

THESE
pour le

DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Anouck BELLIOU

.....
Présentée et soutenue publiquement le 05 novembre 2007

**Huile de cade, goudron de houille,
ichthyol : utilisations dermatologiques
et cosmétiques**

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

**Membres du Jury : Mme Laurence COIFFARD,
Professeur de Cosmétologie
Mme Françoise BROSSET, Pharmacien**

Sommaire

INTRODUCTION	6
I/ DEFINITIONS DES GOUDRONS	7
II/ LES GOUDRONS VEGETAUX	8
II.1 LE GOUDRON DE PIN OU GOUDRON DE NORVEGE (PINE TAR).....	8
II.1.1 Mode d'obtention.....	8
II.1.2 Propriétés physiques.....	9
II.1.3 Composition.....	9
II.1.4 Utilisations.....	9
II.2 LE GOUDRON DE HETRE.....	10
II.3 L'HUILE DE BOULEAU.....	11
II.4 L'HUILE DE CEDRE.....	11
II.5 LE GOUDRON DE CADE.....	12
II.5.1 Le Cadier <i>Juniperus oxycedrus</i> L., Cupressacées, Conifères.....	12
II.5.1.1 Le genre <i>Juniperus</i>	12
II.5.1.2 L'espèce <i>Juniperus oxycedrus</i>	14
II.5.2 Production du goudron de cade.....	16
II.5.2.1 Définition de la carbonisation ou distillation sèche.....	16
II.5.2.2 Les fours.....	16
II.5.2.3 Les techniques de distillation.....	19
II.5.2.3.2 La distillation <i>per ascensum</i>	19
II.5.3 Propriétés physiques de l'huile de cade.....	21
II.5.4 Composition de l'huile de cade.....	22
II.5.5 Propriétés pharmacologiques de l'huile de cade.....	24
II.5.6 Utilisations de l'huile de cade.....	25
II.5.6.1 Utilisations cosmétiques.....	25
II.5.6.2 Utilisations en médecine vétérinaire.....	26
II.5.6.3 Utilisations en médecine humaine.....	27
II.5.6.4 Utilisations phytopharmaceutiques.....	31
II.5.7 Toxicité de l'huile de cade.....	31

III/ LES GOUDRONS FOSSILIFERES (GOUDRON DE HOUILLE OU COALTAR)..... 33

III.1 PRODUCTION DU GOUDRON DE HOUILLE.....	33
III.1.1 Distillation à basse température.....	34
III.1.2 Distillation à moyenne température	35
III.1.3 Distillation à haute température.....	35
III.1.4 Récupération du goudron de houille	35
III.2 PROPRIETES PHYSIQUES DU GOUDRON DE HOUILLE.....	36
III.3 COMPOSITION DU GOUDRON DE HOUILLE	37
III.3.1 Les huiles légères.....	38
III.3.2 Les huiles phénoliques.....	41
III.3.3 Les huiles moyennes	43
III.3.4 Les huiles lourdes.....	43
III.3.5 Les huiles anthracéniques.....	44
III.3.6 Le brai	45
III.4 IDENTIFICATION DU GOUDRON DE HOUILLE.....	45
III.5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.....	46
III.5.1 Propriétés antiprurigineuses et antiseptiques	46
III.5.2 Propriétés kératolytiques et kératoplastiques.....	46
III.5.3 Propriétés antiangiogéniques et anti-inflammatoires.....	47
III.5.4 Action occlusive.....	47
III.6 INDICATIONS THERAPEUTIQUES DU GOUDRON DE HOUILLE	47
III.6.1 Les eczémas	47
III.6.1.1 L'eczéma constitutionnel ou dermatite atopique	48
III.6.1.2 L'eczéma nummulaire	49
III.6.1.3 L'eczéma de contact	49
III.6.2 Lichénification et névrodermite.....	50
III.6.3 La dermite séborrhéique.....	50
III.6.4 Le psoriasis.....	50

III.7 EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE DU GOUDRON DE HOUILLE	53
III.7.1 Caractères organoleptiques défavorables	53
III.7.2 Irritations cutanées.....	53
III.7.3 Action comédogène.....	53
III.7.4 Photosensibilisation.....	54
III.7.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement.....	54
III.7.6 Risque cancérogène.....	54
III.7.6.1 Historique de la connaissance de ce risque.....	55
III.7.6.2 Le processus de cancérogenèse.....	55
III.7.6.3 Classification des hydrocarbures polycycliques aromatiques.....	56
III.7.6.4 Métabolisation des hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	57
III.7.6.5 Effets carcinogènes des hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	59
III.7.6.6 Données sur les cas de cancérisation.....	61
III.7 LEGISLATION DU GOUDRON DE HOUILLE	62
III.8 FORMES D'UTILISATION DU GOUDRON DE HOUILLE.....	63
III.8.1 Spécialité pharmaceutique à base de goudron de houille	64
III.8.2 Préparations magistrales.....	64
III.8.2.1 Pommades.....	64
III.8.2.2 Crèmes.....	66
III.8.2.3 Solutions alcooliques.....	66
IV/ GOUDRON DE ROCHE BITUMEUSE : L'ICHTHYOLAMMONIUM OU ICHTHYOL.....	67
IV.1 PRODUCTION DE L'ICHTHYOL	67
IV.2 COMPOSITION DE L'ICHTHYOL.....	67
IV.3 CARACTERES ET IDENTIFICATION DE L'ICHTHYOL	70
IV.3.1 Identification.....	70
IV.3.2 Dosages.....	71
IV.4 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE L'ICHTHYOL.....	71
IV.4.1 Propriétés anti-inflammatoires.....	72
IV.4.2 Propriétés anti-fongiques.....	73
IV.4.3 Propriétés antibactériennes.....	74
IV.4.4 Propriétés kératoplastiques.....	74
IV.5 INDICATIONS DE L'ICHTHYOL	74
IV.5.1 Dermatoses à composante inflammatoire.....	74

IV.5.1.1 Les eczémas.....	74
IV.5.1.2 Le psoriasis.....	75
IV.5.1.3 Protection des peaux irritées.....	76
<i>IV.5.2 Etats squameux du cuir chevelu et du corps</i>	<i>78</i>
<i>IV.5.3 Ichthyol et acné.....</i>	<i>82</i>
<i>IV.5.4 Ichthyol et otites.....</i>	<i>82</i>
<i>IV.5.5 Ichthyol et ulcères de jambes.....</i>	<i>83</i>
<i>IV.5.6 Ichthyol et gynécologie</i>	<i>83</i>
<i>IV.5.7 Autres indications</i>	<i>83</i>
IV.6 TOXICITE DE L'ICHTHYOL	84
CONCLUSION.....	86
BIBLIOGRAPHIE	87
LISTE DES FIGURES.....	97
LISTE DES TABLEAUX	98

Introduction

Autrefois, les goudrons étaient très utilisés dans des domaines aussi variés que le calfeutrage des bateaux, la médecine humaine et l'usage vétérinaire. Ainsi, le goudron de pin a tout d'abord été employé pour réaliser les enduits des coques de bateaux. Puis, il a été appliqué sur la peau dans le traitement de la gale. Enfin, sous forme d'eau de goudron, il a été administré chez des patients présentant une bronchite chronique. L'exemple du goudron de pin est assez révélateur des multiples utilisations des goudrons.

Aujourd'hui, ils sont nettement moins employés et représentent une infime partie de l'arsenal des substances utilisées en dermatologie et en cosmétologie. D'ailleurs, depuis 1998, le goudron de houille ne peut plus réglementairement entrer plus dans la composition des cosmétiques. Pour mieux comprendre les raisons de cette restriction d'emploi, une étude plus précise de ces goudrons est donc nécessaire.

Il est tout d'abord important de définir le terme général goudron. Celui-ci est défini par son mode d'obtention. En effet, lorsque l'on porte un combustible à haute température, on obtient différents gaz et un liquide sombre épais et insoluble dans l'eau. On nomme ce liquide goudron. Selon les combustibles choisis, les goudrons obtenus seront différents. On peut donc les classer en trois catégories : les goudrons de bois, les goudrons fossilifères et les goudrons sédimentaires. Ces trois groupes possèdent certaines propriétés pharmacologiques et indications communes en dermatologie et cosmétologie. Néanmoins, ils diffèrent par leurs modes d'obtention et leurs compositions complexes. Comme toute substance active, les goudrons présentent une certaine toxicité qu'il est intéressant d'étudier pour en définir les précautions d'emploi.

I/ Définitions des goudrons

Les goudrons se définissent par leur mode d'obtention. En effet, ils sont produits à partir de combustibles portés à haute température. Il existe plusieurs types de combustibles tels que les végétaux (pin, hêtre, bouleau, cèdre et cade), la houille ou le schiste (origine pétrolifère). Ces différents combustibles donnent des goudrons de nature différente [31].

On peut les classer plus précisément en 3 groupes :

- les goudrons de bois (goudron de pin, goudron de hêtre, huile de bouleau, huile de cèdre, huile de cade) ;
- les goudrons fossilifères (goudrons de houille) ;
- les goudrons sédimentaires (origine schisteuse, origine pétrolifère) [31, 64].

Lorsque les combustibles sont portés à une température importante, différents gaz sont produits et un liquide sombre et insoluble dans l'eau s'écoule. C'est ce produit que l'on nomme goudron [31].

Les goudrons ont pour caractéristiques une couleur brune, une densité importante, une forte odeur aromatique et une viscosité plus ou moins importante [31].

Ils diffèrent par leurs compositions, leurs procédés d'obtention et leurs degrés de pureté [31].

