autorités compétentes selon le type de procédure utilisée.

Au niveau européen, une autorité est apte à pouvoir délivrer une AMM : l'EMA et plus précisément le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human use*).

Il existe quatre procédures différentes.

- la procédure nationale : une commercialisation est envisagée dans le seul pays où le dossier est déposé (procédure qui n'est plus beaucoup utilisée) ;
- la procédure centralisée : une commercialisation est demandée pour l'ensemble des pays membres de l'Espace Economique Européen (EEE) ;
- la procédure décentralisée : lorsqu'un laboratoire dépose un dossier dans plusieurs pays de l'EEE en même temps ; dans ce cas, un état de référence sur qui reposera la décision finale est désigné ;
- la procédure par reconnaissance mutuelle : lorsqu'un produit a une AMM dans un pays membre de l'EEE et qu'au moins un autre pays membre de l'EEE veut une AMM, le pays ayant déjà l'AMM est alors désigné état de référence pour permettre alors la reconnaissance de l'AMM dans les pays demandeurs.

Le laboratoire doit se référer à l'EMA lorsqu'il passe par une procédure centralisée qui consiste à déposer un seul dossier qui permet alors une AMM valable pour l'ensemble des 31 états de l'EEE.

Si le dossier d'AMM est validé, celle-ci est délivrée pour cinq ans renouvelables. Cependant, l'AMM devient caduque si le laboratoire ne commercialise pas le médicament dans les trois années suivant la délivrance de l'AMM ou si le médicament n'est plus sur le marché pendant trois ans. [19,22]

.1.2.2.9 La phase post-AMM

Les médicaments sont perpétuellement surveillés. En effet, une fois l'AMM délivrée et le médicament commercialisé, les données scientifiques sont évaluées en continu et le rapport bénéfice/risque est réévalué. Cette surveillance peut avoir lieu grâce à l'obligation des professionnels de santé à déclarer les effets indésirables auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Les patients peuvent également faire une déclaration d'effet indésirable auprès des CRPV. Ces déclarations permettent d'approfondir les connaissances sur les différents effets indésirables rares, très rares, voire nouveaux, et sur la fréquence de

survenue de ceux-ci, ainsi que ceux plus fréquents. Suite aux résultats obtenus, l'ANSM peut décider de modifier, suspendre ou retirer une AMM en cours. [1, 2, 19, 23]

.2 La prescription des médicaments hors AMM

Comme nous avons pu le voir précédemment, un médicament dispose d'une AMM dans une ou plusieurs indications thérapeutiques données, avec des doses spécifiques et une fréquence d'utilisation déterminée selon le type de patient. C'est le RCP qui résume toutes ces données en fonction des connaissances thérapeutiques acquises et validées durant les études réalisées lors de l'élaboration du dossier d'AMM.

La prescription hors AMM d'un médicament correspond donc à toute prescription ne correspondant pas aux indications thérapeutiques et/ou aux posologies et/ou à la catégorie de personnes concernée/indiquée dans le RCP.

Des scandales de santé publique récents comme l'affaire du Médiator® ont mis en lumière de façon négative la prescription hors AMM. En effet, le Médiator® a obtenu l'AMM en 1974 comme adjuvant du régime adapté chez les personnes diabétiques en surcharge pondérale. Il a été, par la suite, prescrit de façon importante à des fins de coupe-faim, du fait de son fort pouvoir anorexigène. Un grand scandale en découla lié à de nombreux cas mortels de valvulopathie imputés à la prise de Médiator®. Après plusieurs études et de nombreux signalement, l'ANSM décida de le retirer du marché en 2009. Nous sommes ici dans un cas de prescription hors AMM ayant des conséquences très graves pour les patients, mais, fort heureusement une prescription hors AMM peut, a contrario, être bénéfique aux patients.

De nos jours, une prescription hors AMM s'appuie sur des données scientifiques acquises et validées par des études. Il est très rare qu'un laboratoire fasse la démarche de modifier son AMM, mais de nombreuses études sont réalisées, ce qui permet au médecin de prouver le bien-fondé de sa prescription. Cette évolution des pratiques est largement justifiée du fait de l'ancienneté de certaines molécules et des progrès scientifiques réalisés. De plus, l'utilisation hors AMM dans une pathologie pour laquelle le médicament dispose d'une AMM dans un autre pays est facilement justifiable du point de vue scientifique et médical.

Nous retrouvons beaucoup de prescriptions hors AMM dans les domaines pédiatrique et gériatrique, ainsi que chez les femmes enceintes parce que ces populations sont très souvent exclues des études pour des raisons éthiques. Nous sommes ici dans des cas d'utilisation du médicament en dehors des posologies validées ou des catégories de patients.

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'utilisation des médicaments en dehors des indications thérapeutiques préconisées en dermatologie. [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]

.2.1 Devoirs et responsabilités du prescripteur

Le médecin est libre de ses prescriptions, à condition de s'assurer qu'il n'y a pas de risques pour ses patients, selon les articles R-4127-8 : « Dans les limites fixées par la loi, [...] le médecin est libre de ses prescriptions [...] » et R-4127-40 du CSP : « Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié. ».

L'article L-1110-5 du CSP atteste, quant à lui, de la nécessité du prescripteur de pouvoir justifier son choix à l'aide de données et connaissances scientifiques issues de publications récentes : « Toute personne a, [...] le droit de recevoir, [...] les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de traitements et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. [...] ».

L'article L-5121-12-1 du CSP encadre la prescription hors AMM et les conditions desquelles elle dépend : « Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

1° que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;
2° ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. ».

De plus, toujours selon l'article L-5121-12-1 du CSP, le prescripteur doit informer le patient de son choix de prescrire le médicament hors recommandations du RCP en l'absence de spécialités pharmaceutiques appropriées que les frais engagés dans le traitement seront à la charge du patient du fait du non remboursement par la Sécurité Sociale des traitements hors AMM ; et de l'obligation de faire figurer sur l'ordonnance la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

Nous retrouvons également cette obligation dans le CSS (Code de la Sécurité Sociale) à l'article L.162-4 et L.162-1-7.

Toutes ces prérogatives n'enlèvent rien au fait que le médecin engage sa responsabilité, aussi bien civile, pénale qu'ordinaire, lors d'une prescription hors AMM (Figure 1). [1, 31, 32, 33, 34]

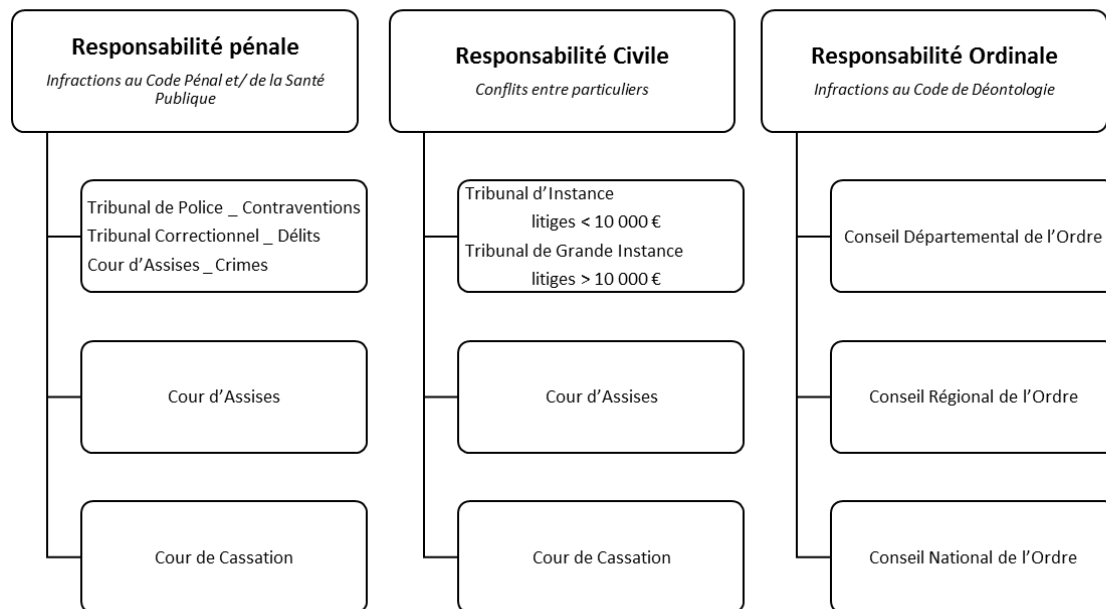


Figure 1 – Organigramme des responsabilités médicales en France.

.2.1.1 La responsabilité pénale

Elle a une fonction répressive car elle induit, pour le médecin, l'acquittement d'une amende et/ou une privation de sa liberté. La responsabilité du médecin est engagée si celui-ci a enfreint le Code Pénal ou dans le cas spécifique des médecins si celui-ci a enfreint le Code de la Santé Publique et elle n'est pas assurable. Ce recours est de plus en plus utilisé car le dépôt de plainte est gratuit et facile car ce n'est pas à la victime de prouver le lien de cause à effet (à l'inverse de la responsabilité civile). Il est également important de noter que la faute pénale doit être caractérisée et s'il y a notion de présomption ou de défaut cela implique la responsabilité civile et non pénale. On retrouve des infractions telles que la violation de secret professionnel, une atteinte involontaire à la vie, la mise en danger d'autrui, ou, entre autres, la non-assistance à personne en danger

Les infractions pénales sont classées selon leur gravité.

- La contravention se caractérise par le paiement d'une amende et a un délai de prescription d'un an. Cette infraction est prise en charge par le tribunal de Police.
- Le délit se caractérise par un emprisonnement de deux mois à dix ans et le paiement d'une amende, son délai de prescription est de trois ans. Il dépend du tribunal correctionnel.
- Le crime se caractérise par un emprisonnement de quinze ans à une réclusion criminelle et a un délai de prescription de dix ans. Il dépend de la Cour d'Assises.

Trois éléments sont nécessaires dans une action pénale : une infraction à un texte de loi (Code Pénal ou Code de la Santé Publique), une preuve et l'intention (il existe certaines exceptions d'infractions involontaires comme l'homicide involontaire). [32, 33, 34]

.2.1.2 La responsabilité civile

Elle se caractérise par le versement de dommages et intérêts au patient ou à sa famille. Dans ce cas, c'est à la victime de prouver le dommage causé, qu'il soit matériel, corporel ou moral. Cette responsabilité ne concerne que les médecins libéraux (on parlera de responsabilité administrative pour les médecins salariés). C'est pourquoi l'article L.1142-2 du CSP indique l'obligation pour les médecins de souscrire à une Responsabilité Civile Professionnelle : « Les professionnels de santé exerçant à titre libéral, [...] sont tenus de souscrire une assurance destinée à les garantir pour leur responsabilité civile ou administrative susceptible d'être engagée en raison de dommages subis par des tiers et résultant d'atteintes à la personne, survenant dans le cadre de l'ensemble de cette activité. ». Le délai de prescription est de dix ans. Pour imputer la responsabilité civile au médecin, il faut prouver trois éléments : la faute, le dommage, et le lien de causalité entre la faute et le dommage.

La responsabilité civile dépend du Tribunal d'Instance et du Tribunal de Grande Instance. [1, 32, 33, 34]

.2.1.3 La responsabilité ordinale

La responsabilité ordinale (ou disciplinaire) n'a aucun objectif indemnitaire. Elle statue sur un manquement au Code de déontologie.

Celui-ci encadre l'exercice médical selon quatre axes :

- devoirs généraux des médecins ;
- devoirs envers les patients ;
- rapport des médecins entre eux et avec les membres des autres professions de santé ;
- devoirs en matière d'exercice de la profession.

Concernant la responsabilité ordinale, le médecin est jugé par ses pairs et les sanctions encourues sont, selon l'article L4124-6 du CSP, l'avertissement, le blâme (avec ou sans publication), l'interdiction temporaire avec ou sans sursis (cette interdiction ne peut excéder trois ans) ou l'interdiction permanente d'une ou plusieurs des fonctions et en dernier lieu la radiation du tableau de l'ordre.

La procédure débute par une plainte déposée auprès du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins, celui-ci devant alors tenter une conciliation entre les deux parties. En cas d'échec, les faits sont jugés devant la chambre disciplinaire du Conseil Régional de l'Ordre des Médecins qui est la juridiction disciplinaire de première instance. Le Conseil Régional de l'Ordre des Médecins va alors condamner ou non le médecin en question. En cas de condamnation, le médecin peut faire appel (à l'inverse du patient plaignant) et sera alors à nouveau jugé, mais cette fois-ci devant le Conseil National de l'Ordre des Médecins. Si celui-ci valide la condamnation, le médecin peut faire un ultime recours devant le Conseil d'Etat. Le Conseil d'Etat va alors valider ou non la décision du Conseil National de l'Ordre des Médecins ; en cas de non-validation l'affaire est de nouveau jugée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins. [1, 24, 33, 34, 35]

.2.2 Devoirs et responsabilités du pharmacien

Dans son acte pharmaceutique de dispensation, le pharmacien certifie la sécurité et la qualité de cette dispensation, comme le mentionne l'article R4235-48 du CSP et l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières : « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer ;
- la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. [...]

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

L'analyse pharmaceutique débute avec la vérification de la validité de l'ordonnance, puis se poursuit par sa lecture. Il faut contrôler la posologie, la dose, la durée de traitement ainsi que le mode et le rythme d'administration du médicament, mais également l'absence de contre-indications, d'interactions médicamenteuses et de redondances. Cette analyse est réalisée au cours de l'acte de dispensation présent mais également avec les médicaments ayant pu être dispensés auparavant (sur ordonnance ou non) et dont le pharmacien a connaissance. Pour avoir ces informations, le pharmacien s'appuie sur l'interrogatoire du patient, sur les informations que le ou les prescripteur(s) peut (peuvent) lui apporter, sur l'historique présent dans le logiciel, du Dossier Médical Partagé (DMP) ainsi que du Dossier Pharmaceutique (DP) lorsque ces deux derniers existent.

En respectant l'acte de dispensation, le pharmacien assure un bon usage, mais également une bonne observance du traitement par le patient par les conseils prodigués lors de la dispensation. Cette notion de conseil est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit de médicaments ne nécessitant pas de prescription.

Selon l'arrêté du 28 novembre 2016 concernant les bonnes pratiques de dispensation, le pharmacien n'agit pas qu'en simple exécuteur, mais il doit faire valoir son esprit critique vis-à-vis des prescriptions : « Le pharmacien peut, s'il le juge nécessaire, évaluer le choix d'une molécule [...], et proposer, le cas échéant, un traitement mieux adapté au prescripteur qui peut établir une nouvelle ordonnance ou donner son accord au pharmacien pour qu'il délivre un autre médicament. » Le pharmacien a également le devoir, selon l'article R4235-61 du CSP, de refuser la délivrance d'une prescription s'il estime qu'il y a un danger pour le patient. Dans ce cas, le pharmacien doit informer le prescripteur et mentionner sur l'ordonnance son refus de délivrance.

Comme pour le prescripteur, le pharmacien doit actualiser ses connaissances (selon l'article R4235-11 du CSP), ce qui lui permet d'estimer si la délivrance d'une prescription hors AMM est légitime, selon les mêmes conditions que le prescripteur (Section 2.1.).

La responsabilité du pharmacien peut être engagée tant par l'action, que par le refus de délivrer une ordonnance, s'il considère que les médicaments prescrits peuvent porter

préjudice à la santé du patient. Les responsabilités sont, comme pour les médecins, d'ordres pénal, civil et ordinal.

Les responsabilités pénale et civile sont les mêmes que pour les prescripteurs (Sections 2.1.1. et 2.1.2.).

Comme pour les médecins, les pharmaciens sont soumis à un Code de Déontologie et, en cas de manquement à ce code, la responsabilité disciplinaire est engagée.

Le Code de Déontologie des pharmaciens encadre la discipline en plusieurs sections et sous-sections (Tableau 3).

La procédure reste la même que pour les médecins, sauf qu'ici, elle se fera auprès des différentes instances du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Les sanctions encourues sont identiques. [1, 36, 37, 38, 39]

Dispositions communes à tous les pharmaciens
Devoirs généraux
Interdictions de certains procédés de recherche de la clientèle et prohibition de certaines conventions ou ententes
Relations avec les autres professions de santé et les vétérinaires
Devoirs de confraternité
Relations entre maîtres de stage et stagiaires
Dispositions propres à différents modes d'exercice
Pharmaciens exerçant dans les officines et les pharmacies à usage intérieur
Devoirs des pharmaciens exerçant dans les entreprises et les établissements pharmaceutiques de fabrication et de distribution en gros
Devoirs des pharmaciens biologistes

Tableau 3 – Les sections du Code de déontologie des pharmaciens.