On peut noter tout de même des composés communs. Ainsi, les goudrons réunissent la plupart des espèces moléculaires fondamentales tels que des acides, des phénols, des hydrocarbures paraffiniques ou aromatiques [82].

II/ Les Goudrons végétaux

II.1 Le goudron de pin ou goudron de Norvège (pine tar)

II.1.1 Mode d'obtention

Le goudron de pin est obtenu par distillation sèche de bois résineux. C'est une distillation *per descensum*. Pour la réalisation de celle-ci, racines, troncs et copeaux de pins sont utilisés [31].

On distingue le goudron de Norvège utilisé en pharmacie, du goudron des Landes. Le goudron de Norvège est obtenu à partir de deux espèces de pins : *Pinus sylvestris* et *Pinus ledebourii* alors que le goudron des Landes est obtenu à partir de *Pinus maritima* [31].

On dépose le bois et les racines de pins dans de grandes fosses ou aires coniques (fosses à combustion). Celles-ci sont chauffées, permettant de récupérer le goudron de pin [31].

Lors de la récupération de ce goudron, on peut observer un liquide brun, très fluide, d'odeur empyreumatique surnageant le goudron de pin. Ce liquide est dénommé huile de cade vétérinaire. Il ne faut cependant pas la confondre avec l'huile de cade vraie car sa composition est différente [31].

A partir du goudron de pin brut on peut obtenir ce qu'on appelle le goudron purifié. Celui-ci est le seul goudron de pin employé en pharmacie.

Le goudron brut est placé dans un vase en faïence ou en grès, et chauffé doucement au bain-marie jusqu'à ce que la masse soit uniformément fluide. Il est ensuite débarrassé de ses impuretés par expression à travers une toile. Le produit doit être conservé dans un vase en verre ou en grès qui sera bouché.

C'est ce produit qui devrait être utilisé pour la préparation de l'eau de goudron ou de la pommade au goudron [31].

II.1.2 Propriétés physiques

Le goudron de pin possède des caractères organoleptiques caractéristiques.

En effet, de consistance semi-fluide, le goudron de pin est de couleur brune, son odeur forte et tenace et sa saveur âcre. Il se liquéfie à la chaleur et brûle avec une flamme fuligineuse. Son pH est acide. Insoluble dans l'eau, il se solubilise complètement dans l'alcool, l'éther, les huiles fixes et volatiles. Lorsque l'on ajoute une partie de carbonate de sodium, le goudron se solubilise dans l'eau et la colore en jaune : c'est l'eau de goudron.

Le goudron de pin est facilement solidifié par la magnésie calcinée et par la chaux. Cette propriété permettait auparavant la préparation de pilules.

Sa densité à 20°C est de 1,065 [31].

II.1.3 Composition

Le goudron de pin contient de la résine non altérée, de l'acide acétique, des acides pyroligneux provenant de la distillation du bois et surtout des produits pyrogénés renfermant des phénols (gaïacol ou crésol), du toluol, du xylol et des hydrocarbures tels que le naphthalène et l'anthracène [31, 39].

II.1.4 Utilisations

Le goudron de pin a eu, au cours des siècles, de multiples applications.

La première utilisation du goudron de pin fut l'enduit et le calfeutrage des coques de bateaux [31, 82].

Il est ensuite remarqué pour ces propriétés cicatrisantes ce qui amène à l'employer contre les démangeaisons et la gale [41].

Sous forme d'eau de goudron, il est ensuite indiqué dans le traitement des bronchites chroniques car il permet de fluidifier les sécrétions bronchiques. Il est également préconisé par extension contre la tuberculose pulmonaire [31].

A partir de 1840, le goudron est utilisé pour traiter certaines maladies dermatologiques. C'est notamment le traitement de référence du psoriasis, de l'eczéma sec et de la séborrhée du cuir chevelu [31].

On peut noter qu'il existait un produit cosmétique de type soins capillaires ayant comme constituant le goudron de pin de Norvège. Le masque capillaire Regenex Masque Capillaire oleo vitamine® fut supprimé en février 2005. Il était employé pour assainir la chevelure (éviter l'hyperséborrhée réactionnelle liée à l'utilisation de certains shampooings) [1].

Aujourd'hui, étant donné la découverte, en médecine humaine, de traitements plus efficaces et moins contraignants en terme esthétique, le goudron de pin est davantage utilisé en médecine vétérinaire [31].

Il existe d'ailleurs des médicaments vétérinaires à base de goudron de pin présentant des indications très variées. Ainsi, Réducine Absorbent® est une pâte externe destinée aux douleurs, engorgements des membres ainsi qu'aux « boiteries » des chevaux, juments et poulains. Vet'Onguent Noir Biototal® et Argiletz Horse Onguent de Pieds formule n°9® sont d'autres produits destinés à la cicatrisation des cornes et des sabots de pied des chevaux [1].

II.2 Le goudron de hêtre

Obtenu à partir du hêtre, *Fagus sylvatica*, il est aussi appelé « beech tar ». Sa composition est très différente de celle des goudrons résineux [31].

Les études sur le goudron de hêtre sont contradictoires. Certaines montrent un certain danger pour l'homme, d'autres approuvent son utilisation notamment chez les personnes atteintes de psoriasis.

Le goudron de hêtre pourrait permettre de modifier une partie de la parakératose (phénomène important chez les personnes atteintes de psoriasis) en orthokératose (augmentation de l'orthokératose jusqu'à 19%) et de diminuer l'afflux de sang au niveau des lésions psoriasiques [12, 95].

II.3 L'huile de bouleau

Le bouleau appartient à la famille des Bétulacées (ordre des Fagales) et au genre *Betula*. Ce dernier comporte à travers le monde une quarantaine d'espèces. Trois sont présentes en France : *Betula verrucosa*, *Betula nana* et *Betula pubescens*. L'huile de bouleau, également dénommée essence blanche ou « birch tar oil », est produite à partir des espèces *Betula verrucosa* et *Betula pubescens* par distillation à la vapeur d'eau [31, 91].

Sa composition est très variable selon les échantillons. Il a été décrit des composants phénoliques issus de lignine ou de tanins et des hydrocarbures de types sesquiterpénoïdes [87].

Autrefois, l'huile de bouleau était utilisée non seulement dans le traitement des cuirs mais également en médecine, dans des préparations destinées au traitement de maladies de peau telles que l'eczéma et le psoriasis. Ces préparations étaient appliquées essentiellement sur le cuir chevelu. L'un de ses intérêts résidait dans le fait qu'elle masquait l'odeur d'autres constituants [31, 91].

Aujourd'hui, l'activité thérapeutique de l'huile de bouleau est un peu mieux définie. Une étude récente a permis de montrer qu'elle provoquait des changements dans la structure histologique de la peau des rats. L'huile de bouleau entraînerait une hypertrophie de l'épiderme, une hyperkératose, une stimulation de l'activité de tous les éléments des cellules dermiques, une intensification de la circulation du sang et une réduction de la sécrétion des glandes sébacées.

Depuis l'apparition de nouvelles molécules dont l'efficacité est au moins équivalente, l'huile de bouleau n'apparaît presque plus dans la formulation de préparations magistrales ou de cosmétiques [95].

II.4 L'huile de cèdre

Le genre *Cedrus* regroupant les cèdres appartient au groupe des conifères. Il fait partie de la famille des Pinacées (pins) et de la sous-famille des Abiétacées (sapins). Il existe quatre espèces de cèdre dont le cèdre du Liban (*Cedrus libani*), le cèdre de l'Himalaya (*Cedrus*

deodora), le cèdre de Chypre (*Cedrus brevifolia*) et enfin le cèdre de l'Atlas (*Cedrus atlantica*). C'est ce dernier que l'on retrouve en France, dans le bassin méditerranéen [98].

Le goudron de cèdre est obtenu à partir du cèdre de l'Atlas. L'huile de cèdre, est elle, extraite du goudron. De par son odeur moins prononcée, elle est souvent utilisée à la place de l'huile de cade [31, 98].

II.5 Le goudron de Cade

II.5.1 Le Cadier Juniperus oxycedrus L., Cupressacées, Conifères

II.5.1.1 Le genre Juniperus

L'origine étymologique du nom *Juniperus* est mal connue. En effet, *Juniperus* dériverait des mots celtes *gen*, qui désigne un petit buisson et *prus* signifiant âpre. Selon une deuxième hypothèse, *Juniperus* viendrait du latin *junior* qui veut dire jeune et *parere* qui signifie enfanter. En effet, certains genévriers étaient employés autrefois pour faciliter les contractions utérines [7].

Les genévriers sont des résineux méditerranéens non cultivés. Ils appartiennent à la famille des Cupressacées. Ce sont, d'ailleurs, les seuls représentants spontanés de cette famille. Les genévriers se trouvent dans les régions méridionales de l'Europe, du nord de l'Afrique et même en Iran. Présents en Corse et dans le midi de la France, ils sont très souvent associés aux forêts de chênes verts, aux garrigues et aux maquis [61, 65, 82, 84].

Le genre *Juniperus* regroupe environ une cinquantaine d'espèces dans le monde. Seulement cinq sont répertoriées en France :

- *Juniperus oxycedrus* L., genévrier oxycèdre, cadier ;
- *Juniperus communis* L., genévrier commun, genièvre ;
- *Juniperus phoenicea* L., genévrier rouge, mourven ;
- *Juniperus sabina* L., sabine ;
- *Juniperus thurifera* L., genévrier à encens [7, 61].

Les deux dernières sont des espèces montagnardes [7].

Les genévriers de France ont des caractères communs. Ce sont des arbustes ou des arbres très ramifiés présentant des feuilles réduites en forme d'aiguilles ou d'écailles. Les individus sont majoritairement unisexués (pied mâle ou femelle). Ce sont des espèces dioïques. Les pieds mâles portent des cônes de petites tailles (quelques millimètres) jaunes et solitaires. Les pieds femelles présentent des galbules, sortes de petits cônes constitués d'écailles charnues soudées entre elles et portant des ovules, globuleux et indéhiscents [7].

Les genévriers peuvent se présenter sous des formes différentes allant du buisson épineux à l'arbre (figure 1). Aujourd'hui, le climat, la pente, l'exposition et les incendies sont responsables de cette diversification. Autrefois, d'autres facteurs tels que l'émondage, le pâturage et la coupe jouaient un rôle dans la croissance de ces végétaux [7].

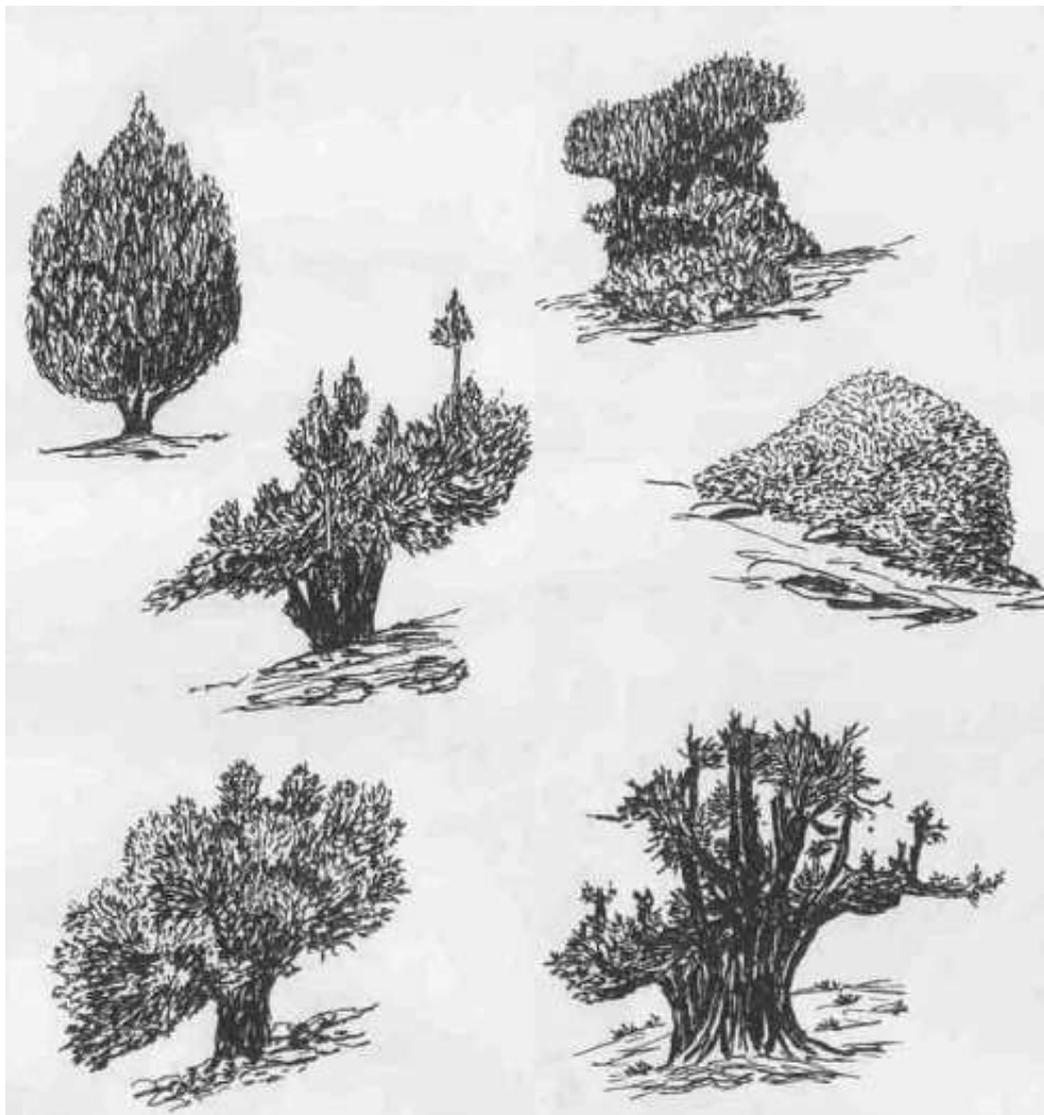


Figure 1 : Différentes silhouettes de genévriers [7]

II.5.1.2 L'espèce *Juniperus oxycedrus*

Oxycedrus vient des mots grecs *oxys* qui signifie pointu et *cedrus* désignant le cèdre [7].

Comme tout genévrier, le cadier peut se présenter sous trois formes différentes. Il peut prendre l'aspect d'un arbre, mais, le plus souvent, c'est celui d'un arbuste ou même d'un buisson à feuilles épineuses qui reste vert toute l'année. Ce sont les incendies de forêt qui sont la cause de cet aspect. En effet, le cadier repousse sous forme de rejets multiples ce qui lui donne la forme d'un buisson [65, 84].

Etant une plante dioïque, le cadier porte des chatons mâles jaunâtres ou des galbules femelles verdâtres.

Il présente des aiguilles, groupées par trois mesurant 10 à 25 millimètres de longueur, d'une couleur verte plus sombre que les autres genévriers. Elles sont perpendiculaires au rameau et présentent deux raies blanches de stomates, séparées par la nervure centrale, sur leurs faces supérieures (figure 2). Les baies du cadier, globuleuses, sont de couleur brun-rouge et de la taille d'un pois chiche (figure 3). Les racines et les branches sont très ramifiées, sans orientation particulière. Le bois, fauve et rougeâtre, est très dur, compact et ligneux. On distingue trois zones de la périphérie vers le centre : l'aubier, la zone médiane et le duramen. Ce dernier est la zone la plus riche en oléo-résine. Elle contient de l'oléo-résine solidifiée qui baigne dans de l'oléo-résine plus fluide. Il est donc nécessaire de pratiquer une distillation pour obtenir l'huile de cade. Seuls la feuille et le bois possèdent les canaux sécréteurs contenant l'oléo-résine [7, 61, 65, 82, 84].



Figure 2 : Branche de cadier [89]



Figure 3 : Baies du cadier [20]

II.5.2 Production du goudron de cade

Comme on l'a vu précédemment, il faut distinguer l'huile de cade vraie, de l'huile de cade dite vétérinaire qui se forme au cours de la préparation du goudron de pin (liquide noirâtre surnageant) [31].

II.5.2.1 Définition de la carbonisation ou distillation sèche

L'huile de cade est obtenue par carbonisation du tronc et des grosses branches des vieux cadiers, les jeunes ne donnant pas d'huile. La carbonisation est une distillation sèche qui dissocie par la chaleur seule, les substances végétales en produits résiduaux et en produits distillés [84].

Il existe deux types de distillation : la distillation *per descensum* et la distillation *per ascensum*. La distillation *per descensum* est un procédé utilisant une température d'environ 200°C à 250°C permettant de récupérer l'huile s'écoulant du bois sans qu'il y ait de phénomène d'évaporation. C'était la méthode de distillation utilisée dans les anciens fours à cade. La distillation *per ascensum*, quant à elle, utilise une température d'environ 400°C. L'huile s'évapore alors puis est refroidie et se condense sur les parois. On récupère ainsi l'huile de cade. C'est par ce deuxième type de distillation que l'huile de cade commercialisée est produite [17, 84].

La pyrogénéation du bois, à l'abri de l'air, a longtemps été une méthode d'obtention de la poix à partir des résineux (pins) et de l'huile de cade à partir de *Juniperus oxycedrus*. Les mêmes types de fours ont pu servir à l'une ou l'autre production ou parfois même aux deux alternativement [82].

II.5.2.2 Les fours

Autrefois, les fours étaient des constructions massives faites de pierres sèches et recouvertes de terre (figure 4). Ils ont été utilisés jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle. L'intérieur du four était constitué d'une grande fosse centrale d'environ deux mètres de profondeur sur un mètre de diamètre. Cette fosse était faite de briques et d'argile. Son fond avait une forme particulière d'entonnoir permettant de récupérer l'huile de cade (figure 5). En arrière de cette fosse, se trouvait la chambre de chauffe. C'est dans celle-ci que l'on allumait un feu afin d'avoir un chauffage maximal d'environ 250°C, cette température permettant une exsudation de l'huile sans que celle-ci ne s'évapore ni ne s'enflamme [84].