Seconde partie : Quelques médicaments prescrits hors AMM en dermatologie

.1 Des molécules anciennes mais prometteuses dans le traitement de l'acné de l'adulte et de la rosacée

.1.1 Un point sur l'acné

.1.1.1 Epidémiologie

L'acné est une maladie inflammatoire chronique touchant essentiellement les jeunes. Une prévalence de 80 % est estimée chez les jeunes âgés de douze à vingt ans. Dans 15 % des cas, il y a une évolution vers une acné sévère. Toutefois, les jeunes ne sont pas les seuls concernés, l'acné de l'adulte est en augmentation et près de 35 % de la population adulte, âgée de vingt-cinq à quarante ans, est touchée. [40, 41, 42, 43]

.1.1.2 Physiopathologie

L'acné est une inflammation du follicule pilosébacé qui se trouve dans le derme, la couche intermédiaire de la peau. Cette maladie inflammatoire est considérée comme une maladie chronique car nécessitant un traitement d'induction et un traitement d'entretien. L'acné se caractérise par trois éléments :

- hyperséborrhée ;
- différenciation et prolifération anormale des kératinocytes de l'épithélium infundibulaire, générant ainsi un épaissement de l'épiderme ;
- prolifération de la bactérie anaérobie *Propionibacterium acnes*, qui va favoriser l'inflammation. [43, 44, 45]

.1.1.2.1 L'hyperséborrhée

La surproduction de sébum est induite par les androgènes. Concernant les hommes, la testostérone est l'hormone principale. Chez la femme, ce sont des précurseurs de la testostérone que nous retrouvons : la Δ -4andostènedione, la dihydroépiandrostérone et son sulfate.

En effet, la glande sébacée, aussi bien chez l'homme et que chez la femme, est dotée d'enzymes, dont la 5 α -réductase, qui sont capables de transformer les précurseurs de la testostérone et la testostérone en dihydrotestostérone (DHT).

L'hyperséborrhée est alors liée à trois phénomènes importants : une augmentation de la quantité et de l'activité de l' α 5-réductase, une augmentation du nombre de récepteurs à la DHT et une hypersensibilité des récepteurs à la DHT.

De plus, la composition du sébum est modifiée chez un sujet acnéique. En effet, deux substances comédogènes et irritantes ont un taux majoré : le squalène et la cire favorisant ainsi la survenue de lésions acnéiques. [43, 44, 45]

.1.1.2.2 L'épaississement de l'épiderme

L'hyperséborrhée provoque une augmentation de la concentration des kératinocytes en DHT provoquant une altération de la différenciation et de la prolifération des kératinocytes.

C'est ainsi que nous allons retrouver, à ce niveau-là, une obstruction du canal folliculaire formant des comédons.

Il existe deux types de comédons :

- ouverts, généralement appelés les « points noirs » ;
- fermés ou microkystes, plus communément appelées « points blancs ».

Ce sont les signes de ce qu'on appelle l'acné rétentionnelle car ceux-ci sont dus à une rétention du sébum au niveau du canal folliculaire. [43, 44, 45]

.1.1.2.3 Rôle de *Propionibacterium acnes*

Nous retrouvons cette bactérie au niveau des zones riches en glandes sébacées car celle-ci a besoin du sébum pour se multiplier. *Propionibacterium acnes* va avoir un rôle infectieux, mais surtout inflammatoire par hydrolyse de certains composants du sébum, sécrétion d'enzymes comme les lipases et également par action sur les kératinocytes.

L'hydrolyse de composants du sébum va aboutir à la production de substances pro-inflammatoires qui vont stimuler le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles pour amplifier la réponse inflammatoire. Les lipases vont transformer les triglycérides contenus dans le sébum en acides gras libres à l'activité pro-inflammatoire.

La photo-oxydation de squalène en peroxyde de squalène va également augmenter l'inflammation par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

On parle alors d'acné inflammatoire, qui se manifeste par l'apparition de papules, de pustules et de nodules, souvent d'aspect rouge et bombé et pouvant provoquer une douleur assez vive dans certains cas. [43, 44, 45]

.1.1.3 Aspects cliniques

Il existe deux formes d'acné : l'acné inflammatoire et l'acné rétentionnelle. L'acné rétentionnelle n'est autre qu'une accumulation de sébum, elles sont donc toujours associée à une hyperséborrhée. L'acné inflammatoire, quant à elle, n'est pas toujours accompagnée d'une hyperséborrhée.

L'hyperséborrhée est principalement retrouvée au niveau de la zone « T » du visage : front, nez, menton chez les adolescents ; dans l'acné de la femme c'est surtout la zone « U » qui est touchée : menton et partie inférieure des joues. En cas d'hyperséborrhée, les pores de la peau vont se dilater et on va retrouver une rétention du sébum au niveau du follicule pilo-sébacé.

La rétention de sébum peut donner naissance à des microkystes (comédons fermés ou points blancs) pouvant mesurer jusqu'à trois millimètres de diamètre, légèrement bombés, de couleur blancs/jaunâtres. Deux évolutions sont possibles : une régression spontanée ou le développement de lésions inflammatoires qui seront évoquées par la suite. On peut également retrouver des comédons ouverts (points noirs) de un à trois millimètres de diamètre. Les comédons ouverts sont le résultat d'une rétention de sébum importante provoquant l'ouverture du pore et la formation d'un bouchon corné, de couleur noire, du fait de l'oxydation des kératinocytes (d'où le nom de point noir dans le langage courant). S'il n'y a pas de régression spontanée à ce stade, la paroi des comédons peut se rompre sous la pression du sébum et évoluer vers le stade de papule ou de pustule.

Il existe trois sortes de lésions inflammatoires qui peuvent être superficielles ou profondes :

- la papule (superficielle) apparaît à la suite d'un comédon ou de façon spontanée. Nous sommes en présence d'une lésion rouge en relief de un à quatre millimètres de diamètre pouvant être douloureuse ;
- la pustule (superficielle) est une évolution de la papule qui va se collecter de pus jaunâtre. La pustule va régresser spontanément par évacuation ou se rompre vers les couches profondes de la peau et former un nodule. La pustule est souvent plus petite que la papule ;

- le nodule (profond) est une lésion des couches profondes de la peau supérieure à cinq millimètres de diamètre. L'infection gagne le derme, voire l'hypoderme et peut évoluer vers un abcès. Ce sont principalement les nodules qui sont responsables des lésions cicatricielles de l'acné.

Les cicatrices apparaissent sous forme de macules rouges qui peuvent évoluer vers une couleur brunâtre, en cas d'exposition solaire. Dans certains cas, des cicatrices hypertrophiques apparaissent, avec un aspect de visage grêlé.

L'acné de la femme adulte (en comparaison avec celle de l'adolescent) se manifeste principalement sur une peau mixte, une acné rétentionnelle dans 85 % des cas et des lésions cicatricielles souvent plus marquées. Sur ces 85 % d'acné comédonienne, il est possible de différencier deux catégories : l'acné persistante, qui est une acné juvénile perdurant à l'âge adulte (représentant 80 % des cas d'acné adulte), et l'acné tardive, qui commence après l'âge de vingt-cinq ans. [40, 43, 44, 45]

.1.1.4 Les différents traitements existants

L'instauration d'un traitement contre l'acné se fait sur la durée, de six mois à plusieurs années. De plus, après disparition des signes cliniques, un traitement d'entretien est nécessaire pour éviter ou diminuer les poussées suivantes.

Le traitement de l'acné comporte des médicaments topiques ainsi que des médicaments *per os* (Tableaux 4 et 5). [40, 42, 43, 45, 46]

.1.1.4.1 Les traitements topiques

Les traitements topiques sont le plus souvent des antirétentionnels (les rétinoïdes) comme la trétinoïne et l'adapalène ainsi que le peroxyde de benzoyle et, dans certaines situations assez particulières, des antibiotiques tels que l'érythromycine et la clindamycine. Les antibiotiques locaux seront toujours associés à un autre traitement local. [40, 42, 43, 45, 46, 47]

Rétinoïdes (dérivés de la vitamine A)	Trétinoïne	Efferderm® Locacid® Ketrel® Retacnyl®	Régule l'hyperkératose et empêche la formation du bouchon folliculaire. /!\ photosensibilisant, sécheresse cutanée, irritant, recrudescence d'acné en début de traitement.
	Adapalène	Différine®	Dérivé de la trétinoïne ayant une légère activité anti-inflammatoire en plus de l'activité anti-rétentionnelle. /!\ moins importants que les trétinoïnes.
	Peroxyde de benzoyle	Cutacnyl® Eclaran® Effacne® Pannogel® Panoxyl®	Antibactérien, modérément kératolytique et faiblement sébostatique. /!\ irritant, photosensibilisant, décoloration des tissus et des phanères.
Antibiotiques	Erythromycine	Eryacné® Eryfluid® Erythrogel® Stimycine®	Diminue la prolifération de <i>Propionibacterium acnes</i> . /!\ sécheresse cutanée, irritant, prurit, érythème.
	Clindamycine	Dalacine T Topic®	
	Acide azélaïque	Finacea® Skinoren®	Antimicrobien sur <i>Propionibacterium acnes</i> et <i>Staphylococcus epidermidis</i> , diminution des acides gras libres dans les lipides cutanés, inhibe la prolifération des kératinocytes. /!\ brûlure, prurit, érythème, sécheresse cutanée, décoloration au point d'application

Tableau 4 – Les traitements topiques de l'acné (/!\ représente les effets indésirables fréquents).

.1.1.4.2 Les traitements par voie orale

Les traitements *per os* peuvent être pris seuls ou, comme c'est souvent le cas, en association avec des traitements locaux vus en précédemment.

L'arsenal thérapeutique à disposition dans le traitement par voie orale de l'acné comprend des antibiotiques, du zinc, parfois une hormonothérapie et, en dernier recours de l'isotrétinoïne (tableau 5). [40, 42, 43, 45, 46, 47]

Antibiotiques	Cyclines	Doxycycline	Doxy® Granudoxy® Spanor® Tolexine®	Diminution du nombre de <i>Propionibacterium acnes</i> , légère activité anti lipasique. /!\ photosensibilisant, troubles digestifs. Minocycline → vertiges, syndrome d'hypersensibilité.
		Minocycline	Minocyne® Mestacine® Minolis® Zacnan®	
		Limécycline	Tetralysal®	
	Erythromycine		Ery® Erythrocin®	Alternative aux cyclines si trop d'effets indésirables avec celles-ci, utilisable chez la femme enceinte, pas de photosensibilisation.
	Zinc		Effizinc® Rubozinc®	Moindre réactivité des polynucléaires neutrophiles lui conférant une activité anti-inflammatoire. /!\ troubles digestifs.
Rétinoïdes	Isotrétinoïne		Acnetrait® Contracne® Curacne® Procuta®	Diminution de la taille des glandes sébacées, réduction de la production de sébum, effet anti-inflammatoire au niveau du derme. /!\ sécheresse des muqueuses (notamment labiale, nasale et oculaire) et de la peau, tératogène.
Hormonothérapie	Ethinylestradiol + cyprotérone		Diane 35®	Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes. Médicament utilisé après échec de traitements topiques ou antibiotiques <i>per os</i> . /!\ augmentation du risque thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux.
	Ethinylestradiol + norgestimate		Triafemi®	Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée.

Tableau 5 – Les traitements par voie orale de l'acné (/!\ représente les effets indésirables fréquents).

.1.2 Place de l'utilisation de la spironolactone chez le sujet acnéique

La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium. C'est un antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau des récepteurs aux minéralocorticoïdes du tube distal rénal, capable de bloquer l'échange des ions Na⁺ et K⁺ et ainsi d'inhiber la réabsorption de sodium au niveau du tube collecteur distal du rein. La spironolactone a également une action anti-androgène via l'inhibition de la 5 α -réductase. [47]

.1.2.1 Rappels concernant l'aldostérone

L'aldostérone (Figure 2) est une hormone minéralocorticoïde dérivée du cholestérol synthétisée principalement par la glande surrénale en réponse à une augmentation de l'angiotensine 2 ou à une élévation de la kaliémie.

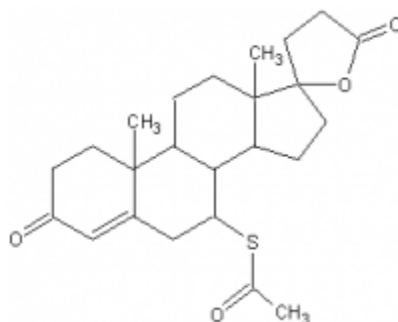


Figure 2 – Formule de l'aldostérone.

La synthèse de l'aldostérone, à partir de la progestérone, est médiée par plusieurs enzymes dont l'aldostérone-synthase, une enzyme faisant partie des cytochromes P₄₅₀, qui est nécessaire aux trois dernières étapes de sa synthèse (Figure 3).

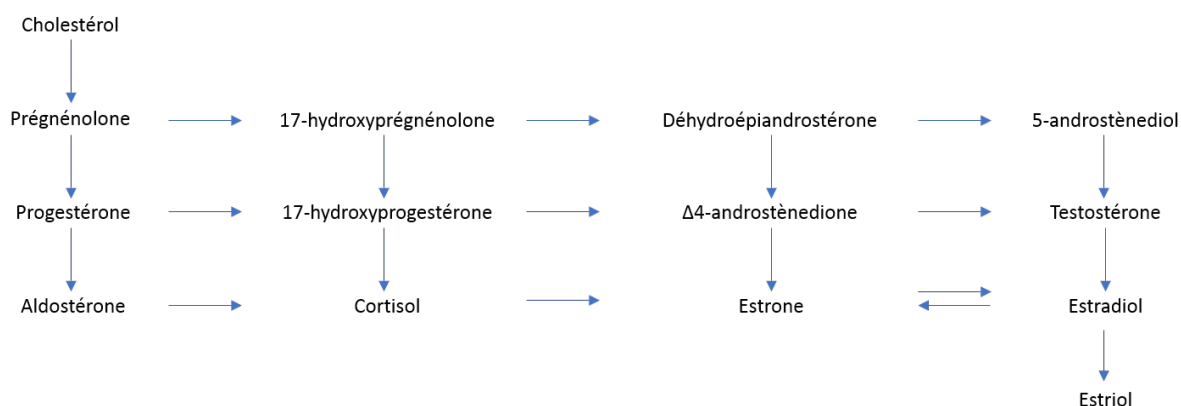


Figure 3 – Stéroïdogenèse

L'aldostérone est un composant majeur du système rénine-angiotensine qui joue un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie et, par conséquent, un rôle important dans le maintien de la pression artérielle. L'aldostérone va avoir une action au niveau rénal, plus précisément au niveau du tube contourné distal et du canal collecteur via le récepteur minéralocorticoïde (RM). [47, 48, 49]

La pharmacocinétique de la spironolactone est présentée dans le tableau 6.

Absorption	Au niveau gastro-intestinal. Absorption estimée à 75 %.
Distribution	Très forte liaison aux protéines plasmatiques.
Métabolisation	Métabolisation rénale et hépatique.
Élimination	Élimination principalement urinaire et fécale.

Tableau 6 – Pharmacocinétique de la spironolactone.

.1.2.2 Indications thérapeutiques de la spironolactone

La spironolactone a reçu une AMM dans un certain nombre d'indications présentés dans le tableau 7. [47]

Spironolactone	Aldactone®	Hypertension artérielle
Comprimé 25 mg	Spiroctan®	Insuffisance cardiaque
Comprimé 50 mg		Ascites cirrhotiques
Comprimé 75 mg		Hyperaldostéronismes
		Mysasthénies
		Œdèmes cardiaques et rénaux
		Œdèmes cycliques idiopathiques

Tableau 7 – Indications thérapeutiques de la spironolactone.

.1.2.3 Les effets indésirables de la spironolactone

Concernant la spironolactone, sur le plan clinique, des effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportés (Tableau 8).

Au niveau biologique, la spironolactone peut induire des perturbations électrolytiques telles qu'une augmentation de la kaliémie et une diminution de la natrémie. Elles sont généralement asymptomatiques mais doivent être corrigées.

Affections gastro-intestinales	Intolérance digestive
Affections hépatobiliaires	Hépatite
Affections musculosquelettiques et systémiques	Crampes des membres inférieurs
Affections du système nerveux	Somnolence
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles des règles et douleurs mammaires chez la femme, impuissance chez l'homme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell Eruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS) Pemphigoïde
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë

Tableau 8 – Effets indésirables de la spironolactone.

On peut également voir apparaître une gynécomastie suite à l'utilisation de la spironolactone, celle-ci semblant être liée à la posologie et à la durée du traitement. Cependant, elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement. [47]

.1.3 La spironolactone dans le traitement de l'acné

.1.3.1 Mécanisme d'action de la spironolactone

La spironolactone, en plus de son action diurétique, a une action anti-androgénique via l'inhibition de la 5 α -réductase. C'est cette action qui nous intéresse dans le traitement de l'acné. En effet, la production de sébum est régulée, en partie, par les androgènes. Ceux-ci

agissent sur la peau, et plus précisément les glandes sébacées, par l'intermédiaire des récepteurs aux androgènes présents sur celles-ci.