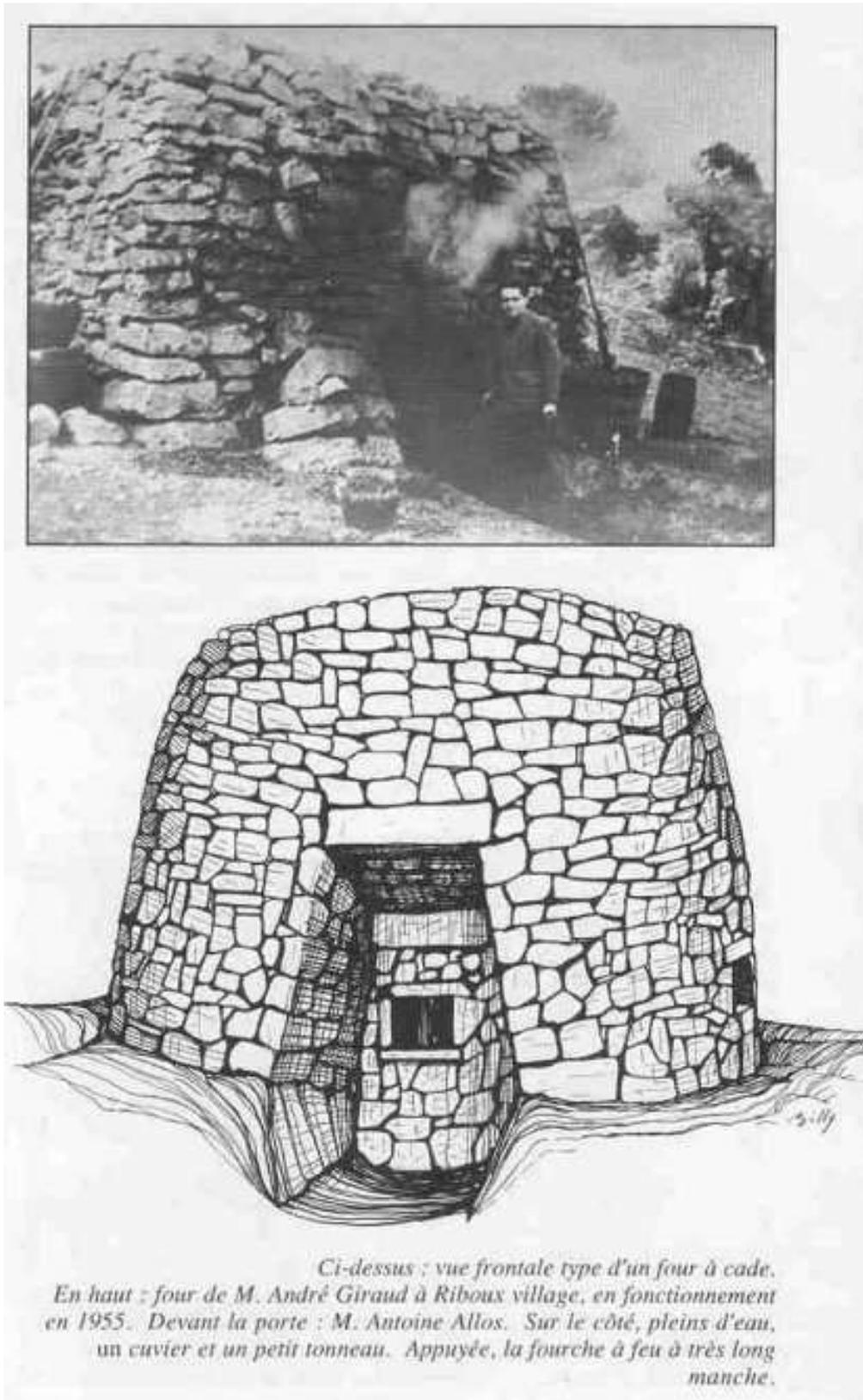


Figure 4 : Anciens fours à cade [84]

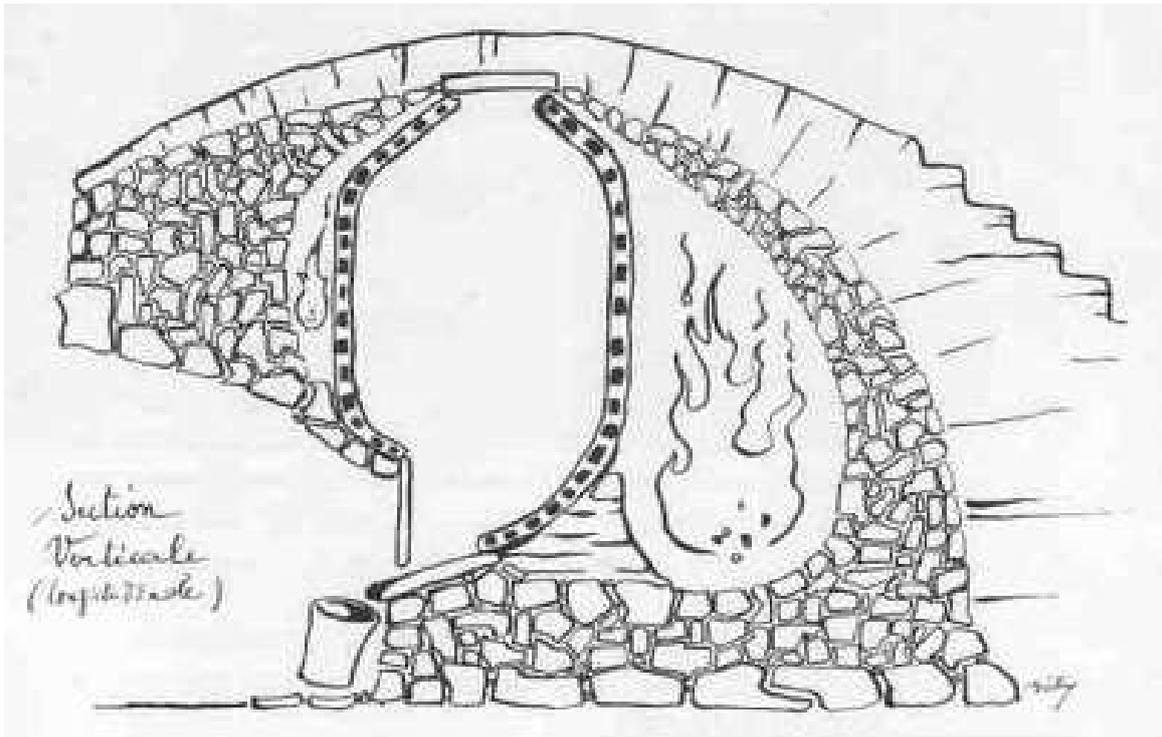


Figure 5 : Coupe longitudinale d'un four à cade [84]

Actuellement, en France, il n'existe plus qu'un seul producteur d'huile empyreumatique vraie : Monsieur BOISSIER, à Claret, dans l'Hérault. Son installation diffère des anciens fours à cade car il utilise un procédé de distillation *per ascensum*. Cet appareil présente une cuve de distillation où le bois de cadier est entreposé. Autour de cette cuve, un couloir de chauffe circulaire fait de briques réfractaires permet de transmettre la chaleur du four de chauffe à la cuve de distillation (figure 6). Le four de chauffe est alimenté de manière indépendante. Les vapeurs dégagées lors de la distillation sont récupérées pour une partie dans la chambre de condensation, les autres, ne se condensant pas, s'échappent par une cheminée. Les vapeurs condensées sont ensuite conduites vers une cuve de décantation [24, 84].

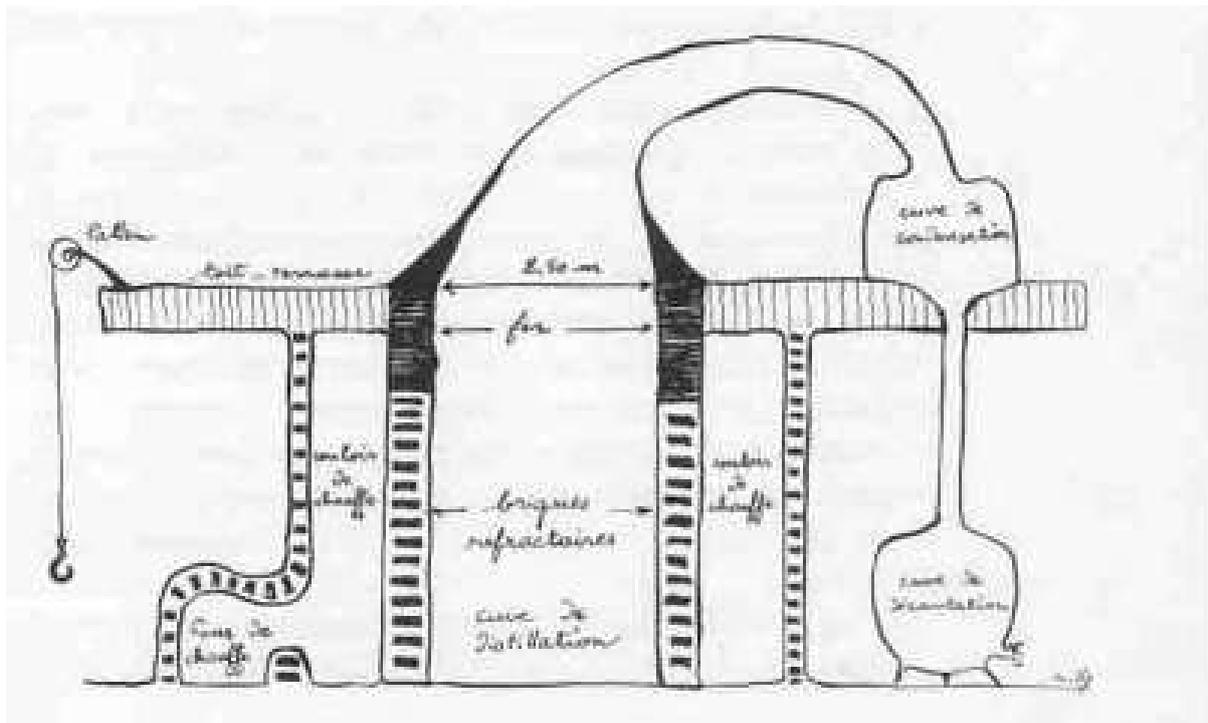


Figure 6 : Schéma de l'installation semi-industrielle de M. BOISSIER [84]

II.5.2.3 Les techniques de distillation

II.5.2.3.1 La distillation *per descensum*

Ces fours anciens utilisaient la distillation *per descensum* : le bois était placé dans la fosse où il était chauffé à une température d'environ 200°C. Le goudron s'exsudait du bois ainsi et était recueilli à l'extrémité de la fosse dans un récipient. Il s'écoulait tout d'abord un liquide aqueux de couleur brun rougeâtre puis celui-ci devenait plus épais et plus foncé [17, 84].