Les glandes sébacées (glandes acineuses) sont retrouvées au niveau du derme et sont responsables de la production du sébum (destruction des sébocytes matures aboutissant à ce mélange gras) qui a pour but de lubrifier la peau. Dans la pathologie acnéique, nous retrouvons des modifications structurelles et fonctionnelles au niveau de ces glandes.

Une glande sébacée est toujours annexée à un poil, c'est ce que l'on appelle le follicule pilo-sébacé. Lorsque l'acné touche un sujet, c'est ce follicule pilo-sébacé qui est affecté. Il en existe trois formes différentes (terminal, duveteux et sébacé) ; celui qui nous intéresse est le follicule sébacé qui se matérialise par la présence de nombreuses glandes sébacées au niveau de l'épithélium infundibulaire.

La glande sébacée est composée de cellules spécifiques ou sébocytes, retrouvés au niveau des poches excrétrices (acinus) de la glande. Au fur et à mesure de la maturation, les sébocytes se chargent en lipides, jusqu'à éclatement de la cellule. Les débris cellulaires et les lipides (c'est-à-dire le sébum) sont alors disséminés au niveau du conduit pilo-sébacé et vont suivre le trajet du poil jusqu'à la surface de la peau, par l'intermédiaire du canal pilo-sébacé. Une fois à la surface de la peau, le sébum va se mêler avec d'autres lipides présents et la phase aqueuse pour former le film hydrolipidique de surface.

Nous retrouvons les glandes sébacées sur toute la surface du corps humain, sauf au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds. Elles sont exprimées de façon importante au niveau du visage et du tronc. La production de sébum varie au cours de la vie ; cette variation s'explique par la modification du volume des glandes sébacées au cours de la vie, le nombre de glandes sébacées étant, quant à lui, stable tout au long de la vie.

Comme vu précédemment, la production de sébum est liée à plusieurs facteurs dont un facteur hormonal mettant en jeu les androgènes.

Les androgènes sont produits, en majeure partie, par les testicules, les ovaires et les glandes surrénales. Chez les hommes, nous retrouvons la testostérone, produite par les testicules, tandis que chez les femmes nous retrouvons des précurseurs de la testostérone comme la Δ^4 -androstènedione (d'origine ovarienne), la déhydroépiandrosterone (DHEA) et son sulfate (DHEAS) d'origine surrénalienne (Figure 4).

La testostérone libre peut se fixer sur les récepteurs aux androgènes de certains tissus ne possédant pas de 5 α -réductase, comme le muscle. Concernant les autres tissus, la testostérone va avoir un rôle de pro-hormone et être transformée en DHT, une hormone dotée d'une activité plus puissante que la testostérone.

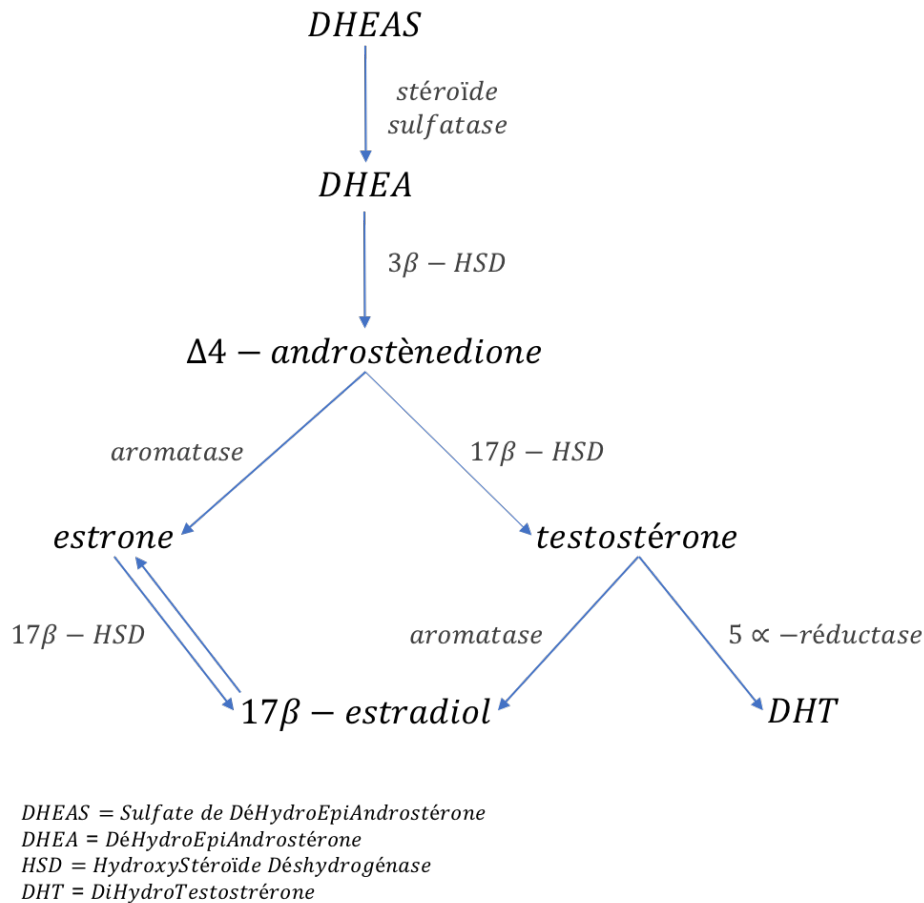


Figure 4 – Testostérogénèse.

Dans un premier temps, la testostérone libre et les précurseurs vont entrer dans le sébocyte. Ensuite, la testostérone va être réduite en DHT sous l'action de la 5 α -réductase et les précurseurs (DHEAS, DHEA et Δ^4 -androstènedione) vont également être réduits en DHT par l'intermédiaire des 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase, 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase et la 5 α -réductase.

La DHT va se lier aux récepteurs aux androgènes cytosoliques des sébocytes.

Le récepteur aux androgènes lié à la DHT va se transloquer dans le noyau pour se fixer sur un récepteur nucléaire et activer l'hormone. L'activation de l'hormone permet la synthèse des lipides du sébum par l'intermédiaire de l'ARNm (Acide RiboNucléique messenger).

La DHT n'a une action que si elle est liée à un récepteur ; lorsqu'elle est libre elle se transforme en métabolites inactifs qui seront éliminés, par la suite, par voie urinaire.

La spironolactone étant un inhibiteur de la α -réductase, sous son action la testostérone et ses précurseurs ne pourront être transformés en DHT au niveau des glandes sébacées et par conséquent la synthèse lipidique du sébum ne pourra s'opérer. [47,48, 51]

.1.3.2 Etudes cliniques par une utilisation de la spironolactone dans l'acné

Dès les années 80, deux études cliniques (Goodfellow et al., 1984 et Muhlemann et al., 1986) ont montré un effet positif significatif de la spironolactone sur l'acné, sur un nombre de sujets cependant restreints (respectivement 36 et 21 patients).

En 2000, une étude rétrospective a montré une amélioration de l'acné chez 93,4 % des 80 patients inclus.

Récemment, deux études cliniques américaines à plus grande échelle et une étude clinique française ont été publiées. [51]

.1.3.2.1 Etude rétrospective sur 70 femmes

Une étude rétrospective (ISVY-JOUBERT A. et al., 2016) réalisée entre 2010 et 2015, sur 70 femmes âgées de plus de 20 ans, traitées par des doses de spironolactone inférieure ou égale à 150 mg par jour, a montré l'efficacité de ce traitement chez 67 % de ces femmes dans un délai médian de six mois. Dans cette étude, l'efficacité du traitement était définie par une réduction du nombre de lésions acnéiques sur le visage qui devaient être inférieures ou égales à 5 pour les lésions rétentionnelles et inférieures ou égales à 2 pour les lésions inflammatoires.

Cependant, quinze sujets ont eu des effets indésirables légers et deux personnes ont été contraintes d'arrêter le traitement suite à des crampes et des bouffées de chaleur.

L'étude des interactions médicamenteuses a montré que la spironolactone n'était pas indiquée en association avec les pilules de première et de deuxième génération, du fait d'une diminution de l'efficacité de ces dernières.

56 % des femmes incluses avaient déjà reçu une ou plusieurs cures d'isotrétinoïne, ce qui laisse penser que la spironolactone pourrait être une alternative à une cure supplémentaire d'isotrétinoïne. [50]

.1.3.2.2 Etude rétrospective sur 110 patients

Cette deuxième étude (CHARNY J.W. et al., 2017) a été réalisée à partir des dossiers médicaux du système santé de l'Université de Pennsylvanie. Ceux présentant les mots-clés « *acne* », « *spironolactone* » et « *CASS* » ont été pré-sélectionnés, ce qui correspondait à 464 sujets.

A partir de ces 464 dossiers, différents critères d'inclusion plus précis ont permis de réduire le nombre de sujets inclus dans l'étude à 110. Les critères d'inclusion étaient : avoir plus de 12 ans, être traité par spironolactone pour l'acné depuis le 1^{er} janvier 2017, que l'évaluation par la *Comprehensive Acne Severity Scale* (CASS, Tableau 9) ait été faite durant l'ensemble des rendez-vous de suivi.

Grade	Description	Visage	Dos	Poitrine
0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents		
1	Pratiquement pas de lésion	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules		
2	Légère	Facilement identifiable ; moins de la moitié du visage est atteinte Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules		
3	Moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte Nombreuses papulo-pustules Nombreux comédons ouverts ou fermés Un nodule peut être présent		
4	Sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules		
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules		

Tableau 9 – *Comprehensive Acne Severity Scale* (ref : *Bristih Journal of Family Medecine*).

L'étude a donc été donc réalisée pour 110 patients traités avec de la spironolactone pour une acné depuis le 1^{er} janvier 2007. L'âge médian des sujets était de 27 ans, et un suivi était réalisé à 4, 7, 13 et 17 mois.

Sur les 110 patients inclus, 104 patients utilisaient un traitement concomitant avec la spironolactone, à savoir :

- un traitement topique déjà utilisé avant l'instauration du traitement par la spironolactone pour 92 patients ;
- une antibiothérapie systémique (soit par diminution de la dose existante soit par instauration d'un traitement antibiotique par voie orale en raison d'une réponse insuffisante à la spironolactone) pour 15 patients ;
- une contraception orale pour 35 patients.

La dose de spironolactone reçue était variable selon l'efficacité du traitement sur la durée de l'étude. L'ensemble des 101 sujets a reçu initialement une dose de spironolactone de 100 mg/jour. 40 patients ont obtenu un score de 0 à partir de cette dose initiale. La dose a été ensuite augmentée pour les autres patients à 150, puis 200 mg/jour. 32 patients ont eu une amélioration de leur acné avec 150 mg/jour dont 12 un score à 0 et 13 avec une dose à 200 mg/jour dont une élimination de l'acné pour 3 sujets.

Les 16 sujets restants n'ont pas eu d'amélioration de leur acné avec ce traitement.

Lors des rendez-vous avec les dermatologues, ceux-ci différenciaient le visage, le tronc et le dos pour le dénombrement des lésions (Tableau 10).

	<i>Visage</i>	<i>Poitrine</i>	<i>Dos</i>
<i>Avant le traitement</i>	108	42	45
<i>A la 1^{ère} visite</i>	86	31	34
<i>A la 2^{ème} visite</i>	7	2	5
<i>A la 4^{ème} visite</i>	1	1	1

Tableau 10 – Nombre de patients ayant un score > 0.

Durant l'étude, 14 patients ont arrêté le traitement par la spironolactone, 6 d'entre eux en raison d'effets indésirables et 4 par manque d'efficacité du traitement. Les effets indésirables provoquant l'arrêt du traitement ont été une somnolence importante, des saignements vaginaux, une polyurie, une tachycardie, des menstruations irrégulières, une transpiration excessive et une anxiété. Concernant les effets indésirables, ceux-ci ont été liés aux menstruations chez 34 personnes.

Cette étude montre une réelle efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné chez la femme adulte. Un pourcentage d'efficacité supérieur à celle de la minocycline, une efficacité similaire à l'utilisation de certaines pilules anti-acnéiques et une utilisation moins risquée qu'avec l'isotrétinoïne ont été montrées. Un faible taux de rechute a également été observé. [51]

.1.3.2.3 Etude rétrospective sur 400 patients

Une étude rétrospective sur 400 patients, réalisée sur quatre ans, a montré une amélioration de l'acné dans 86,25 % des cas. Nous pouvons observer une meilleure réponse au traitement par la spironolactone chez les patients ayant déjà eu un traitement contre l'acné. Seulement 16 sujets ont manifesté des effets indésirables dont 10 ayant nécessité l'arrêt du traitement (6 pour cause d'hyperkaliémie et 4 en raison d'une xérose). Cette étude nous permet de voir que l'association de la spironolactone à d'autres traitements – topique, systémique ou les deux – est toujours bénéfique.

.1.3.3 Evolution de la pratique clinique

Une analyse rétrospective américaine (BARBIERI J.S. et al., 2017), réalisée entre 2004 et 2014, nous permet de voir l'évolution des prescriptions de spironolactone dans l'acné de l'adulte. Le nombre de prescriptions de spironolactone a augmenté de 291 % chez les dermatologues et de 186 % chez les médecins autres que dermatologues. Nous observons que, pour 100 femmes, le nombre de traitements à la spironolactone est passé de 2,08 à 8,13 pour les dermatologues et de 1,43 à 4,09 chez les médecins autres que les dermatologues. [52]

.1.3.4 Conclusion

La sécurité de l'utilisation à long terme de la spironolactone a été établie depuis 1960 par la *Food and Drug Administration* (FDA). En effet, son AMM et son utilisation courante dans, entre autres, l'hypertension artérielle nous montre peu d'effets indésirables chez les patients. Malgré les preuves montrant l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné et la bonne tolérance de ce médicament, le nombre d'études est encore trop faible et le plus souvent incluant trop peu de sujets pour appuyer une demande d'AMM. De plus, seules des

études rétrospectives ont été réalisées. Nous pensons que des études cliniques prospectives permettraient d'appuyer l'intérêt d'un traitement par la spironolactone dans l'acné.

Aujourd'hui, la spironolactone est une alternative aux autres traitements de l'acné mais l'absence d'AMM pour cette pathologie empêche qu'elle fasse partie des recommandations actuelles.

.1.4 Un point sur la rosacée

.1.4.1 Epidémiologie

Le terme « rosacée » est assez récent puisque, jusqu'au début du XX^{ème} siècle nous retrouvons le terme d' « acné rosacée » dans la littérature scientifique. Nous utilisons cette dénomination, en grande partie par la méconnaissance de sa physiopathologie et sa confusion pendant longtemps avec l'acné.

La rosacée est une maladie dermatologique évoluant par poussées et impliquant les petits vaisseaux du visage. En France, nous estimons 2 à 3 % de la population serait touchée par cette maladie chronique avec une prédominance de femmes concernées par rapport aux hommes (deux femmes pour un homme). La rosacée est retrouvée chez les personnes adultes avec un pic au moment de la ménopause. Nous retrouvons également une disparité régionale. En effet, les sujets à peau, yeux et cheveux clairs sont plus touchés par cette maladie que les sujets à peau mate. [53, 54]

.1.4.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la rosacée reste un mystère, même si plusieurs origines sont avancées : vasculaire et inflammatoire principalement. La littérature scientifique nous assure d'une origine vasculaire avec des signes tels que les bouffées vaso-motrices, les télangiectasies (petits vaisseaux sous la surface de la peau très fins rouge-violacé) et l'érythrose faciale. Ces symptômes seraient le résultat d'une anomalie de fonctionnement au niveau des vaisseaux sanguins.

L'origine inflammatoire est mise en évidence par des signes évocateurs tels que la présence d'un érythème et une augmentation locale de la température. De plus, *Demodex* – petit acarien commensal des follicules de la région centro-faciale – est surreprésenté au niveau de l'épiderme des sujets atteints de rosacée.

L'aspect clinique diffère selon les formes de rosacée (Tableau 11), qui sont au nombre de trois formes avec un signe commun : l'érythrose.

Rosacée vasculaire ou couperose	Forme la plus fréquente commençant généralement par des flushs cutanés du visage évitant le pourtour des yeux et de la bouche et allant jusqu'à une érythrose permanente avec des télangiectasies évitant toujours le pourtour des yeux et de la bouche.
Rosacée papulo-pustuleuse	Présence de papules et/ou de pustules sur fond d'érythrose. Cette forme est facile à soigner de façon médicamenteuse concernant les papules et les pustules mais l'érythrose persiste.
Rosacée hypertrophique	C'est la forme la plus rare, elle représente moins de 5 % des rosacées et prédomine chez les hommes. Elle est également appelée rosacée éléphantiasique. Nous retrouvons une dilatation des orifices des glandes sébacées principalement au niveau de la pointe du nez lui donnant alors un aspect rouge et soufflé. Nous appelons ça le rhinophyma.

Tableau 11 – Les différentes formes de rosacée.

Le diagnostic de la rosacée repose principalement sur l'examen clinique et l'interrogatoire du patient ; le dermatologue peut éventuellement avoir recours à une biopsie cutanée dans le cas d'un diagnostic différentiel. [53, 54, 55]

.1.4.3 Les traitements existants

Le traitement de la rosacée repose sur quatre molécules, une molécule utilisée par voie orale et trois molécules par voie topique (Tableau 12).

Traitements per os	Doxycycline	Comprimé à 100 mg	Doxy® Doxylis® Granudoxy® Tolexine® Spanor®
	Doxycycline	Comprimé à 50 mg	Tolexine® Doxy®
Traitements topiques	Métronidazole	Crème 0,75 %	Rozacrème® Rozex®
	Métronidazole	Gel 0,75 %	Rozagel® Rozex®
	Métronidazole	Emulsion 0,75 %	Rozex®
	Acide azélaïque	Gel 15 %	Finacea®
	Ivermectine	Crème 1 %	Soolantra®

Tableau 12 – Les différents traitements ayant l’AMM dans le traitement de la rosacée.

La doxycycline est un antibiotique de la famille des cyclines administré per os. Dans le traitement de la rosacée, elle est utilisée pour son activité anti-inflammatoire et non pour son activité antibactérienne. La durée moyenne du traitement est de deux à trois mois, avec nécessité de faire des cures répétées. Son utilisation de manière prolongée reste controversée, en raison du développement de résistances.

Le métronidazole est, quant à lui, utilisé de manière topique sous forme de crème de gel ou d’émulsion. C’est un antiparasitaire qui, par son action anti-inflammatoire, va jouer sur les lésions papulo-pustuleuses et l’érythème. La durée moyenne du traitement est de trois à quatre mois. Cependant, l’utilisation au long cours éviterait les récurrences.

L’acide azélaïque est un antibactérien local utilisé lui aussi pour son activité anti-inflammatoire. Il a une action bénéfique sur les lésions papulo-pustuleuses et l’érythème, mais comme pour le métronidazole aucune action significative n’a été observée sur les télangiectasies. Les spécialités à base d’acide azélaïque ne sont pas remboursées par la sécurité sociale.

L'ivermectine est un antiparasitaire local à activité anti-inflammatoire ayant l'AMM dans le traitement des lésions papulo-pustuleuses de la rosacée. L'ivermectine topique n'est pas remboursée par la sécurité sociale. [47, 56, 57, 58, 59]

.1.5 Les différentes molécules utilisées hors AMM dans le traitement de la rosacée

.1.5.1 Le métronidazole par voie orale

.1.5.1.1 Mécanisme d'action

Le métronidazole est un antibiotique de la famille des nitro-imidazolés. Il a une action sur *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium bilophila*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas* et *Veillonella*. Il a également une action antiparasitaire sur *Entamoeba histolytica*, *Giarda intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*. Nous avons pu voir précédemment que le parasite retrouvé en grand nombre dans la rosacée était *Demodex*, hors celui-ci ne fait pas partie des espèces sensibles au métronidazole. Comme lors de son utilisation topique, c'est l'activité anti-inflammatoire qui nous intéresse dans le traitement de la rosacée.

Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé mais deux hypothèses ressortent : l'inhibition des radicaux libres et l'inhibition des polynucléaires neutrophiles. [47, 57, 60]

La pharmacocinétique du métronidazole par voie orale est présentée dans le tableau 13.

Absorption	Absorption de 80 % en moins d'une heure. Biodisponibilité de 100 %.
Distribution	Demi-vie plasmatique de 8 à 10 heures. Liaison aux protéines plasmatiques faibles. Diffusion rapide et importante avec un affinité pour les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le liquide céphalo-rachidien (LCR), la salive, le liquide séminale et les sécrétions vaginales. Passage de la barrière placentaire et dans le lait maternel.
Métabolisation	Métabolisation principalement hépatique.
Elimination	Elimination surtout urinaire avec 35 à 65 % de la dose administrée retrouvée dans les urines.

Tableau 13 – Pharmacocinétique du métronidazole.

.1.5.1.2 Indications thérapeutiques du métronidazole par voie orale

Le métronidazole a reçu une AMM pour un certain nombre de pathologie résumé dans le tableau 14. [47]

Métronidazole comprimé 250 mg	Flagyl®	Amibiases ; trichomonases urogénitales ; vaginites non spécifiques ;
Métronidazole comprimé 500 mg		lambliaoses ; traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles ; relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles.

Tableau 14 – Indication thérapeutiques du métronidazole per os

.1.5.1.3 Les effets indésirables du métronidazole

Les principaux effets indésirables retrouvés lors de la prise de métronidazole per os sont présentés dans le tableau 15. [47]

Affections gastro-intestinales	Troubles digestifs mineurs (diarrhées, nausées, vomissements). Sensation de bouche sèche, troubles du goût, perte de l'appétit. Apparition de mycose entraînant la décoloration de la langue.
Affections du système nerveux	Neuropathies sensitives périphériques. Céphalées. Vertiges. Confusion.
Affections hématologiques	Neutropénie. Thrombopénie.
Affections hépatobiliaires	Elévation des transaminases.
Affections de la peau et des muqueuses	Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile. Urticaire, œdème de Quincke. Erythème pigmenté fixe.
Autres affections	Coloration brun-rougeâtre des urines. Effet antabuse.

Tableau 15 – Principaux effets indésirables du métronidazole per os.

Une surveillance neurologique et hématologique est préconisée en raison du risque de neutropénie, thrombopénie et de neuropathies sensibles périphériques.

.1.5.1.4 Le métronidazole *per os* dans le traitement de la rosacée.

La littérature scientifique présente peu d'études concernant l'utilisation du métronidazole *per os* dans le traitement de la rosacée.

Les études existantes comparent le métronidazole *per os* à un placebo ou une tétracycline. Les résultats démontrent la même efficacité pour le métronidazole et la tétracycline, ainsi qu'une meilleure efficacité du métronidazole comparée au placebo.

Nous pouvons observer les premières améliorations dès deux à semaines de traitement, et 90 % après deux mois de traitement. Les sujets traités par métronidazole semblent présenter moins de récurrences que les sujets traités avec la tétracycline.

Le traitement au métronidazole reste une alternative dans le traitement de la rosacée, mais en deuxième intention, en cas d'échec des tétracyclines. En effet, l'utilisation de métronidazole génère plus d'effets indésirables et nécessite une surveillance accrue comparée à l'utilisation des tétracyclines. [58, 60]

.2 Le méthotrexate et l'azathioprine dans la dermatite atopique

.2.1 La dermatite atopique

.2.1.1 Epidémiologie

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire chronique évoluant par poussées, et souvent associée à des antécédents d'atopie. La prévalence chez les enfants est de l'ordre de 10 à 15 % en Europe occidentale. Dans la majorité des cas, la maladie ne persiste pas à l'âge adulte. Cependant, nous retrouvons 3,6 % des adultes français atteints par cette pathologie. [61, 62, 63, 64, 65]

.2.1.2 Définition de l'atopie

Selon la *World Allergy Organization* (WAO), l'atopie est définie comme une prédisposition personnelle et/ou familiale, se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence, à devenir sensible et à produire des IgE spécifiques en réponse à une exposition à des allergènes. L'atopie n'est donc pas exclusivement dermatologiques. Les manifestations atopiques sont l'asthme, la rhinite, la conjonctivite ou l'eczéma.

.2.1.3 Physiopathologie

La physiopathologie de la DA est multifactorielle, trois facteurs sont importants :

- anomalies de la barrière cutanée ;
- anomalies du système immunitaire ;
- facteurs extrinsèques dont les facteurs environnementaux et le staphylocoque doré.

Les anomalies de la barrière cutanée et du système immunitaire sont souvent sous la dépendance de facteurs génétiques. [61, 64, 66]

.2.1.3.1 Anomalies de la barrière cutanée

.2.1.3.1.1 Mutation du gène de la filaggrine

Des mutations sur le gène de la filaggrine liées à la DA ont été mis en évidence. La filaggrine est une protéine structurale qui apparaît dans la couche granuleuse de l'épiderme, mais également dans la couche cornée. Elle intervient, notamment, dans la desquamation physiologique de la peau et la présence des lipides de surface donc sur des facteurs importants intervenant sur la porosité et la perméabilité cutanée. Plusieurs études ont montré que les

mutations de ce gène entraînaient une ichtyose. En effet, la filaggrine permet la formation des facteurs naturels d'hydratation (Natural Moisturizing Factor ou NMF). Par conséquent, en cas de mutation de la filaggrine, les facteurs hydratants sont moins présents. Il existe deux formes de mutations : homozygote (deux mutations inactivent le gène de la filaggrine) et hétérozygote (présence d'une seule mutation). Quarante pourcents des patients porteurs de DA ont une mutation de forme hétérozygote. Cependant, cette mutation n'est pas la seule cause de la DA puisque celle-ci n'est retrouvée que dans 40 % des cas et chez 10 % de la population saine. [61, 64, 66, 67, 68, 69]

.2.1.3.1.2 Modification de la composition lipidique du ciment intercellulaire

L'épiderme comporte différentes couches dont la couche granuleuse composée de kératinocytes et la couche cornée composée de cornéocytes. Les kératinocytes de la couche granuleuse sont riches en granulations constituées de protéines, d'enzymes et de lipides. Les kératinocytes évoluent de la couche interne de l'épiderme vers la couche la plus superficielle de celui-ci, la couche cornée. Lorsqu'ils sont au niveau de la couche cornée, ils sont appelés cornéocytes (ce sont des kératinocytes morts) car, au cours de leur évolution ceux-ci, auront libéré le contenu de leurs granulations. En effet, le ciment intercellulaire composé de céramides, de cholestérol, d'acide gras et de glycolipides est nécessaire pour souder les cornéocytes entre eux. Ce ciment intercellulaire permet de garder l'eau à l'intérieur de la peau en minimisant au maximum son évaporation.

En cas de DA, certains sujets ont un déficit de synthèse en acides gras et en céramides, entraînant une altération de la quantité et de la qualité du ciment intercellulaire provoquant une diminution de l'hydratation cutanée et par conséquent une sécheresse cutanée. [61, 64, 65]

.2.1.3.2 Anomalies du système immunitaire

La sécheresse cutanée entraîne une porosité de la peau avec un risque accru de pénétration d'allergènes et/ou d'irritants. Sous l'influence de ces agressions, les kératinocytes vont augmenter leur synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines vont ensuite venir se fixer sur les *Toll Like Receptors* (TLRs) présents, entre autres, au niveau des lymphocytes T (cellules immunitaires). Les lymphocytes T vont se diviser en lymphocytes cytotoxiques et en

lymphocytes helpers ou auxiliaires. Selon le profil de sécrétion des cytokines, les lymphocytes helpers vont devenir des LTh1 (lymphocytes helpers 1) sécrétant principalement de l'IL-12, IFN- γ , et IFN- α via les cellules dendritiques ; ou des LTh2 (lymphocytes helpers 2) sécrétant principalement l'IL-4, IL-5 et IL-12 *via* les mastocytes. Dans la DA, un déséquilibre de la réponse LTh1/LTh2 impliquant une surreprésentation des LTh2 durant la phase aiguë et des LTh1 durant la phase chronique est observée. Durant la phase aiguë, la production augmentée d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 provoque une augmentation des anticorps spécifiques IgE responsable de l'inflammation et de l'apparition des rougeurs et des démangeaisons.

Les réactions de grattage du patient créent alors un cercle vicieux pour la maladie : l'inflammation cutanée entraînant des démangeaisons, celle-ci implique une altération de la barrière cutanée et donc une pénétration d'allergènes et/ou irritants plus importante, entretenant l'inflammation cutanée. [61, 64, 65, 66, 68, 69, 70]

.2.1.3.3 Facteurs extrinsèques impliqués

.2.1.3.3.1 L'environnement

La DA a une prévalence plus importante dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. La prévalence de la DA est plus élevée dans les zones urbaines que dans les campagnes, avec une aggravation des lésions liée à la pollution atmosphérique. Le climat est un facteur important également, car le froid aggrave les lésions de la DA. Le stress n'est pas à négliger dans l'aggravation des périodes de crises de l'atopie.

Le mode de vie tient donc un rôle important dans la prévalence de la DA, avec une augmentation de la fréquence de la maladie à mettre en lien avec une amélioration du niveau de vie. [64, 65]

.2.1.3.3.2 Rôle du staphylocoque doré

Le microbiote cutané diffère entre un patient atteint de dermatite atopique et un patient sain. En effet, les peaux atopiques ne présentent pas plus de germes que les peaux saines mais ont une prédominance de staphylocoque doré. En effet, *Staphylococcus aureus* est prédominant chez 90 % des patients souffrant ou ayant une de peau atopique. Lors des phases de rémission, la flore commensale cutanée retrouve globalement sa normalité. En revanche, lors des phases aiguës la diversité microbienne diminue et le staphylocoque doré est retrouvé en plus grand

nombre au niveau des zones humides, les zones de plis où la dermatite atopique est la plus présente. Le staphylocoque doré est surreprésenté pour une deuxième raison. Lors des phases inflammatoires, le pH cutané diminue, ce qui favoriserait les sécrétions de toxines par le germe d'où une augmentation de la réaction immunitaire et inflammatoire.

La modification du microbiote cutané est, également, due à une diminution de la sécrétion des peptides antimicrobiens. En effet, le grattage va modifier la sécrétion des peptides antimicrobiens. [64, 65]

.2.1.4 Les différentes formes de DA

Il existe deux formes de dermatite atopique.

La dermatite atopique extrinsèque

C'est la forme la plus connue sur un physio-pathologique et clinique, car elle concerne 80 % des malades. C'est une DA avec un terrain atopique, c'est-à-dire que le sujet a des prédispositions génétiques à l'hypersensibilité des IgE. Le sujet se retrouve alors immunisé contre les allergènes environnementaux et présente une production augmentée de lymphocytes T et d'IgE.

Les allergènes environnementaux peuvent être des pneumallergènes (acariens, poils d'animaux, ...), et des trophallergènes.

La dermatite atopique intrinsèque

La dermatite atopique intrinsèque est une DA sans aucun terrain atopique. Les patients ne présentent pas d'asthme, ni de rhinite allergique, ni d'allergies alimentaires. Leur taux d'IgE est alors normal. Elle est semblable à la précédente sur le plan clinique, mais elle ne présente aucun marqueur biologique et allergologique de la DA. [61, 64, 65]

.2.1.5 Aspects cliniques

.2.1.5.1 Signes cliniques

Les signes cliniques sont variables (Tableau 16).

Lors des phases aiguës, une peau avec des plaques rouges suintantes qui démangent est observée. En période de rémission, la peau du patient est sèche et poreuse. [63, 64, 65, 71]

Signes cutanés	
Lésions d'eczéma	érythème , c'est-à-dire la rougeur cutanée ; œdème , c'est-à-dire le gonflement ; suintement des lésions, accompagné de la formation de croûtes ; excoriations ou lésions de grattage ; lichénification , c'est-à-dire l'épaississement permanent de la peau (il faut être passé plusieurs fois aux stades précédents pour arriver à ce stade).
Xérose	Sécheresse cutanée
Signe de Dennie-Morgan	Il s'agit d'un double pli situé sous la paupière inférieure. Sans être spécifique, ce signe est très fréquent chez le patient atopique.
Prurit	
Ce sont les démangeaisons entraînant souvent des lésions de grattage. Le prurit est souvent nocturne, et donc source d'insomnie et d'irritabilité. Il est exacerbé par la sécheresse cutanée et par la chaleur (bain, sudation, eau salée). De plus, la concentration d'histamine augmentant dans la nuit, le prurit est alors plus féroce durant celle-ci.	

Tableau 16 – Signes cliniques de la DA.

.2.1.5.2 Evolution selon l'âge

.2.1.5.2.1 DA du nourrisson

Les lésions se retrouvent principalement au niveau du visage (front, menton, joues) et des membres de manière symétrique. Certaines lésions peuvent également se retrouver au niveau du cuir chevelu, et parfois au niveau des plis. Les lésions sont érythémateuses et suintantes, laissant parfois apparaître des croûtes. Ces lésions sont souvent prurigineuses et responsables de troubles du sommeil. [61, 65]

.2.1.5.2.2 DA de l'enfant

Les lésions se retrouvent surtout au niveau des plis de flexion (coudes, genoux et cou), mais également au niveau des mains, des poignets et des chevilles. Davantage de lésions lichénifiées sont observées en raison de la récurrence des poussées. [61, 65]

.2.1.5.2.3 DA de l'adolescent et de l'adulte

Les lésions peuvent régresser à l'adolescence. Si elles persistent, la lichénification est plus importante et la xérose quasi permanente. Les lésions sont souvent retrouvées au niveau du visage et du cou. [61, 65]

.2.1.6 Diagnostic

Le diagnostic de la DA est un diagnostic clinique. Les premiers critères de diagnostic ont été énoncés en 1979 par Hanifin et Rajka qui avaient proposé des critères majeurs et des critères mineurs (Tableau 17).