En dernier lieu une décantation d'une durée de huit jours au minimum permettait de récupérer le liquide surnageant : l'huile de cade [24, 65].

II.5.2.3.2 La distillation *per ascensum*

A la différence des anciens fours, la société de M. BOISSIER utilise un procédé *per ascensum* : le bois est placé dans une cuve de distillation où il est chauffé à une température supérieure. Ici, l'huile se vaporise (température de 400°C) au fur et à mesure de son

exsudation. Les vapeurs sont refroidies par des plaques métalliques et récupérées dans une cuve de condensation, puis un tuyau conduit le liquide condensé dans une cuve de décantation. La décantation dure une dizaine de jours. Il se forme alors trois couches. La couche inférieure est composée d'une grande quantité d'eau et n'a aucune valeur. Elle est donc rejetée. La deuxième couche ou couche médiane est un mélange d'huile et d'eau de couleur noir et d'aspect sirupeux. Ce produit n'est pas commercialisable. Enfin, la couche supérieure correspond à l'huile de cade vraie. La distillation *per ascensum* fournit un meilleur rendement que celui des fours anciens. Ainsi, pour 1300 kg de tronçons de cade, on obtient 70 à 80 litres d'huile [17, 24, 84].

Aujourd'hui, la COOPER est l'un des principaux acheteurs. Elle procède à la rectification de l'huile avant de la fournir aux différents laboratoires et officines. La rectification de l'huile de cade vraie consiste en une distillation sous vide permettant d'abaisser la température d'ébullition et d'éliminer une partie des produits lourds contenus dans l'huile empyreumatique. Ce procédé permet, en outre, une désodorisation partielle de l'huile de cade [13, 65].

II.5.2.4 Les produits dérivés de l'huile de cade

L'huile de cade n'est pas le seul produit que l'on peut tirer du cadier. Il existe des dérivés de l'huile empyreumatique. Ce sont des produits obtenus par différents procédés.

Tout d'abord, le distillat moléculaire est récupéré en pulvérisant l'huile de cade vraie sur un corps chauffé à 80°C dans une enceinte soumise à une basse pression de l'ordre de 3.10^{-4} bar [13].

L'huile essentielle de cade, quant à elle, provient de l'entraînement à la vapeur d'eau de l'huile de cade vraie. Elle renferme des éléments phénoliques de l'huile de cade vraie [65].

II.5.3 Propriétés physiques de l'huile de cade

De couleur noire ou brun foncé, l'huile de cade vraie est un liquide épais et homogène. Son odeur est particulière, très forte, empyreumatique et désagréable.

Sa densité est légèrement inférieure à celle de l'eau soit 0,97 à 20°C. Selon GRANGER, la densité n'est pas un mode d'identification de l'huile de cade car elle varie en fonction du mode de préparation. En effet, elle sera plus importante si le taux de phénol est plus élevé. Celui-ci ne doit cependant pas dépasser 40% [18, 24, 31, 72].

L'huile de cade communique à l'eau une réaction acide [31].

Elle doit, en contact avec une solution de chlorure ferrique, la colorer en rouge [18].

L'huile de cade doit être, d'après la Pharmacopée, lévogyre, la déviation étant au minimum de -4 [18].

Il semblerait que le pouvoir rotatoire de l'huile de cade dépende des proportions de cadinène (pouvoir rotatoire de +80,39°) et de cadinol (pouvoir rotatoire de -64,83°) [72].

L'huile de cade, partiellement soluble dans l'alcool à 90°, est insoluble dans l'eau. Par contre, elle se dissout entièrement dans l'éther, l'acide acétique cristallisé, le benzène et le chloroforme. Elle est miscible aux huiles, aux graisses et à la vaseline. Lorsque l'on mélange de l'eau à l'huile de cade, il se forme des globules remontant lentement à la surface [31].

Enfin, si l'on traite cinquante grammes d'huile par de la soude, il doit résulter au minimum trente grammes d'un résidu insoluble [18].

II.5.4 Composition de l'huile de cade

Selon la durée et la température de la pyrogénéation, on obtient des mélanges de compositions différentes.

L'huile de cade se caractérise par :

- une proportion élevée d'hydrocarbures dont le benzène, le toluène, le naphthalène, le méthyl-naphtalène, le phénanthrène et surtout le cadinène ;
- un alcool sesquiterpénique : le cadinol ;
- des phénols dont le gaïacol de formule $C_7H_8O_2$ (2-méthoxyphénol), le crésol et la résorcine (benzène-1,3-diol) ;
- des acides pyroligneux dont l'acide acétique, majoritaire. Ces acides, en faible quantité, proviennent de la distillation du bois [65,72].

Une des caractéristiques de l'huile de cade est la présence d'un sesquiterpène bicyclique : le cadinène de formule $C_{15}H_{24}$. Plusieurs isomères sont présents dont le principal est le β -cadinène (figure 7). Les autres isomères sont le δ -cadinène, le γ_2 cadinène et le γ_1 cadinène. Le cadinène, extrait de l'huile de cade par distillation, se présente sous la forme d'un liquide incolore, peu odorant et fluide [14, 38, 46, 72].

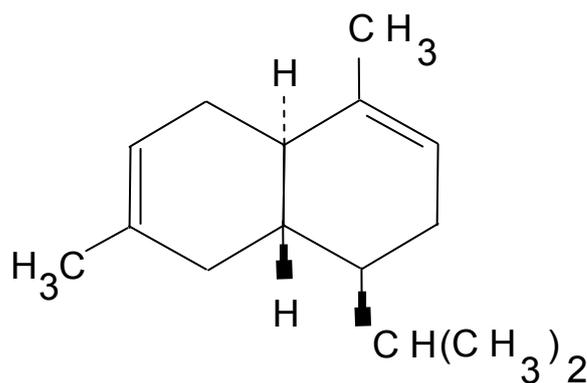


Figure 7 : Le β -cadinène [14]

Le cadinol, alcool sesquiterpénique ($C_{15}H_{26}O$) (figure 8), est très abondant dans l'huile essentielle de cade (40%) mais moins dans l'huile (10%), étant partiellement détruit au cours de la pyrolyse [19].

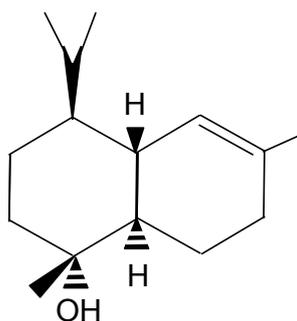


Figure 8 : Le cadinol [19]

Les principaux composants de l'huile de cade sont regroupés dans le tableau I.

Nom	Formule brute	Formule développée
Benzène	C_6H_6	
Toluène	$C_6H_5CH_3$	
Naphtalène	$C_{10}H_8$	
Cadinène	$C_{15}H_{24}$	Mélange de 3 isomères
Cadinol	$C_{15}H_{26}O$	
Gaïacol	$C_7H_8O_2$	
Crésol	C_7H_8O	
Résorcine	$C_6H_6O_2$	

Tableau I : Composants de l'huile de cade [14, 19, 38, 46, 72]

L'huile de cade et les goudrons végétaux en général ne comportent pas de composés azotés tels que la pyridine ou la quinoléine [65].

La pureté et la falsification du goudron de cade peuvent être contrôlées en réalisant les essais prévus à la Pharmacopée [38].

Parfois, de l'huile essentielle de bergamote est ajoutée dans les préparations à base d'huile de cade ce qui permet de masquer l'odeur forte de cette dernière [31].

II.5.5 Propriétés pharmacologiques de l'huile de cade

L'huile de cade possède différentes actions pharmacologiques. Elle est antiprurigineuse, kératolytique, cicatrisante, antiseptique, antifongique et arthropodicide.

Parmi ces propriétés, deux sont caractéristiques du goudron de cade : les actions antiprurigineuse et kératolytique. Celles-ci sont dues à divers constituants. L'action antiprurigineuse est essentiellement due à la présence de phénols tels que les crésols. L'action kératolytique est liée aux crésols et à la résorcine. L'action kératolytique est plus importante pour l'huile de cade que pour le goudron de houille. Ceci est dû à la teneur en résorcine plus importante dans l'huile de cade [41, 64].

En plus de ces deux actions, elle est antiseptique et cicatrisante pour différentes plaies et blessures. L'antiseptie est vraisemblablement due à la teneur en crésols [17].

L'huile de cade possède également un pouvoir parasiticide. En effet, elle est à la fois arthropodicide et antifongique.

Pendant la seconde guerre mondiale, étant donné qu'il y avait pénurie de produits soufrés et de corps gras, l'huile de cade a été utilisée, associée à de la poudre de diatomées, dans le cadre du traitement de la gale occasionnée par un acarien du genre *Sarcoptes*.

De plus, de par ses composés phénoliques, l'huile de cade a une action fongistatique. Elle est active sur les trichophytons, *Candida albicans*, *Cryptococcus sp.* et *Aspergillus sp.* Bien que l'huile de cade soit souvent incorporée dans les shampooings antipelliculaires, peu d'études démontrent l'activité réelle sur *Malessezia furfur* impliquée dans le *pityriasis capitis* et les dermites séborrhéiques. Cette activité a été déterminée avec un produit dérivé de l'huile de cade, le distillat moléculaire de cade. Celui-ci a une composition proche de celle de l'huile

de cade vraie. Il a été démontré que la concentration minimale inhibitrice (CMI) du distillat moléculaire de cade était inférieure à 1mg/mL. On peut donc supposer que l'huile de cade a une certaine activité antifongique vis-à-vis de *Malessezia furfur* [65].

Etant donné la présence de molécules plus actives sur les agents fongiques, l'huile de cade est, de nos jours, peu utilisée dans cette indication [17, 65].

II.5.6 Utilisations de l'huile de cade

Dans le passé, l'huile de cade a été utilisée en cosmétologie, en médecine humaine et en médecine vétérinaire.

II.5.6.1 Utilisations cosmétiques

Autrefois, l'huile de cade était utilisée, en cosmétologie, par les femmes de la campagne provençale afin d'obtenir une chevelure luisante (2 à 3 gouttes d'huile de cade suffisaient) [84].

Aujourd'hui, l'huile de cade est employée dans certains shampooings.

L'huile de cade vraie est utilisée dans ITEM shampooing® dermatologique traitant cadique salicylé à l'huile de cade. Il est composé d'acide salicylique à 0,5%, d'huile de cade à 3%, et d'excipients dont l'eau, le laurylsulfate de sodium, le lauryl polyglucose, le polysorbate-80, le lauroyl avoine aminoacides, du chlorure de sodium, du caramel et des parabens. Il est conseillé dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu, des croûtes de lait et en association aux traitements médicaux tel que la PUVAthérapie. Il est donc indiqué aussi bien chez les adultes que chez les enfants ou nourrissons. Il permet de diminuer les démangeaisons et les irritations. Un à deux lavages par semaine sont conseillés. Le shampooing est à appliquer sur cheveux mouillés et à laisser agir quelques minutes. Il faut ensuite le rincer soigneusement. Il est préférable d'éviter le contact avec les yeux [1, 104].

L'huile est également présente dans le shampooing Ramet® huile de cade. C'est un shampooing antipelliculaire s'utilisant comme le précédent. Il contient 0,2% d'huile de cade [1, 104].

Un autre shampooing, Hegor® shampooing à l'huile de cade, est à base de goudron de cade. Contrairement aux autres shampooings à base d'huile de cade, ce shampooing est utilisé lorsque le cuir chevelu est sec [1, 48].

La fabrication de plusieurs shampooings à base d'huile de cade a été arrêtée en décembre 2006. Il s'agit de différentes présentations du shampooing Xour® traitant antipelliculaire à l'huile de cade. Ces shampooings contenaient 0,4% d' l'huile de cade et étaient indiqués dans l'hygiène des cuirs chevelus présentant des pellicules [1].

Le goudron de cade n'est que peu présent dans les shampooings. Il est largement substitué par l'huile essentielle de cade [1].

II.5.6.2 Utilisations en médecine vétérinaire

L'huile de cade, par ses propriétés antiseptiques, antiparasitaires et acaricides, fut employée en médecine vétérinaire.

Jusqu'au dix-neuvième siècle, l'huile de cade était employée contre la gale, les teignes, et l'eczéma des animaux [84].

Lorsque des animaux présentaient des symptômes de gale, l'huile de cade était appliquée sur les zones touchées par les acariens (*Demodex* ou *Sarcoptes scabiei*) [17].

Par contre lorsqu'il s'agissait de teignes, l'huile de cade était souvent associée à du soufre ou de l'iode. Ces associations que l'on dénommait respectivement dénisol et cadiode étaient diluées avec un excipient gras afin de les appliquer sur les zones atteintes [17].

L'huile de cade fut utilisée contre l'eczéma des chiens ou des chats ou encore des chevaux et des bovins. Quand la phase aiguë de l'eczéma était terminée, il pouvait subsister une desquamation et un épaissement de l'épiderme. Pour lutter contre ces inconvénients, une pommade à base d'huile de cade était appliquée en alternance avec une pommade à l'oxyde de zinc [17].

L'huile de cade était parfois employée dans les fissures des sabots des équidés et dans une affection que l'on appelle « piétin » chez le mouton, sorte de pododermite végétante détruisant le plancher du sabot. Aujourd'hui, les vétérinaires y ont encore parfois recours lorsque les thérapies modernes ont échoué [46, 61, 84].

II.5.6.3 Utilisations en médecine humaine

A côté de la médecine vétérinaire, l'huile de cade fut largement employée en médecine humaine.

Son champ d'application était large car elle pouvait être prescrite aussi bien dans le traitement de maladies pulmonaires que pour des douleurs dentaires ou certaines maladies oculaires. Cependant, les indications majeures étaient les mêmes qu'en médecine vétérinaire à savoir la gale, les teignes, mais aussi la pelade, les alopecies pityriasiques et séborrhéiques, l'eczéma et le psoriasis [31, 17, 84].

Elle fut également utilisée en usage interne, dans le cadre de traitement des lithiases biliaires, de néphrites chroniques mais surtout en tant qu'antihelminthique, chez les enfants qui présentaient une affection vermineuse. Dans cette dernière indication, l'huile de cade était employée à la dose d'une vingtaine de gouttes par jour. Avec l'apparition de nouveaux médicaments, ces utilisations furent restreintes [2,17, 46, 65].

A partir du dix-neuvième siècle, l'huile de cade fut, du fait de ses actions kératolytique et anti-prurigineuse majoritairement employée dans le cadre du traitement du psoriasis sous forme d'onguents et de pommades. Les médecins avaient remarqué que ses applications avaient l'avantage de ne pas produire d'irritation de la peau saine [17].

Elle constituait également un bon traitement pour les eczémas notamment les eczémas se compliquant d'impétigos [46].

Aujourd'hui, l'huile de cade, grâce à son pouvoir réducteur et kératoplastique, est principalement utilisée sous forme de shampooings dans le traitement des états pelliculaires, du psoriasis du cuir chevelu et des états séborrhéiques. L'huile de cade permet d'assainir l'épiderme et de soulager le prurit dans le cadre de traitement des états desquamatifs, ichthyosiformes et séborrhéiques du cuir chevelu [84].

Il existe, dans cette indication, une spécialité pharmaceutique à base d'huile de cade : Laccoderme®.

Les composants de cette pommade sont présentés dans le tableau II.

	Pour 100g	Pour un tube
Huile de cade rectifiée	6g	2,28g
Huile composée de jusquiame	6g	2,28g
Acide salicylique	0,9g	0,34g

Tableau II : Composition de la pommade Laccoderme® [104]

Les excipients sont au nombre de quatre dont l'alcool cétylique, le stéarate de propylèneglycol et la vaseline [104].

Cette pommade à base d'huile de cade, présentée dans un tube de 38g, est indiquée dans le traitement d'appoint du psoriasis et des dermatites séborrhéiques. Elle permet de lutter contre l'épaississement de l'épiderme et de réduire les démangeaisons. Si la spécialité est destinée au cuir chevelu, la posologie sera de trois applications par semaine raie par raie. Un shampooing devra être effectué le lendemain matin afin d'éliminer les résidus de pommade. Si les lésions se situent sur le reste du corps, la posologie est de deux applications par jour. Pour une bonne efficacité, il faut étaler la pommade sur les lésions et faire pénétrer par de légers massages. Cette pommade est contre-indiquée si le patient présente une hypersensibilité aux salicylés ou à l'un des autres composants [104].

Cette spécialité n'est pas remboursée par les organismes d'assurance maladie depuis octobre 2006 [104].

L'huile de cade est également utilisée sous forme de pain dermatologique pour l'hygiène des peaux grasses [17, 84].

La spécialité Caditar® 35% est une solution pour application cutanée contenant 35g d'huile de cade pour 100g de spécialité. Les excipients constituant la solution sont le laurylsulfate de trolamine, le laurate de sorbitane, le polysorbate 20 et l'eau purifiée [104].

Tout comme Laccoderme®, Caditar®35% est indiqué dans le traitement d'appoint du psoriasis et des dermatites séborrhéiques. La solution doit être diluée avant l'emploi. Elle peut être utilisée, en bain de 10 à 15 minutes, à raison de 2 à 4 cuillères à soupe pour une baignoire d'eau chaude. Elle peut être également utilisée en application locale sur une compresse, la

dilution étant d'un quart à une cuillère à café de solution par litre d'eau. Contrairement à Laccoderme®, la solution Caditar® est remboursée à 35% par les organismes d'assurance maladie [64, 104].

De moins en moins de préparations magistrales à base d'huile de cade sont prescrites [109].

Pourtant un certain nombre de formules de pommades sont disponibles [2] :

Huile de cade	10g
Oxyde jaune de mercure	1g
Résorcine	1g
Ichthyol	1g
Soufre précipité	1g
Acide chrysophanique	1g
Axonge à chaud	5g
Vaseline	10g
Lanoline	10g

En 1940, une pommade destinée au traitement du psoriasis du cuir chevelu est réalisée, elle aussi, au préparatoire de l'hôpital St Louis [68] :

Acide salicylique	5g
Huile de cade	20g
Lanoline	30g
Vaseline	30g

Cette formule est destinée au cuir chevelu mais elle a l'inconvénient d'être grasse. Aussi, on peut la remplacer par la préparation suivante :

Acide salicylique	2g
Huile de cade	20g
Onguent Roche-Posay®	80g

L'onguent Roche-Posay® est moins gras que la lanoline et la vaseline ce qui rend la formulation plus agréable pour le patient [68].