Il fallait au minimum trois critères majeurs et trois critères mineurs pour poser le diagnostic de dermatite atopique.

En 1994, lors de la *United Kingdom Working Party*, ces critères ont été unifiés et validés sur le plan international.

Le diagnostic repose depuis lors sur un critère obligatoire qui est une dermatose prurigineuse ou le fait que les parents rapportent que l'enfant se gratte ou se frotte, avec présence de trois critères au moins parmi :

- antécédents personnels de dermatite des plis de flexion comme les plis des coudes, les creux poplités, la face antérieure des chevilles, le cou (les joues chez les enfants de moins de dix ans) ;
- antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de quatre ans) ;
- antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année ;
- eczéma visible des grands plis (ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de quatre ans) ;
- début des signes cutanés avant l'âge de deux ans (critère utilisable chez les plus de quatre ans uniquement).

[47, 71, 74, 75]

Les critères majeurs

Prurit

Morphologie et distribution typiques :

- lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte ;
- atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons.

Dermatose chronique ou récidivante

Histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

Les critères mineurs

Xérose

Ichtyose/hyper-linéarité palmaire/kératose pilaire

Réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1)

Elévation des IgE précoce

Début à un âge précoce

Tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylocoque doré ou à Herpès simplex) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire

Eczéma des mamelons

Chéilites

Conjonctivite récidivante

Replis sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)

Kératocônes

Cataracte sous capsulaire antérieure

Pigmentation sous-orbitaire

Pâleur faciale/érythème facial

Pityriasis alba

Plis à la partie antérieure du cou

Prurit à la transpiration

Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques

Aggravation périfolliculaire

Intolérance alimentaire

Evolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels

Dermographisme blanc

Tableau 17 – Les critères de diagnostic définis par Hanifin et Rajka

.2.1.7 Evaluation de la gravité d'une dermatite atopique

Au-delà de ces critères de diagnostic, le degré de gravité de la maladie est évalué à l'aide de différentes échelles. [64]

.2.1.7.1 SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

Cette échelle a été réalisée par l'European Task Force on Atopic Dermatitis en 1990, c'est l'échelle la plus utilisée pour évaluer la gravité de cette pathologie en Europe.

Le SCORAD (Figure 5) repose sur trois paramètres :

- l'étendue des zones atteintes ;
- l'intensité de la dermatose ;
- la sévérité de symptômes subjectifs : prurit et perte du sommeil.

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name: _____ First Name: _____
 Date of Birth: DD/MM/YY _____
 Date of Visit: _____

INSTITUTION: _____
 PHYSICIAN: _____

Topical Steroid used:
 Potency/Brand name: _____
 Amount / Month: _____
 Number of flares / Month: _____

Figures in parentheses for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved: _____

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		INTENSITY * (BS)
Edema/vesiculation		(Average representative area)
Crusting/scale		0=absence
Excoriation		1=mild
Lichenification		2=moderate
Dryness *		3=severe

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
 PRURITUS + SLEEP LOSS: _____

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

Visual analog scale (Coverage for the last 3 days or nights)
 PRURITUS (0 to 10) _____
 SLEEP LOSS (0 to 10) _____

TREATMENT: _____
 REMARKS: _____

Figure 5 – Fiche d'évaluation du score SCORAD

Concernant l'étendue des zones atteintes, chaque partie du corps correspond à un score plus ou moins fort (par exemple 45 pour le visage et 9 pour une jambe). Pour ce paramètre, nous prenons en compte les lésions inflammatoires.

L'intensité de la dermatose est classée de 0 (absence) à 3 (sévère) pour chaque signe clinique analysé, que sont l'érythème, l'œdème/papulation, les suintements/croûtes, l'excoriation, la lichénification et la sécheresse cutanée.

La sévérité des symptômes subjectifs est évaluée selon une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10.

A partir du résultat du SCORAD, il est possible de juger le degré de gravité de la DA :

- dermatite atopique légère : SCORAD inférieur à 20 avec peu de poussées inflammatoires ;
- dermatite atopique modérée : SCORAD entre 20 et 40 avec une inflammation et un prurit intense ;
- dermatite atopique sévère : SCORAD supérieur à 40 avec une inflammation et des poussées fréquentes et étendues.

[71, 72]

.2.1.7.1.1 Le Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis (PO-SCORAD)

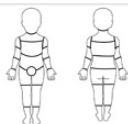
Cet outil est dérivé du SCORAD et permet un diagnostic de la gravité de la maladie par le patient lui-même – ou par les parents du jeune patient. Il ne remplace en aucun cas l'évaluation par un médecin, mais permet une implication active du patient. Cet outil est disponible en version papier (Figure 6), mais aussi en version multimédia grâce à l'application PO SCORAD. [72]

PO-SCORAD à J _____

Nom : _____ Prénom : _____
 Date de naissance : _____ Date du jour : _____

Qui complète ce questionnaire :
 Le patient tout seul Le patient avec l'aide d'un parent
 La mère du patient Le père du patient
 Un frère/une sœur du patient Autre (merci de préciser) : _____

● **Surface atteinte**
 patient de < de 2 ans
 patient de ≥ de 2 ans



Sur le dessin, hachurez les zones d'eczéma.

● **Intensité des symptômes**

Critères	Intensité (de 0 à 3)
Sécheresse*	
Rougeur	
Gonflement	
Suintement / Croûtes	
Lésions de grattage	
Épaississement	

* La sécheresse est évaluée sur la peau sans eczéma.

● **Symptômes subjectifs : démangeaisons + troubles du sommeil**
 échelle visuelle analogique (moyenne des dernières 48h) (de 0 à 10)

Démangeaisons 0 10

Troubles du sommeil 0 10

Le calcul de votre PO-SCORAD sera fait automatiquement sur votre ordinateur ou votre smartphone à l'aide d'une application que vous pouvez télécharger. Cette application n'est pas un outil d'évaluation de votre eczéma, vous pouvez l'installer et la télécharger à votre volonté.

PO SCORAD du jour : _____

Recherche financée par : Fondation sur Google Play et Apple store
<http://www.fondation-dermatite-atopique.org>

Figure 6 – Fiche d'évaluation du PO-SCORAD.

.2.1.7.2 Eczema Area and Severity Index (EASI)

Cette méthode d'évaluation est beaucoup plus utilisée aux Etats-Unis. L'indice EASI repose sur l'évolution de la dermatite atopique et varie de 0 à 72. Sont considérés quatre parties différentes sur le corps : tête et cou, le tronc (y compris les parties génitales), les membres supérieurs, les membres inférieurs (comprenant les fesses). Ensuite, chaque partie du corps est évaluée selon différents critères. Tout d'abord, l'étendue des lésions est évaluée de 0 (0 %) à 6 (90-100 %), puis la gravité des lésions d'érythème, d'œdème/papulation, d'excoriation et de lichénification de 0 (aucun) à 3 (sévère).

Pour cet indice, il faut inclure uniquement les lésions inflammatoires. Il faut exclure la xérose, l'ichtyose, la kératose pilaire, l'urticaire, la surinfection (sauf en cas d'eczéma sous-jacent) et les modifications de pigmentation post-inflammatoire. Il faut ensuite faire une moyenne pour les quatre régions du corps évaluées.

Il existe deux façons de calculer l'indice EASI selon l'âge du patient (plus ou moins de huit ans). [73]

.2.1.7.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Cet indice est représentatif de l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient atteint de dermatite atopique. Il est spécifique à la dermatologie, sans pour autant être spécifique de la dermatite atopique. Différents aspects de la maladie, au cours des sept derniers jours, sont pris en compte tels que les symptômes, les sentiments, les loisirs, le travail, les relations personnelles.

Le DLQI se présente sous la forme de dix questions pour lesquelles le patient peut répondre « énormément » (3 points), « beaucoup » (2 points), « un peu » (1 point) ou « pas du tout » (0 point) ; le score est donc compris entre 0 et 30 (Tableau 18).

0-1	Pas d'effet sur la vie du patient
2-5	Effet léger sur la vie du patient
6-10	Effet modéré sur la vie du patient
11-20	Effet très important sur la vie du patient
21-30	Effet extrêmement important sur la vie du patient

Tableau 18 – Résultats du DLQI.

Deux autres questionnaires ont été réalisés, ceux-ci comprennent les mêmes questions, mais présentées de façon différente pour les enfants. [72, 73]

.2.1.7.4 Physician’s Global Assessment (PGA)

Cette échelle repose sur une évaluation visuelle de la maladie par le médecin (Tableau 19). Elle est, normalement, plutôt utilisée pour évaluer le degré de sévérité du psoriasis. [73]

Blanchi	Aucune manifestation d'érythème mais décolorations résiduelles possibles Aucune manifestation de desquamation Aucune manifestation d'induration
Minime	Plaques avec érythème faible Squames fines et occasionnelles pour < 5 % des lésions Surélévation minime possible par rapport au niveau de la peau normale
Léger	Plaques de coloration rouge Squames fines et minces Surélévation légère mais certaine par rapport au niveau de la peau normale
Moyen	Plaques de coloration rouge marquée Grosses squames Surélévation moyenne de plaques aux bords arrondis ou pentus
Sévère	Plaques de coloration rouge très foncée Grosses squames épaisses Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants
Très sévère	Plaques de coloration rouge très foncée à brun foncé Grosses squames épaisses, tenaces, très sévères Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants

Tableau 19 – Physician’s Global Assessment (PGA).

.2.1.7.5 Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD)

Ce score de gravité de la DA est un indice conçu pour évaluer la réponse aux différents traitements au cours d'essais cliniques de manière simple et efficace. Le score est obtenu en

évaluant six signes de gravité sur six zones différentes, et chacun d’entre eux est évalué sur une échelle de 0 à 3 (Tableau 20). Le score maximum de cette échelle est de 108. [73]

		Six signes					
		Erythème	Exsudation	Excoriation	Sécheresse	Fissuration	Lichénification
Cou/tronc							
Tête							
Pieds							
Jambes							
Mains							
Bras							
Sous-total :							
Total :							

0 – absent

1 – léger

2 – modéré

3 – sévère

Tableau 20 – SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis).

.2.1.8 Les complications de la DA

.2.1.8.1 La surinfection par le staphylocoque doré

Le staphylocoque doré peut entraîner une surinfection. Cette bactérie est retrouvée aussi bien au niveau de la peau lésée que de la peau saine chez le patient atteint de DA, c’est pourquoi il est difficile d’imputer la surinfection au staphylocoque doré. Il est donc nécessaire de rechercher la présence de lésions vésiculo-bulleuses, de pustules ou de croûtes inhabituelles.

Toute surinfection implique le recours à traitement antibiotique. [64]

.2.1.8.2 La surinfection herpétique

Cette surinfection est grave, mais plus facile à mettre à évidence, car un prélèvement cutané laissant apparaître le virus de l’herpès conforte l’hypothèse de surinfection herpétique. Elle

apparaît sous la forme d'une modification de l'aspect des lésions ou la présence de lésions vésiculo-bulleuses en bouquet. L'association à une fièvre, à une altération de l'état général, à l'apparition de pustules hémorragiques étendues doit faire évoquer le syndrome de Kaposi-Juliberg, la forme la plus grave de surinfection herpétique, nécessitant l'application d'un traitement antiviral. [64]

.2.1.8.3 L'eczéma de contact

Les sujets atteints de DA présentent une prévalence à l'eczéma de contact plus élevée que les sujets sains. Face à une localisation inhabituelle ou d'aggravation malgré l'observance du traitement, l'hypothèse de l'eczéma de contact doit être avancée. En effet, la dermatite atopique entraîne une forte utilisation de traitements topiques pouvant entraîner un eczéma de contact à certains produits dont les corticoïdes eux-mêmes. [64]

.2.1.8.4 Un retard de croissance

Les jeunes patients atteints de DA doivent faire l'objet d'une surveillance accrue de leur taille et de leur poids. En effet, un retard de croissance peut être la conséquence d'une dermatite atopique sévère. Ce retard de croissance disparaît lors du traitement de la DA. [64]

.2.1.8.5 Les complications ophtalmologiques

Les complications ophtalmologiques sont très peu retrouvées. On citera tout de même des kératoconjunctivites, des kératocônes, des cataractes et des décollements rétiens. [64]

.2.1.9 Prise en charge de la dermatite atopique

Dans la dermatite atopique, la prise en charge est médicamenteuse, mais également éducative. En effet, l'éducation thérapeutique tient une place très importante dans la prise en charge globale de la DA.

Le traitement de la dermatite atopique est symptomatique : les poussées sont traitées et on évite les récurrences. L'exigence primordiale du traitement symptomatique est de restaurer la barrière cutanée. [64]

.2.1.9.1 Les différents traitements

Les différents traitements sont présentés à travers un arbre décisionnel (Figure 7). [47]

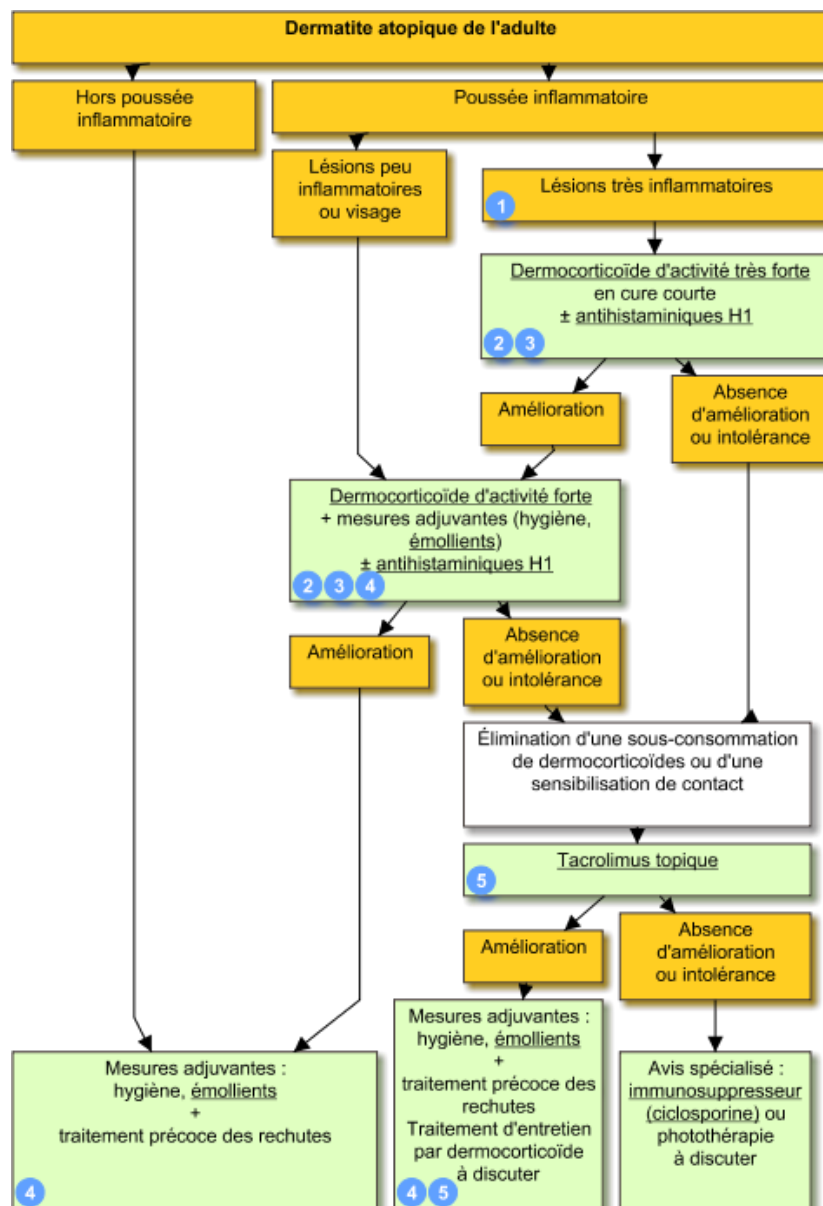


Figure 7 – Arbre décisionnel de la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte.

.2.1.9.1.1 Traitement de fond

Il est très important de maintenir un bon état de la barrière cutanée pour éviter les récurrences. Le traitement de fond passe par l'utilisation de produits émollissants et de conseils d'hygiène.

.2.1.9.1.1.1 Les produits émoullients

Les émoullients vont permettre de limiter la déshydratation de la peau. Par apport de corps gras, ils vont limiter la xérose cutanée responsable du prurit et rendre la peau plus souple. L'application de produits émoullients va donc diminuer les lésions de grattage ; la peau sera moins altérée et donc moins perméable aux allergènes.

Les peaux atopiques étant très sensibles, on préférera des produits neutres dans leur composition (sans savon, sans parfum par exemple).