Il existe également une crème à base d'huile de cade utilisée lors d'eczéma séborrhéique. Sa formule est la suivante :

Soufre précipité	3g
Huile de cade	10g
Onguent Roche-Posay®	30g

En effet, le traitement de l'eczéma séborrhéique est surtout local. On désinfecte tout d'abord avec une solution antiseptique puis on peut appliquer un topique à base de soufre et d'huile de cade telle que la formule ci-dessus [68].

On distingue également des glycérolés. La formule de base d'un glycérolé à base d'huile de cade est la suivante [68] :

Huile de cade	30g
Glycérolé d'amidon	70g

L'huile de cade est difficilement miscible au glycérolé d'amidon. Pour éviter cette difficulté, il est préférable de délayer l'amidon dans une partie de la glycérine et de mélanger l'autre partie à l'huile de cade. L'ensemble doit être porté à une température d'environ 100°C et doit être remué continuellement. Il faut retirer du feu la capsule et ne cesser d'agiter que lorsque le refroidissement est complet. La préparation a alors l'aspect d'un vernis noir [68].

Il existe des variantes de la formule précédente. Ainsi, l'exemple suivant (tableau III) est fourni par le préparatoire de l'hôpital de St Louis [68].

	Faible	Fort
Extrait fluide de panama	1g	5g
Huile de cade	14g	45g
Glycérolé d'amidon	86g	50g

Tableau III : Compositions de glycérolés [68]

Sans l'extrait, l'huile de cade ne pourrait pas être émulsionnée au glycérolé. Or l'huile de cade peut être irritante si elle n'est qu'en suspension [64].

Enfin, on peut noter l'existence de gel contenant de l'huile de cade [19] :

Huile de cade	4g
Acide salicylique	3g
Provegol baume rinçage® (Laboratoire S.V.R.)	193g

II.5.6.4 Utilisations phytopharmaceutiques

Il a été montré que le goudron de cade pouvait être un antiparasitaire important en phytopharmacie.

En effet, il possède des propriétés fongistatiques, insecticides et ovicides.

Ainsi, l'huile de cade combat le corynéum, les rouilles, le lichen et les pourridies.

Les propriétés insecticides et ovicides sont illustrées par la destruction des pucerons, des charançons, des anthonomes, des scolytes et des lucanes.

En résumé, l'huile de cade est utilisée, principalement l'hiver, dans le traitement des végétaux pour assurer la destruction des parasites [17].

II.5.7 Toxicité de l'huile de cade

Une substance, quelle qu'elle soit, appliquée sur la peau peut provoquer des réactions cutanées d'intolérance, soit par causticité directe (irritation), soit par réaction du système immunitaire (allergie de contact) [65].

Des tests d'irritation ont été effectués avec divers extraits de bois de cade purs à 3% et à 20% dispersés dans de la vaseline blanche puis appliqués sur le dos de 25 sujets. Il apparaît que l'huile empyreumatique est irritante. En effet, des érythèmes ont été signalés. De plus, on note que plus la concentration en huile de cade est élevée, plus l'irritation est importante [65].

Le pH semble intervenir dans le pouvoir irritant de l'huile de cade. En effet, l'huile de cade, très irritante, a un pH très acide ($\text{pH} < 5$) comparé à celui d'autres extraits de cade, qui eux, sont beaucoup moins irritants [65].

Des tests déterminant le pouvoir allergisant de l'huile de cade ont été réalisés. Divers extraits de cade dont l'huile empyreumatique ont été testés à des doses infra-irritatives, c'est-à-dire à une concentration de 3% (dispersés dans de la vaseline blanche). Tous les tests se sont révélés négatifs [65].

En ce qui concerne la photosensibilisation, des extraits analogues ont été appliqués sur la peau pendant 24h. A la fin de ce délai, une irradiation UV (émis par un simulateur solaire) a été réalisée. Les tests se sont, également, révélés négatifs [65].

L'huile empyreumatique de cade à 3% n'a donc entraîné ni réaction allergique, ni réaction photo-allergique [65].

Cependant d'autres études rapportent l'apparition d'une dermatite allergique de contact due aux goudrons végétaux. Ce phénomène allergique pourrait être la conséquence d'une sensibilisation croisée avec le goudron de houille [60, 90].

L'huile de cade contient des hydrocarbures aromatiques polycycliques tel que le benzopyrène réputé cancérigène. Le benzopyrène ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}$) a donc été dosé dans l'huile de cade. Le résultat est de 8000 pg/kg ce qui fait de l'huile de cade la fraction la plus riche en benzopyrène parmi les produits extraits de *Juniperus oxycedrus*. En effet, l'huile de cade rectifiée contient une dose de 20 pg/kg. De plus, une étude menée sur différents échantillons de peaux humaines et murines ainsi que sur des poumons de souris montrent qu'il y a des transformations au niveau de l'ADN des cellules traitées. En effet, il y a formation d'adduits persistants au niveau de l'ADN. Cette étude montre également que l'huile de cade occasionne un taux d'adduits plus important que le goudron de houille [65, 94].

Peu d'études ont été menées pour connaître le réel impact, au niveau de l'organisme humain, de ces hydrocarbures contenus dans l'huile de cade. L'huile essentielle de cade, ayant une composition assez proche de l'huile de cade vraie, est suspectée d'avoir des propriétés cancérigènes. Il serait intéressant d'avoir plus de données sur le possible effet cancérigène de l'huile de cade afin de garantir une sécurité d'emploi des cosmétiques contenant ce goudron [49].

III/ Les goudrons fossilifères (goudron de houille ou coaltar)

III.1 Production du goudron de houille

La préparation du goudron de houille est réalisée en soumettant la houille à l'action de la chaleur. Sur un plan chimique il s'agit d'une pyrolyse. Pour éviter sa combustion, le charbon est soumis à de fortes températures en vase clos (four ou cornue).

Les gaz émis sont piégés ainsi que d'autres substances volatiles parmi lesquelles le goudron. Celui-ci est récupéré à la sortie, de deux façons. Une partie est refroidie et condensée, l'autre partie est obtenue en lavant le coke dans les cornues. Le coke restant, incandescent, est retiré de la cornue pour être arrosé ou simplement refroidi à sec (par étouffement) [5, 18].

A partir de ce goudron de houille, d'autres produits pourront être récupérés notamment par distillation. La figure 9 schématise l'obtention du goudron de houille et de ses produits dérivés [36, 69].

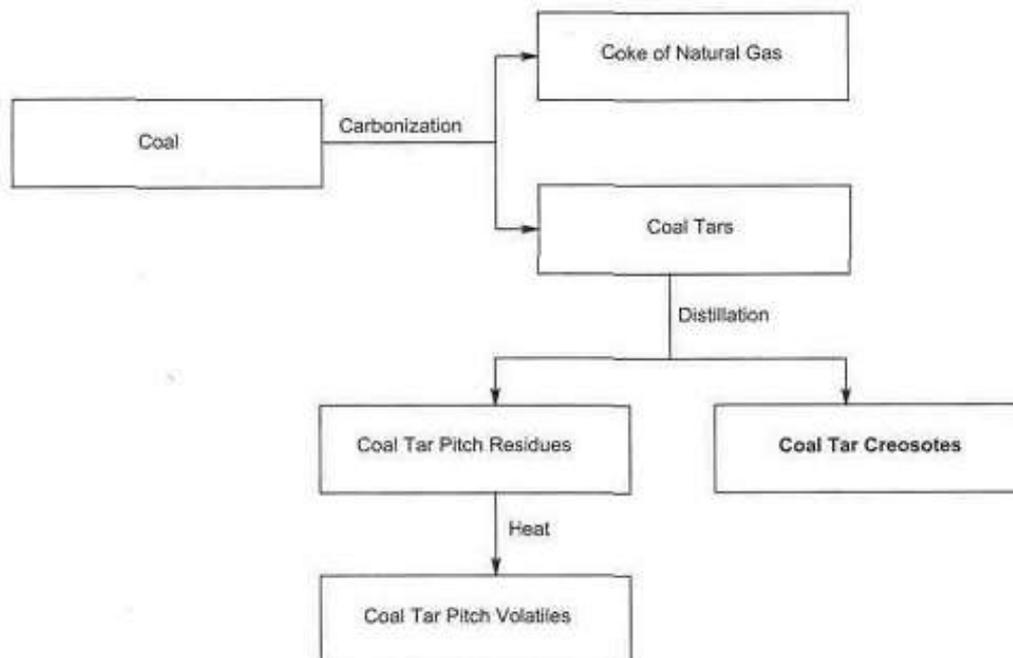


Figure 9 : Schéma d'obtention de différents produits à partir de la houille [69]

Il est difficile d'obtenir un mélange homogène et surtout constant de goudron. En effet, selon l'origine de la houille employée, les qualités de celle-ci pour la distillation seront différentes. De même, suivant les appareillages et les températures utilisées pour la distillation, les qualités des goudrons obtenus et les rendements seront différents [36].

Il existe trois types de distillation de la houille.