Les produits émoullients sont à utiliser quotidiennement (matin et soir) et ce même durant les poussées. Cependant, durant les poussées, l'émoullient ne sera pas appliqué sur les lésions inflammatoires. [65, 76]

.2.1.9.1.1.1.1 Utilisation

Avant toute application du produit émoullient, il est important de bien se laver les mains et d'avoir les ongles coupés courts. Une application du produit émoullient sur une peau légèrement humide est préférée pour favoriser sa pénétration. Il ne faut pas frictionner la peau lors de l'application pour éviter tout signe d'irritation, de lésion et de prurit ; on préférera une application sous forme de mouvements circulaires. [65, 76]

.2.1.9.1.1.1.2 Différentes formes galéniques

Il est important de bien choisir l'émoullient selon le degré de sécheresse de la peau. (Figure 8) [76]

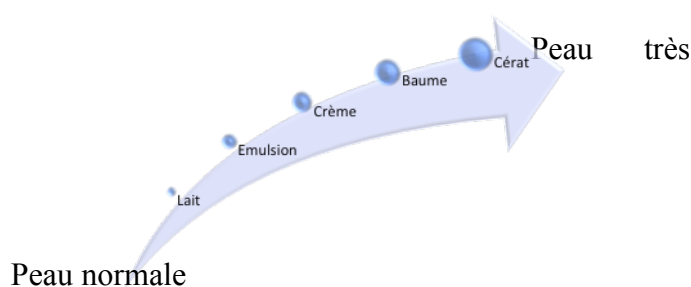


Figure 8 – Type d'émoullient selon la sécheresse de la peau.

.2.1.9.1.1.3 Les produits existants

Un seul produit a le statut médicament, il s'agit du Dexeryl®. Seuls ses génériques sont remboursés par la sécurité sociale dans le cadre de la dermatite atopique. Ces crèmes sont composées de glycérol (15 %), de vaseline (8 %) et de paraffine liquide (2 %).

Les patients atteints de dermatite atopique peuvent avoir recours à des préparations magistrales qui peuvent être remboursées par l'assurance maladie. Le remboursement peut s'effectuer dans le cadre d'une prescription médicale portant la mention « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». Il est important de noter que seul le médecin est à même d'apprécier si la préparation donne droit au remboursement ou pas. C'est justement la présence ou pas de cette mention qui conditionne le remboursement de la préparation.

Les principes actifs pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la dermatite atopique sont présentés dans le tableau 21.

Principes actifs pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la dermatite atopique	
Urée	Dioxyanthranol
Chlorure de sodium	Cérat, cérat de Galien
Acide lactique	Cold cream
Acide salicylique	Glycérolé d'amidon
Acide benzoïque	Glycérine
Coaltar, ichtyol	Vaseline

Tableau 21 – Les principes actifs pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la dermatite atopique.

Dans le contexte présent, les excipients utilisés dans ces préparations sont également pris en charge. [47, 77]

.2.1.9.1.1.2 Les mesures d'hygiène

Il est important de conseiller aux patient l'utilisation de produits lavants sans savon, sans parfum, ayant un pH de 5-6 (c'est-à-dire proche de celui de la peau). Il faut faire attention à l'excès d'hygiène : la température de l'eau ne doit pas dépasser 34°C, les douches ne doivent

pas excéder 5 minutes et les bains 15 minutes. Le séchage se fera par tamponnement et non par frottement pour ne pas irriter la peau.

Au niveau de l'environnement, il faut éviter les allergènes. La maison doit donc être aérée tous les jours. Il faut éviter d'avoir des animaux On sera vigilant avec la moquette, les tapis, les oreillers et les couettes en plumes.

Au niveau vestimentaire, il faut éviter la laine et les tissus synthétiques et préférer le coton. De plus, il ne faut pas trop se couvrir car la sudation et la macération favorise les démangeaisons et l'inflammation. [65, 76]

.2.1.9.1.2 Traitement des crises

D'après les recommandations officielles, le traitement de la dermatite atopique (aussi bien pour les enfants que pour les adultes) consiste en l'utilisation de dermocorticoïdes pouvant être associés à un anti-histaminique H1. Pour les formes plus sévères de dermatite atopique chez l'adulte, l'utilisation d'inhibiteur de la calcineurine est possible.

.2.1.9.1.2.1 Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont les médicaments de première intention utilisés lors des poussées inflammatoires de DA. Il en existe plusieurs et ceux-ci sont répartis en quatre groupes selon le niveau de leur activité anti-inflammatoire (Tableau 22).

Hormis les dermocorticoïdes de classe I, qui ne sont pas utilisés dans le traitement de la dermatite atopique, ils sont tous remboursés par la sécurité sociale.

Les dermocorticoïdes de classe II peuvent être utilisés chez le nourrisson sur l'ensemble du corps.

Les dermocorticoïdes de classe III sont les plus couramment utilisés chez l'adulte ; ils peuvent également être utilisés sur les membres et le tronc des enfants, en cas d'inefficacité des dermocorticoïdes de classe II.

Les dermocorticoïdes de classe IV sont utilisés chez l'adulte en cas de résistance à un traitement par les dermocorticoïdes de classe III. Ceux-ci ne doivent pas être utilisés sur le visage, sauf en cas de nécessité absolue, et ils sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de deux ans et pas recommandés chez les enfants de moins de douze ans.

I	Faible	Hydrocortisone	Crème 0,5%	Cortapaisyl® Cortisedermyl® Dermofenac®
		Hydrocortisone	Crème 1%	Hydrocortisone Kerapharm®
II	Modérée	Désonide	Crème 0,05%	Tridésnit®
		Désonide	Crème 0,1%	Locapred® Locatop®
III	Forte	Bétaméthasone dipropionate	Crème 0,05% Lotion 0,05%	Diprosone®
			Pommade 0,05%	Diprolène®
		Bétaméthasone	Emplâtre médicamenteux	Bétésil®
		Bétaméthasone	Crème 0,1% Pommade 0,1% Lotion 0,1%	Betneval®
		Hydrocortisone aceponate	Crème hydrophile 0,127% Crème lipophile 0,127%	Efficort®
		Difluprednate	Crème 0,05%	Epitopic®
		Fluticasone propionate	Crème 0,05% Pommade 0,05%	Flixovate®
		Hydrocortisone butyrate	Emulsion fluide 0,1% Crème 0,1% Crème épaisse 0,1% Pommade 0,1% Lotion 0,1%	Locoïd®
		Diflucortolone valerate	Crème 0,1% Pommade 0,1%	Nérisone®
		IV	Très forte	Clobétasol propionate
Gel 0,05%	Derموال®			
Mousse 0,05%	Clarelux®			
Shampooing 0,05%	Clobex®			

Tableau 22 – Les différents niveaux d’activité des dermocorticoïdes commercialisés en France

La forme galénique est choisie en fonction de l'aspect des lésions (Tableau 23).

Crèmes	Lésions suintantes et plis
Pommades	Lésions sèches
Lotions	Plis, zones pileuses
Gels, mousses, shampooings	Cuir chevelu

Tableau 23 – Choix de la forme galénique en fonction de la situation clinique

Nous retrouvons deux schémas de prescription possible pour les dermocorticoïdes.

Le traitement réactif consiste à appliquer un dermocorticoïde quotidiennement sur les lésions inflammatoires lors des poussées et à stopper l'application dès la disparition des symptômes. A toute nouvelle poussée, une nouvelle cure de dermocorticoïdes est entreprise. Entre chaque poussée, un produit émollient est appliqué.

Le traitement pro-actif consiste à appliquer un dermocorticoïde deux fois par semaine, le plus souvent deux jours de suite, sur une période pouvant aller de deux à douze mois sur les zones habituellement atteintes. Dans ce cas précis, il ne faut pas utiliser plus de deux tubes par mois de dermocorticoïdes de classe III.

Les principaux effets indésirables des dermocorticoïdes sont présentés dans le tableau 24.

Principaux effets indésirables des dermocorticoïdes	
Atrophie cutanée	Retard de cicatrisation
Surinfection bactérienne, virale ou fongique	Infections oculaires
Vergetures	Hypertrichose

Tableau 24 – Les principaux effets indésirables des dermocorticoïdes.

Il est à noter que ces effets indésirables sont rares. Le plus courant est l'atrophie cutanée qui est réversible après quatre semaines d'arrêt du traitement. [47, 64, 78, 79]

.2.1.9.1.2.2 Les antihistaminiques H1

Ces médicaments inhibent la libération d’histamine car ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs H1. Ils sont utilisés dans le traitement des allergies. Dans le cas de la dermatite atopique, les antihistaminiques H1 sont utilisés pour traiter le prurit existant.

Il existe deux classes d’antihistaminiques H1 (Tableau 25) : les anticholinergiques (sédatifs) et les non anticholinergiques (non sédatifs). Pour le traitement du prurit de la DA, on préférera l’utilisation d’antihistaminiques anticholinergiques, d’autant qu’ils favorisent un meilleur sommeil, le prurit étant souvent responsable de troubles du sommeil. [47, 80]

Antihistaminiques H1 anticholinergiques	Dexchlorphéniramine	Polaramine®
	Prométhazine	Phénergan®
	Bromphéniramine	Dimegan®
	Méquitazine	Primalan®
	Alimémazine	Théralène®
	Hydroxyzine	Atarax®
	Cyproheptadine	Periactine®
	Oxomémazine	Toplexil®
	Doxylamine	Donormyl®
Antihistaminiques H1 non anticholinergiques	Cétirizine	Zyrtec®
		Virlix®
	Lévocétirizine	Xyzall®
	Loratadine	Clarytine®
	Desloratadine	Aerius®
	Fexofénadine	Telfast®
	Mizolastine	Mizollen®
	Bilastine	Bilaska®
		Inorial®
Ebastine	Kestin®	
Rupatadine	Wystamm®	

Tableau 25 – Les différents antihistaminiques H1 commercialisés en France

.2.1.9.1.2.3 Les inhibiteurs de la calcineurine

.2.1.9.1.2.3.1 Le tacrolimus topique

Le tacrolimus a une activité immunosuppressive par inhibition de la calcineurine et par conséquent un blocage de la sécrétion des cytokines. C’est un traitement de deuxième

intention des poussées inflammatoires de la DA. Il est commercialisé en France sous forme de pommade sous le nom de Protopic® et existe sous deux dosages (Tableau 26).

Protopic 0,1 %	Utilisable chez l'adulte et l'adolescent de plus de seize ans dans le cadre de l'AMM pour le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
Protopic 0,03 %	Utilisable chez l'enfant à partir de deux ans dans le cadre de l'AMM pour le traitement de la DA modérée à sévère de l'enfant qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Par extension, le Protopic® 0,03% peut être également utilisé chez l'adulte et l'adolescent de plus de seize ans.

Tableau 26 – Les indications des différents Protopic® commercialisés en France.

Le tacrolimus peut être appliqué sur toutes les parties du corps, sauf les muqueuses et ne doit pas être appliqué sous pansement occlusif.

Comme pour les dermocorticoïdes, nous retrouvons deux schémas de prescription concernant le tacrolimus : le schéma réactif et le schéma pro-actif.

Il est important de noter que ce médicament nécessite une surveillance particulière, d'où une prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres rédigée sur une ordonnance de médicaments d'exception. Le remboursement ne peut se faire qu'en cas de présentation de cette ordonnance spécifique et seulement dans l'indication thérapeutique suivante « Traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'adulte et de l'adolescent (16 ans et plus) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. ».

Les effets indésirables fréquents du tacrolimus sont présentés dans le Tableau 27. [47, 79]

Effets indésirables du tacrolimus
Surinfection cutanée locale
Intolérance à l'alcool
Paresthésie et dysesthésie
Prurit et brûlure au site d'application
Erythème au site d'application

Tableau 27 – Les effets indésirables du tacrolimus.

.2.1.9.1.2.3.2 La ciclosporine

La ciclosporine par voie orale ayant l'AMM pour la dermatite atopique est commercialisée en France sous le nom de Neoral®. Celui-ci est indiqué dans la dermatite atopique sévère en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements classiques. La ciclosporine est un immunosuppresseur à activité anti-inflammatoire. En effet, il a été mis en évidence que la ciclosporine inhibait la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF), et régulaient la libération de cytokines anti-inflammatoires.

La ciclosporine a une AMM seulement pour les adultes. Toutefois, elle est utilisable chez les enfants, hors AMM.

Ce traitement est plutôt pris de manière intermittente de manière à diminuer l'intensité de la maladie afin de reprendre un traitement local classique et du fait de sa rapidité d'action (une à deux semaines). A l'arrêt du traitement les rechutes sont fréquentes, c'est pourquoi il est également possible d'avoir recours à la ciclosporine durant un an, voire deux à la dose minimale efficace.

La ciclosporine est prescrite en deux prises journalières aux doses de 2,5 à 5 mg/kg/j. La dose initiale est de 2,5 mg/kg/j et la dose est adaptée tous les quinze jours (délai d'observation d'une efficacité) sans dépasser la dose de 5 mg/kg/j. Durant ce traitement, il est possible d'associer les traitements locaux vus précédemment.

Durant le traitement, des contrôles biologiques et cliniques sont à faire. Avant l'instauration de ce traitement et pendant la durée de traitement, un contrôle du débit de filtration glomérulaire (DFG) est nécessaire en raison du risque néphrotoxique de la ciclosporine. Par conséquent, dans le cas d'une diminution récurrente et importante du DFG durant le

traitement, la dose de ciclosporine devra être réduite même si le DFG se situe dans l'écart biologique normal, voire arrêtée si le DFG ne s'améliore pas durant un mois. Pendant le traitement, il est également recommandé de contrôler la pression artérielle et certains facteurs biologiques en raison d'effets indésirables fréquents (Tableau 28).

Effets indésirables très fréquents (10 %)	
Hyperlipidémie	
Céphalées	
Hypertension artérielle	
Hirsutisme	
Dysfonctionnement rénal	
Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 %)	
Leucopénie	Bouffées de chaleur
Hyperglycémie	Nausées, vomissements
Anorexie	Anomalies de la fonction hépatique
Hyperuricémie	Acné
Hyperkaliémie	Crampes musculaires
Hypomagnésémie	Fièvre, fatigue

Tableau 28 – Les effets indésirables très fréquents et fréquents de la ciclosporine.

La prescription de ciclosporine nécessite une prescription initiale hospitalière qui doit être renouvelée tous les six mois. [47, 63, 78, 81, 82]

.2.2 Un point sur le méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur, antagoniste de l'acide folique.

L'acide folique joue un rôle au niveau des réactions enzymatiques de la synthèse de certains acides aminés (Figure 9). L'acide tétrahydrofolique permet la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique (thymine), nucléotides constituant de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique).

Acide para amino benzoïque

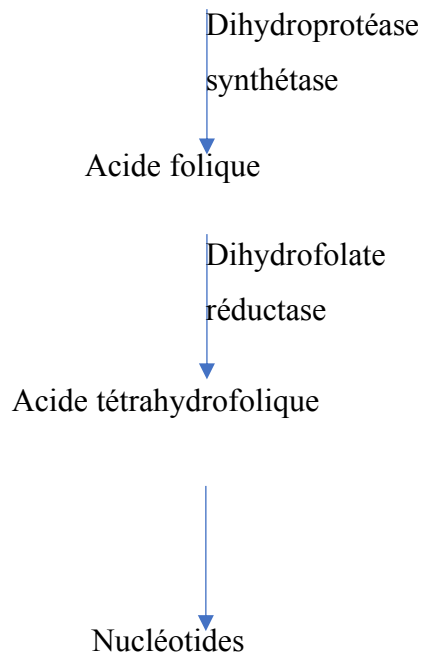


Figure 9 – Synthèse des nucléotides à partir de l'acide folique.

Le méthotrexate va se lier avec la dihydrofolate-réductase, bloquant la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique et par conséquent stoppant la synthèse des nucléotides.

Par son action antagoniste de l'acide folique, le méthotrexate va avoir une activité anti-proliférative.

Le méthotrexate va également jouer un rôle dans la prolifération des cellules par le biais d'une action sur la phase S du cycle cellulaire principalement (Figure 10). A des doses importantes, le méthotrexate peut également jouer sur les phases G du cycle cellulaire.

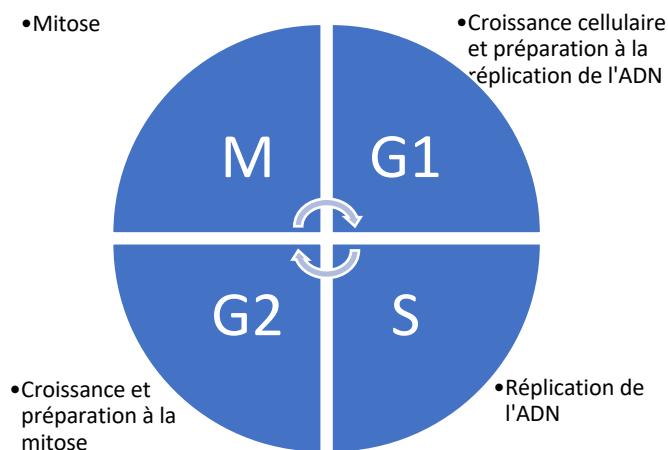


Figure 10 – Les différentes phases du cycle cellulaire.

Le méthotrexate a également une activité anti-inflammatoire du fait de la libération d'adénosine et inhibition des leucotriènes B4. Au niveau des cytokines, le méthotrexate va agir en induisant une diminution de l'IL-1 et de l'IL-6 et une augmentation de l'IL-2. [47, 84, 85]

.2.2.1 Indications thérapeutiques du méthotrexate

Le méthotrexate a une AMM pour les pathologies présentées dans le tableau 29. [47]

Indications du méthotrexate
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte
Formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite juvénile idiopathique
Psoriasis vulgaire sévère et invalidant
Rhumatismes psoriasiques
Formes légères à modérées de la maladie de Crohn
Leucémie aiguë lymphoblastique
Choriocarcinome placentaire
Adénocarcinomes mammaire et ovarien
Cancers bronchopulmonaires à petites cellules
Carcinomes vésicaux
Cancers otorhinolaryngologiques
Lymphomes malins non hodgkiniens
Sarcomes des os

Tableau 29 – Indications du méthotrexate dans le cadre de l'AMM.

.2.2.2 Les effets indésirables du méthotrexate

Nous retrouvons des effets indésirables (Tableau 30) qui sont liés à la dose ; ceux-ci sont fréquents et s'expliquent par l'action du méthotrexate sur les cellules à division rapide. D'autres, comme la pneumopathie interstitielle, ne sont pas liés à la dose.

Les principaux effets indésirables du méthotrexate	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Macrocytose	
Insuffisance médullaire	
Anémie	
Thrombopénie	
Affections du système immunitaire	
Réactions anaphylactoïdes	
Diminution de la résistance aux infections	
Affections du système nerveux	
Vertiges	Somnolence
Leucoencéphalopathie	Fatigue excessive
Céphalées	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Pneumopathie interstitielle	
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales	Diarrhées
Anorexie	Stomatite
Diminution de l'appétit	Mucites
Vomissements	
Affections hépatobiliaires	
Augmentation des transaminases	
Hépatite en cas de traitement prolongé	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Syndrome de Lyell	
Syndrome de Stevens-Johnson	
Erythème	
Alopécie	
Affections du rein et des voies urinaires	
Insuffisance rénale	
Néphropathie	

Tableau 30 – Les principaux effets indésirables du méthotrexate.

Par voie intramusculaire, des effets indésirables locaux (douleur, rougeur, ...) peuvent apparaître au niveau du site d'injection.

Le méthotrexate ayant des tératogènes, une contraception doit être mise en place pendant le temps et au moins six mois après l'arrêt des effets.

La prise de méthotrexate est hebdomadaire et souvent associée à une prise d'acide folique un jour différent pour limiter les troubles digestifs. [47]

.2.3 Un point sur l'azathioprine

L'azathioprine est un immunosuppresseur antimétabolite qui joue un rôle au niveau du métabolisme des purines et par conséquent inhibe la synthèse des nucléotides, constituants de l'ADN. Par cette action, l'azathioprine bloque la prolifération de cellules impliquées dans la réponse immune.

L'activité immunosuppressive de l'azathioprine est visible après un délai de plusieurs mois de traitement.

Lors de l'administration du médicament, l'azathioprine est clivée en 6-mercaptopurine (6-MP) qui va suivre trois voies de métabolisation différentes (Tableau 31).

La première voie intracellulaire transforme la 6-MP en acide thioinosinique par l'intermédiaire d'une enzyme, l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPT). L'acide thioinosinique est un métabolite actif qui va inhiber la synthèse des purines. Par la suite, l'acide thioinosinique va être transformé en 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) par l'intermédiaire de l'inosin-5-monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Le 6-TGN est un élément cytotoxique et lorsqu'il va s'incorporer dans l'ADN, cela va provoquer la mort cellulaire.

La voie extracellulaire nécessite l'intervention de la xanthine-oxydase qui va transformer la 6-MP en acide thiourique. Cet acide thiourique est un métabolite inactif et va être éliminé par voie urinaire.

La deuxième voie intracellulaire nécessite la présence de la thiopurine-méthyltransférase (TPMT) pour transformer la 6-MP en 6-méthylmercaptopurine, métabolite actif inhibant la synthèse des purines.

[47]

Absorption	Absorption incomplète de 50 à 70 %. Taux plasmatique maximal atteint deux heures après l'administration.
Distribution	Distribution uniforme dans l'organisme sauf au niveau du liquide céphalo-rachidien où la concentration est très faible.
Métabolisation	Une fois administrée, l'azathioprine est métabolisée en plusieurs métabolites.
Élimination	Élimination urinaire et fécale.

Tableau 31 – Pharmacocinétique de l'azathioprine.

.2.3.1 Indications thérapeutiques de l'azathioprine

L'azathioprine a l'AMM pour certaines pathologies présentées dans le tableau 32. [47]

Azathioprine	Imurel®	Rejets de greffe
Comprimé 25 mg		Anémies hémolytiques acquises auto-immunes
Comprimé 50 mg		Maladie de Crohn
		Hépatites chroniques actives auto-immunes
		Lupus érythémateux
		Pemphigus vulgaires
		Polyarthrites rhumatoïdes
		Polymyosites
		Purpuras thrombopéniques idiopathiques
		Rectocolites hémorragiques
		Vascularites

Tableau 32 – Indications thérapeutiques de l'azathioprine.

.2.3.2 Les effets indésirables de l'azathioprine

L'azathioprine n'est pas un médicament dénué d'effets indésirables, c'est pourquoi elle n'est utilisée que dans les formes sévères des maladies citées dans le tableau 33.

Une surveillance hématologique doit être mise en place à l’instauration du traitement car dès les premiers signes d’hématotoxicité, le traitement doit être suspendu ou la posologie réduite. [47]

Infections et infestations	Sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes chez les patients traités en monothérapie ou en association avec d’autres immunosuppresseurs.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, myélosuppression. Thrombopénie. Anémie, macrocytose.
Affections du système immunitaire	Réactions d’hypersensibilité : généralement hyperthermie, hypotension, vertiges, nausées, vomissements, frissons, éruption cutanée, vascularites, myalgies, arthralgies, pancréatite ; altérations de la fonction rénale et hépatique.
Affections gastro-intestinales	Pancréatite.
Affections hépatobiliaires	Cholestase, hépatite cholestasique, hépatite cytolytique, atteinte hépatique mixte, ictère.

Tableau 33 – Effets indésirables de l’azathioprine.

.2.4 Le méthotrexate et l’azathioprine dans la dermatite atopique

.2.4.1 Etude prospective concernant le méthotrexate sur 97 patients

Cette étude (Goujon et al., 2016) a été réalisée sur 97 adultes atteints d’une DA modérée à sévère. L’objectif de l’étude était de comparer l’efficacité d’un traitement par méthotrexate avec celle d’un traitement par la ciclosporine sur une durée de quelques mois. Pour évaluer cette efficacité, le critère principal était une amélioration de 50 % du SCORAD à la semaine 8. Le critère d’évaluation secondaire était une amélioration de 50 % du SCORAD et de l’EASI à chaque visite mensuelle. La dose initiale de traitement était de 15 mg/semaine pour le méthotrexate et de 2,5 mg/kg/jour pour la ciclosporine. Cette dose a été administrée à l’ensemble des participants pendant les huit premières semaines, à la suite desquelles le critère d’évaluation n’a pas été atteint.

De ce fait, 50 % des patients recevant le méthotrexate et 49 % des patients recevant la ciclosporine ont continué leur traitement pendant 16 semaines supplémentaires avec une augmentation des doses administrées, à savoir 25 mg/semaine pour le méthotrexate et 5 mg/kg/jour pour la ciclosporine. Les évaluations mensuelles sur ces sujets ont permis de valider le critère d'évaluation secondaire sur les deux échelles (SCORAD et EASI). Il a également été montré que le nombre d'effets indésirables était significativement plus faible avec le méthotrexate.

Cette étude permet donc de montrer une meilleure efficacité et une tolérance supérieure du méthotrexate par rapport à la ciclosporine pour le traitement de la DA sur une durée de quelques mois. Le faible dosage initial peut expliquer qu'il ait fallu attendre environ 20 semaines pour montrer un gain d'efficacité avec le méthotrexate. [86]

.2.4.2 Etude rétrospective concernant le méthotrexate sur 89 patients

Cette étude (Politiek et al., 2015) a été réalisée sur 89 patients adultes traités pendant plus de 8 semaines par méthotrexate pour une DA sévère entre 1997 et 2015. Dans cette étude, seul le premier épisode de traitement était étudié. La durée moyenne de traitement pour les 89 patients était de 223 jours. La dose administrée était initialement de 5 à 10 mg/semaine. En fonction des réponses au traitement, la dose pouvait être augmentée sur la durée du traitement, par pas de 5 mg, dans une limite maximale de 25 mg/semaine. L'efficacité du traitement était évaluée à partir du PGA (Tableau 34).

1	Bonne efficacité	PGA de 0 ou 1	49 %
2	Efficacité modérée	PGA de 2 ou 3	36 %
3	Echec du traitement	PGA de 4 ou 5	15 %

Tableau 34 – Efficacité du traitement par méthotrexate en fonction du score du PGA.

Quatre-vingt-dix pour cent des 49 % patients chez qui a été montrée une bonne efficacité de la méthotrexate, ont utilisé le méthotrexate durant plus d'un an.

Les causes de l'arrêt du traitement ont également été étudiées, 25 % des arrêts de traitement étaient dûs à des effets secondaires et 15 % à un manque d'efficacité. Ces arrêts ont toujours eu lieu lors de la première année de traitement. Les effets indésirables principaux étaient des douleurs gastro-intestinales, de la fatigue et des maux de tête.

En conclusion, cette étude montre un taux d'efficacité du méthotrexate sur la DA sévère d'environ 50 %. Il est à noter qu'après un an de traitement aucun arrêt de traitement n'a été observé du fait de l'absence d'effets indésirables et que 80 % des sujets ont un PGA à 1. [87]

.2.4.3 Etude rétrospective concernant le méthotrexate et la ciclosporine sur 43 patients

Les objectifs de cette étude (Gerbens et al., 2018) étaient de montrer l'efficacité du méthotrexate et de l'azathioprine sur la DA sévère, d'évaluer la sécurité et la tolérance de ces traitements et d'observer la durée de suivi du traitement sur une période maximale de 5 ans.

Quarante-trois patients inclus dans cette étude présentaient une DA modérée à sévère montrant une non-réponse, une contre-indication ou une intolérance à la ciclosporine. Ils ont reçu un premier traitement à base de méthotrexate ou d'azathioprine entre septembre 2009 et mai 2010. Après une première période de traitement de 24 semaines, 35 sujets ont donné leur consentement pour continuer l'étude sur les 5 années suivantes avec une visite tous les trois mois.

Les dosages de méthotrexate variaient de 10 à 22,5 mg/semaine et les dosages d'azathioprine de 25 à 275 mg/kg/jour.

A l'issue des cinq années, les résultats montrent une diminution du SCORAD de 32,1 en moyenne pour le méthotrexate et l'azathioprine, ainsi qu'une réduction de la gravité de la maladie sur l'ensemble des autres échelles utilisées, ce qui tend à montrer une bonne efficacité des deux molécules dans la DA.

Le taux d'observance au cours de l'étude est résumé dans le tableau 35.

	Durée moyenne du traitement (en mois)	Taux d'observance		
		A 1 an	A 2 ans	A 5 ans
Méthotrexate	28,8	76 %	53 %	29 %
Azathioprine	11,5	44 %	44 %	6 %

Tableau 35 – Observance des traitements à base de méthotrexate et d'azathioprine au cours

Sur l'ensemble de l'étude, 723 effets indésirables ont été relevés dont 316 sur des patients recevant le méthotrexate et 244 pour des patients recevant l'azathioprine. Les effets les plus communs étaient des infections et des infestations principalement respiratoires, thoraciques, médiastinales, cutanées ou générales. Un seul effet indésirable sévère semble pouvoir être imputé au traitement, à savoir une double pneumonie contractée par une personne traitée par azathioprine.

Pour le méthotrexate, 12 personnes ont arrêté leur traitement dont 5 pour cause d'inefficacité et 4 du fait d'effets indésirables. Pour l'azathioprine, 17 personnes ont stoppé leur traitement dont 7 pour cause d'inefficacité et 6 du fait d'un contrôle de la maladie.

Cette étude évalue les traitements systémiques que sont le méthotrexate et l'azathioprine sur la DA sur une durée longue de 5 années. Les résultats semblent montrer une efficacité et une sûreté d'emploi de ces deux molécules, avec une meilleure prévalence du méthotrexate au bout de 5 ans, bien que quelques patients aient stoppé l'azathioprine du fait du contrôle de la maladie. [88]

.2.4.4 Etude prospective concernant l'azathioprine chez 37 sujets

L'objectif de cette étude (Berth-Jonets et al., 2002) était de montrer l'efficacité de l'azathioprine dans la DA sévère, ainsi que l'innocuité et la tolérance de l'azathioprine chez l'adulte atteint de DA.

Cet essai clinique est réalisé en double-aveugle sur deux groupes de sujets atteints de DA sévère, un groupe recevant de l'azathioprine et un groupe recevant un placebo. La gravité de la maladie a été évalué à l'aide de l'échelle SASSAD. La qualité de vie des sujets étaient également évaluée à l'aide d'échelles visuelles analogiques. Les patients du groupe traité par l'azathioprine recevaient 2,5 mg/kg/j.

Les résultats ont montré une diminution du SASSAD de 26 % chez les sujets traités par l'azathioprine contre une baisse de 3 % chez les sujets recevant le placebo. La qualité de vie était nettement mieux améliorée chez les sujets traités par azathioprine que chez les sujets recevant le placebo.

Au cours de cet essai, des effets indésirables ont été rapportés chez les patients recevant l'azathioprine (Tableau 36).

Les effets indésirables rapportés			
	Troubles gastro-intestinaux	Leucopénie	Enzymes hépatiques modifiées
Nombre de sujets atteints	14	2	8
Dont 4 d'entre eux ont arrêté l'essai en raison de nausées et vomissements graves.			

Tableau 36 – Les effets indésirables rapportés chez les patients sous azathioprine.

Cette étude démontre l'efficacité et l'utilité de l'azathioprine dans le traitement de la DA sévère, malgré le fait que cette molécule ne soit pas très bien tolérée. On remarque la nécessité d'une surveillance hématologique et hépatique durant le traitement. [89]

.2.5 Conclusion

Le méthotrexate et l'azathioprine sont deux molécules connues de longue date, dont l'efficacité a été démontrée dans de nombreuses affections dermatologiques. Elles sont également assez fréquemment utilisées hors AMM, comme dans le cas de la DA. Bien que la majorité des études soient non contrôlées et rétrospectives, l'utilisation du méthotrexate et de l'azathioprine est de plus en plus courante.

Nous recensons plus d'études sur le méthotrexate que sur l'azathioprine en raison des nombreux effets indésirables provoqués par cette dernière. Cependant, ces deux molécules sont prescrites après échec au traitement de référence.

.2.6 Les biothérapies à la conquête de la dermatite atopique

La dermatite représente la deuxième pathologie dermatologique la plus fréquente en France. Les biothérapies sont en plein essor et pourraient transformer radicalement la prise en charge des formes sévères de DA.

Une biothérapie consiste en le traitement par des substances produits par des organismes vivants. Il existe deux familles de biothérapies : les protéines thérapeutiques et les anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal inhibiteur des IL-4 et IL-13, cytokines de la réponse LTh2. Il est commercialisé, en France, sous le nom de Dupixent® avec l'AMM pour la dermatite atopique après échec du traitement par la ciclosporine, depuis juillet 2018. [64, 70, 90, 91]

.2.6.1 L'omalizumab : vers une évolution de ses indications

L'omalizumab est un anticorps monoclonal qui se fixe sur les IgE, ce qui va empêcher ceux-ci de se lier aux récepteurs des IgE, une diminution de la quantité d'IgE circulantes. L'utilisation d'omalizumab entraîne un rétro-contrôle négatif sur les récepteurs de haute affinité des IgE présentes à la surface des basophiles.

L'omalizumab a reçu une AMM pour un nombre restreint de pathologies (Tableau 37). [47, 91, 92, 93]

Omalizumab 75 mg	Xolair®	Asthme allergique chez les enfants de 6 à 12 ans, les adolescents et les adultes présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants.
Omalizumab 150 mg	Xolair®	Asthme allergique chez les enfants de 6 à 12 ans, les adolescents et les adultes présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants. Urticaire chronique spontanée chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1, en traitement additionnel.

Tableau 37 – Les indications thérapeutiques de l'omalizumab.

.2.6.1.1 Les effets indésirables de l'omalizumab

L'omalizumab est la cause d'un certain nombre d'effets indésirables présentés dans le tableau 38. [47]

Les principaux effets indésirables de l'omalizumab	
Infections et infestations	
Pharyngite	
Affections du système nerveux	
Maux de tête	Somnolence
Syncope	Etourdissements
Paresthésies	
Affections vasculaires	
Hypotension orthostatique	
Bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Bronchospasme allergique	
Toux	
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales hautes	
Signes et symptômes dyspeptiques	
Diarrhées	
Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Photosensibilité	
Urticaire	
Eruption cutanée	
Prurit	
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	
Fièvre	Gonflement au niveau des bras
Réactions au site d'injection telles que gonflement, érythème, douleur et prurit	Prise de poids
Syndrome pseudo-grippal	Fatigue

Tableau 38 – Les principaux effets indésirables de l'omalizumab.

.2.6.1.2 L'omalizumab dans la littérature scientifique

Un certain nombre d'études rétrospectives ont été réalisées. Les critères d'efficacité étaient évalués selon le SCORAD, le PGA et/ou l'EASI (tableau 39).

Excellente réponse	SCORAD diminué de plus de 50 % EASI diminué de plus de 75 % PGA à 0 ou gain de 2 points au PGA	43 % des sujets
Réponse satisfaisante	SCORAD diminué entre 25 et 50 % EASI diminué entre 25 et 50 % Gain de 1 point au PGA	27,2 % des sujets
Aucun changement	Diminution du SCORAD inférieur à 25 % Diminution de l'EASI inférieur à 25 % PGA resté tel quel	30 % des sujets
Détérioration	Augmentation du SCORAD supérieur à 25 %	

Tableau 39 – Les critères d'efficacité des études référencées.

La majorité des sujets recensés au cours de ces études avait un asthme allergique, associé à une dermatite atopique. De plus, l'omalizumab était utilisé en traitement additionnel.

Les résultats sont donc mitigés car 30 % des sujets n'ont eu aucune amélioration, ou ont même plutôt eu une détérioration de leur état. Par ailleurs l'omalizumab n'était pas utilisé seul en traitement.

Par la suite, deux études prospectives avec un nombre faible de sujets ont été réalisées.

La première étude (Heil et al., 2010) a comparé 13 sujets recevant l'omalizumab et 7 sujets recevant le placebo, et la deuxième étude (Lyengar et al., 2013) a comparé 4 sujets recevant l'omalizumab et 4 sujets recevant un placebo.

Les deux études ont montré une diminution significative des IgE circulantes mais pas de modification significative de la clinique.

Les études de l'omalizumab dans le traitement de la dermatite atopique ont donc cessé. [92]

Conclusion

Après un rappel du cadre réglementaire concernant la mise sur le marché d'un médicament en France, nous avons exposé, dans cette thèse, l'utilisation de médicaments hors AMM en dermatologie. Du fait du non remboursement de la spécialité lorsque celle-ci est prescrite hors AMM, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance par le pharmacien d'officine est primordiale, d'autant plus que sa responsabilité est engagée lors de la délivrance du médicament. En effet, la prescription et la délivrance hors AMM sont autorisées sous certaines conditions. Il est du devoir du pharmacien de s'assurer que les conditions sont rassemblées dans le cadre d'une prescription hors AMM.

Nous avons pu observer que, dans certains cas, la demande d'AMM pour une nouvelle indication n'est pas réalisée par le fabricant, malgré une utilisation courante du médicament hors AMM. Ce constat soulève des questionnements quant aux raisons de ce refus d'investissement ; est-ce par un manque d'effet significatif, par le coût trop élevé que représente les études cliniques devant être réalisées pour obtenir l'AMM par rapport aux bénéfices que cette nouvelle indication apportera au fabricant, par une volonté de demander une AMM seulement pour les produits chers du fait du non remboursement des spécialités dans le cadre d'une prescription hors AMM ?

Cependant, certains médicaments, comme les biothérapies, sont très étudiées cliniquement dans certaines pathologies et principalement la dermatite atopique. Les prochaines années vont être majeures dans le développement de ces biothérapies, et la volonté des fabricants d'élargir les indications des biothérapies est grandissante.

Bibliographie

- [1] Code de la Santé Publique.
- [2] ANSM. L'AMM et le parcours du médicament, [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
- [3] URFALINO P. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique, *Revue Française des Affaires Sociales*, 2001, 85-90.
- [4] CAULIN C. Historique de l'évaluation des médicaments en vue d'une autorisation de mise sur le marché, *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2008, 31 (1) 71-74.
- [5] LEEM. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché, <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
- [6] LEFRERE J.J., BERCHE P. Les bébés du thalidomide, *La Presse Médicale*, 2011, 40 (3) 301-308.
- [7] JOURNAL OFFICIEL. Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31965L0065>
- [8] JOURNAL OFFICIEL. Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31975L0318>
- [9] ICH, <https://www.ich.org/products/process-of-harmonisation.html>
- [10] JOURNAL OFFICIEL. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
- [11] JOURNAL OFFICIEL. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0027>
- [12] MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Procédures d'AMM, <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>
- [13] LEEM. Le développement préclinique ou la première évaluation, <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
- [14] INSERM. Développement du médicament, de l'éprouvette à la pharmacie, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>

- [15] COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MEDICALE. Développement et suivi des médicaments, <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
- [16] LEEM. Essais cliniques : comment se déroule un essai clinique, <https://www.leem.org/media/web-serie-essais-cliniques-comment-se-deroule-un-essai-clinique>
- [17] LEEM. Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché, <https://www.leem.org/le-developpement-clinique-prelude-la-mise-sur-le-marche>
- [18] LEEM. Comment s'organise la pharmacovigilance en France, <https://www.leem.org/presse/comment-sorganise-la-pharmacovigilance-en-france>
- [19] ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain, https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
- [20] LIFE SCIENCES CONSULTANCY. CTD : principes généraux, <http://www.cvo-europe.com/formation-cvo-europe/ctd-ectd-et-nees-principes-generaux-modalites-dapplication-en-europe-aux-usa-et-dans-le-monde>
- [21] ICH. The Common Technical Document, <https://www.ich.org/products/ctd.html>
- [22] ANSES. Procédures d'autorisation de mise sur le marché, <https://www.anses.fr/fr/content/proc%C3%A9dures-d%E2%80%99autorisation-des-m%C3%A9dicaments>
- [23] TROUVIN J.H. L'évolution de l'expertise sur le médicament, Les Tribunes de la santé, 2010, 27 (2) 61-78.
- [24] Code de Déontologie Médicale.
- [25] LAUDE A. et al. Droit de la santé, 2012, 517-522.
- [26] POUCHARD A. Affaire sur le Médiateur® : le point si vous avez raté un épisode, Le Monde, Décembre 2012, https://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/12/affaire-du-mediator-le-point-si-vous-avez-rate-un-episode_1804954_1651302.html
- [27] JOUAN A. L'affaire Médiateur® en six questions, Le Figaro, Novembre 2016, <http://sante.lefigaro.fr/article/l-affaire-mediator-en-six-questions/>
- [28] MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Prescription des médicaments, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/prescription-des-medicaments>
- [29] PERRAUDIN M. et al. La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie, L'Information psychiatrique, 2018, 94 (2) 101-107.

- [30] SUGARMAN J.H. et al. Off-label prescribing in the treatment of dermatologic disease, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002, 47 (2) 217-223.
- [31] Code de la Sécurité Sociale.
- [32] Cours CONF +. <http://www.conf-plus.com/sites/default/files/010%20Responsabilit%C3%A9s%20m%C3%A9dicale%20p%C3%A9nale%2C%20civile%2C%20administrative%20et%20disciplinaire.pdf>
- [33] DUGUET A.M., THOMAS A. Cours sur la responsabilité médicale, Université de Toulouse, 2005, http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/Sous-mod-2_et_3_pdf/10_poly_item10.pdf
- [34] ROUGE-MAILLART C. La responsabilité médicale, cours de la faculté d'Angers, <https://sfml-asso.fr/images/docs/responsabilite.pdf>
- [35] CNOM. <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1515>
- [36] CNOP. La responsabilité du pharmacien, *Les Cahiers de l'Ordre National des pharmaciens* n°11, 2017.
- [37] Code de Déontologie des pharmaciens.
- [38] Bonnes Pratiques de Dispensation des Médicaments. Arrêté du 28 novembre 2016.
- [39] CNOP. Les prescriptions et délivrance hors AMM à l'officine, Fiche professionnelle de l'Ordre National des Pharmaciens.
- [40] DERMATO INFO – SOCIETE FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE. L'acné, <http://dermato-info.fr/article/acne>
- [41] DRENO B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné, *Annales de Dermatologie*, 2010, 137 (2) 49-51.
- [42] REVUZ J. et al. Acné : Données nouvelles et prise en charge, Springer, 2010.
- [43] PAWIN H. et al. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments, *European Journal of Dermatology*, 2004, 14 (1) 4-12.
- [44] DRENO B. Physiopathologie de l'acné, *La Presse Médicale*, 2005, 34 (7) 537-539.
- [45] TAN A.U. et al. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients, *International Journal of Women's Dermatology*, 2018, 4 (2) 56-71.
- [46] SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE. Recommandations de bonne pratique, prise en charge de l'acné, <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-post-college-54ac60356d1b9584a71ccaac92cf3724.pdf>
- [47] Vidal.

- [48] ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
- [49] KRUNIC A. et al. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008, 58 (1) 60-62.
- [50] ISVY-JOUBERT A. et al. Acné de la femme adulte traitée par spironolactone : analyse rétrospective de 70 cas, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2016, 143 (12), S263.
- [51] CHARNY J.W. et al. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients, *International Journal of Women's Dermatology*, 2017, 3 (2) 111-115.
- [52] BARBIERI J.S. et al. Trends in prescribing behavior of systemic agents used in the treatment of acne among dermatologists and nondermatologists : a retrospective analysis, 2004-2013, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 77 (3) 456-463.e4.
- [53] DERMATO INFO – SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE. Couperose et rosacée, http://dermato-info.fr/article/Couperose_et_rosacee
- [54] CZERNIELEWSKI J., CONRAD C. Rosacée : où en sommes-nous, *Revue Médicale Suisse*, 2016, 12, 646-652.
- [55] CRIBIER B. Physiopathologie de la rosacée, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2011, 138 (2) 129-137.
- [56] VERMEULEN C. La rosacée : un diagnostic différentiel fréquent en allergologie, *Revue Médicale Suisse*, 2002, 2380 (2).
- [57] BASE DE DONNEES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS. RCP du Flagyl, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61659061&typedoc=N>
- [58] PARODI A. et al. Prise en charge thérapeutique de la rosacée, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2011, 138 (2) 158-162.
- [59] TWO A.M. et al. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015, 72 (5) 761-770.
- [60] LEONI S. et al. Le métronidazole, alternative thérapeutique des rosacées oculaires et cutanées de l'enfant, *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2011, 34 (10) 703-710.
- [61] WANG Hsiao-Han et al. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis : a systematic review and meta-analysis, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 138, Issue 6, 1719 -1722.e1.
- [62] NICOLAS J.F., NOSBAUM A., BERARD F. Comprendre la dermatite atopique, *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, Numéro 213, Février 2012.

- [63] ORFALI R. et al. Atopic dermatitis in adults : clinical and epidemiological considerations, Revista da associacao medica brasileira, 2013, 59 (3) 270-275.
- [64] KLUGER N. Dermatite atopique : données épidémiologiques, passage au traitement systémique, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2017, 144 (2) IIS21-IIS25.
- [65] STAUMONT-SALLE D. Applications de biomédicaments dans la dermatite atopique et l'urticaire chronique, Revue Française d'Allergologie, 2014, 54 (3) 152-156.
- [66] LAGARCE L. et al. Pharmacologie du méthotrexate, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2015, 44 (3) 203-211.
- [67] HELLO M. et al. Dermatite atopique de l'adulte, La Revue de Médecine Interne, 2016, 37 (2) 91-99.
- [68] RADAN C. Dermatite atopique et psoriasis, deux pathologies cutanées auto-immunes, Actualités Pharmaceutiques, 2017, 56 (569) 44-47.
- [69] <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunitéinnée/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis>
- [70] DERMATO INFO – SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE. La Dermatite Atopique, http://dermato-info.fr/article/La_dermatite_atopique.
- [71] DÉPARTEMENT D'ENSEIGNEMENT ET DE COMMUNICATION AUDIOVISUELS SANTÉ-UNIVERSITÉ DE NANTES. http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2013/maletteEDA/Evaluation_files/DLQI%20Scor%20Fr.pdf
- [72] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Commission de la transparence du Xolair, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13773_XOLAIR_PIC_EI_Avis2_CT13773.pdf
- [73] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE. Recommandations, scores, échelles, fiches patients : scores et échelles, <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/scores-et-echelles.html>
- [74] LEBRUN-VIGNES B. et al. Dermocorticoïdes, EMC Tratado de Medicina, 2012, 16 (2) 1-6.
- [75] COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE. Anti-histaminiques H1, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>
- [76] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Commission de la transparence du Neoral, <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031265.pdf>

- [77] PAUL C. et al. Ciclosporine, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2011, 138 (12) 836-838.
- [78] MEDDISPAR.
- [79] GOUJON C. et al. Efficacité du méthotrexate (MTX) *versus* ciclosporine (Cy) dans la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2014, 141 (12) S302.
- [80] STAUMONT-SALLE D. Nouveautés thérapeutiques dans la dermatite atopique, Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie, Numéro 267, Décembre 2017.
- [81] ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS. Méthotrexate, <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/le-methotrexate/>
- [82] LACOUR J.P. Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2015, 142 (1) S18-S22.
- [83] SEITE S., BIEBER T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopie dermatitis, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2015, 479-483.
- [84] AVENA-WOODS C. Overview of Atopic dermatitis, The American Journal of Managed Care, 2017, 23 (8).
- [85] SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE. Conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant, <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/da-long-21929906693b437d6f4315bef48d1518.pdf>
- [86] HANIFIN J.M., RAJKA G. Diagnostic features of atopie dermatitis, Acta Dermato-Venereologica, 1980, 92.
- [87] WILLIAMS H.C. The UK working party's diagnostic criteria for atopie dermatitis, Journal of the American Academy of Dermatology, 1994, 131 383-396.
- [88] AMELI. Préparations magistrales et officinales, <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/delivrance-preparations-magistrales-officinales/delivrance-preparations-magistrales-officinales>
- [89] LA FONDATION POUR LA DERMATITE ATOPIQUE, <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr>
- [90] BOURCIER M., HANNA D. Avancées dans la prise en charge du traitement de l'eczéma atopique, Le Clinicien, juin 2010, 23-28.

- [91] POLITIEK K. et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis, *British Journal of Dermatology*, 2015, 174 (1).
- [92] GERBENS L. et al. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis : a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial, *British Journal of Dermatology*, 2018, 178 (6), 437.
- [93] BERT-JONES J. et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis : a double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *British Journal of Dermatology*, 2002, 147 (2) 324-330.

Vu, le Président du jury, Céline COUTEAU,

Vu, le Directeur de thèse, Laurence COIFFARD,

Vu, le Directeur de l'UFR, Gaël GRIMANDI

VIGIER – Sidonie, Ambre

Titre de la thèse : L'utilisation des médicaments hors AMM : exemples de médicaments prescrits en Dermatologie

Résumé de la thèse :

Un médicament est un produit réglementé capable de modifier une ou plusieurs fonctions physiologiques dans un but préventif, curatif ou de diagnostic médical. En effet, en Europe, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant sa commercialisation aussi bien en pharmacie d'officine qu'en pharmacie hospitalière. Cette AMM est prévue pour un ensemble précis de pathologies. Cependant, il n'est pas rare de voir prescrit un médicament pour une indication autre que celles pour lesquelles le médicament a eu l'AMM. Dans ce cas, cette prescription est hors AMM.

Cette thèse se concentre sur les prescriptions hors AMM, et plus particulièrement en dermatologie. Effectivement, la dermatologie est une des disciplines médicales où nous rencontrons le plus de prescriptions hors AMM.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à la démarche pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ainsi que la responsabilité du médecin et du pharmacien lors de la prescription et la délivrance d'un médicament hors AMM.

Pour exposer cette pratique, nous nous sommes appuyés sur différents exemples : la spironolactone dans le traitement de l'acné, le métronidazole *per os* dans le traitement de la rosacée et le méthotrexate et l'azathioprine dans le traitement de la dermatite atopique.

MOTS CLÉS

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ; DERMATOLOGIE ; ACNE ; SPIRONOLACTONE ; DERMATITE ATOPIQUE.

JURY

**PRÉSIDENT : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mr Mickaël BRIANT, Docteur en Pharmacie
74 Rue Louis Gaudin
44980 SAINTE LUCE SUR LOIRE**

Adresse de l'auteur : Lessert, 85240 SAINT HILAIRE DES LOGES