III.1.1 Distillation à basse température

On distingue tout d'abord la distillation à basse température (450 – 600°C). Le charbon est soumis, par paliers, à des températures croissantes à concurrence de 600°C. Lorsque les différents paliers sont atteints, certains produits se volatilisent et sont ensuite condensés. A la fin de la distillation, on obtient des gaz (notamment des gaz d'éclairage), une phase huileuse et des cendres. Certaines modifications ont été apportées au processus de base pour améliorer les rendements en gaz et en huiles et diminuer les coûts de production. Ainsi, les gaz sont récupérés au fur et à mesure et réutilisés afin d'alimenter en chaleur le système. La pyrolyse de la houille et ses améliorations sont illustrées par la figure 10 [36].

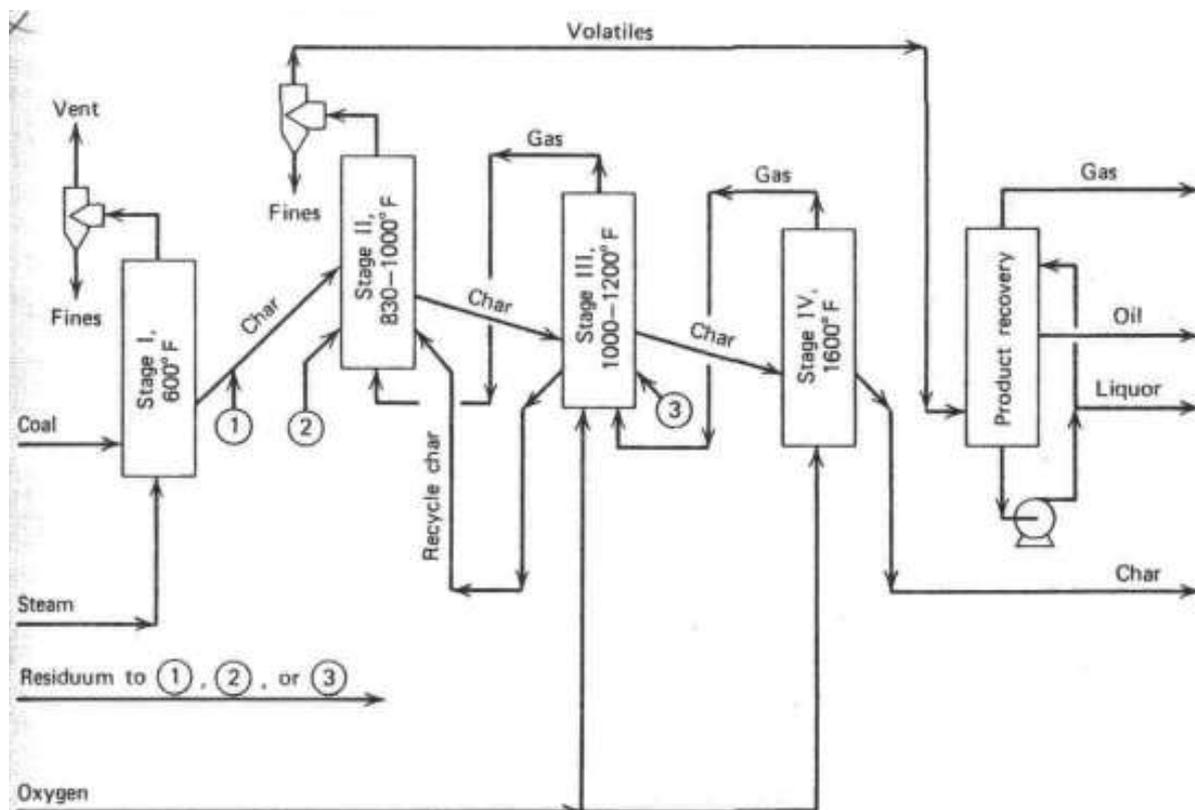


Figure 10 : Processus de distillation à basse température de la houille [36]

Le goudron de houille ainsi récupéré, contient 28,5% de produits acides, 2,9% de composés basiques et 68,6% de composés neutres. C'est un goudron riche en produits phénoliques ainsi qu'en hydrocarbures aromatiques polycycliques. On peut également identifier de l'aniline, de la pyridine ou encore des produits quinoléiques [36].

La distillation basse température de la houille est peu utilisée car elle a un rendement très faible (environ 1%) [36].

Le goudron obtenu est principalement utilisé pour la production d'autres produits chimiques tels que les phénols, pour la production de bitume routier et de matériau à base de carbone [36].

III.1.2 Distillation à moyenne température

La distillation à moyenne température (650 - 750°C) est très peu pratiquée. Elle produit un goudron ne contenant que très peu de naphthaline et d'anthracène [105].

III.1.3 Distillation à haute température

La distillation la plus courante est la distillation à haute température. Elle utilise des températures comprises entre 1200 et 1350°C. Ce type de distillation permet d'obtenir plusieurs produits : un liquide aqueux, du goudron, des gaz et un résidu que l'on nomme brai. Cette distillation a un rendement plus important en goudron car il est de 6 à 20%.

Le goudron obtenu contient une proportion importante d'hydrocarbures aromatiques polycycliques [36].

III.1.4 Récupération du goudron de houille

Après la distillation de la houille, on procède à la récupération du goudron. Pour ce faire, plusieurs étapes sont nécessaires (figure 11).

Une première condensation est réalisée dans un barillet. Le barillet est un appareil, qui, par refroidissement des gaz à la sortie des cornues, en élimine l'eau et une partie du goudron. Celui-ci entraîne avec lui de la naphthaline et une petite quantité de benzol. Le goudron, plus lourd que l'eau, est récupéré par une purge située à la base du barillet.

On trouve ensuite un collecteur qui permet de récupérer le goudron par passage des gaz à travers de longs tuyaux coudés.

Enfin, la dernière étape permettant de récupérer le goudron est réalisée dans des condensateurs électrostatiques. Le goudron est alors stocké dans des réservoirs [5].

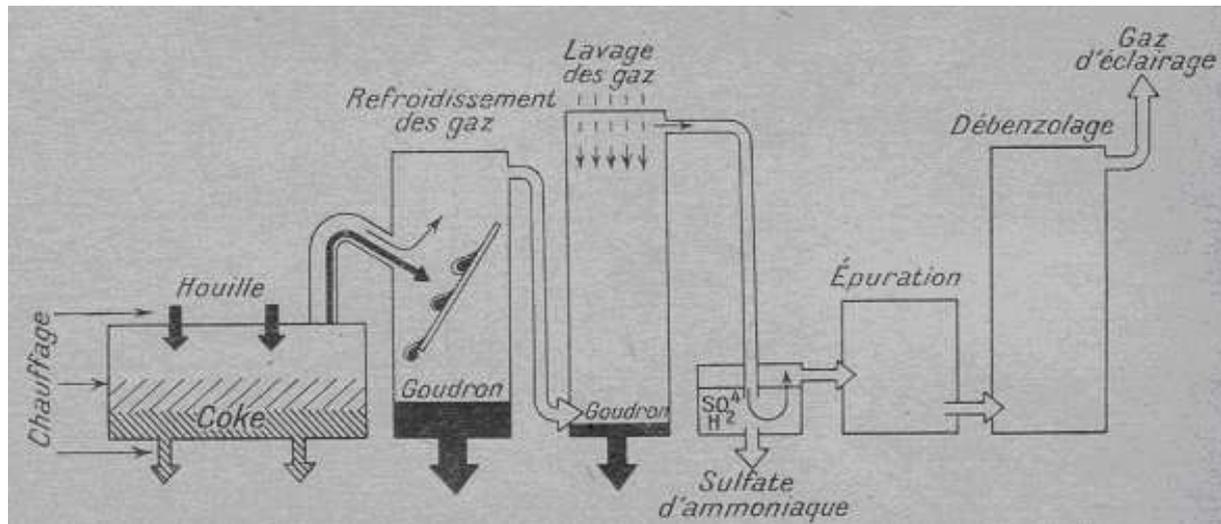


Figure 11 : Schéma de la distillation de la houille et récupération des sous-produits [5]

III.2 Propriétés physiques du goudron de houille

Le goudron de houille se présente sous la forme d'un liquide épais, noir, brillant, visqueux, à odeur désagréable et caractéristique [31, 36].

Il est plus dense que l'eau. La densité exacte n'est pas connue car elle varie en fonction de la composition du goudron [36].

Il est insoluble dans l'eau mais est pourtant susceptible de lui communiquer son odeur.

Il est soluble dans les solvants organiques usuels tels que l'éther, l'acétone, le méthanol et le chlorure de méthylène.

Il est peu miscible à la vaseline et à la lanoline et il est non miscible à la paraffine liquide [79].

III.3 Composition du goudron de houille

Le goudron de houille est un mélange hétérogène de quelques 10000 composants différents. Quatre cent cinquante d'entre eux ont été identifiés et représentent environ 55% du goudron de houille.

La composition du coaltar, très complexe, est variable en fonction de la nature de la houille distillée (différente selon son origine géographique), du mode de production (température et type de four à coke) et surtout des traitements qu'il a subits [31, 36, 79].

Le tableau IV détaille le pourcentage de certains composés du goudron de houille en fonction de la température de distillation de la houille. Ainsi, le goudron G correspond à une température de distillation de la houille de 800°C, le goudron A à une température de 900°C, le goudron E à une température de 1025°C et le goudron M à une température de 1100°C [36].

Composants	G	A	E	M
Poids en %				
toluène	0,29	0,15	0,08	0,03
m- et p-xylène	0,57	0,17	0,13	0,06
o-xylène	0,3	0,11	0,04	0,04
1,3,5-triméthylbenzène	0,6	0,32	0,06	0,04
éthyltoluène	0,42	0,22	-	0,03
1,2,4-triméthylbenzène	0,7	0,31	0,14	0,08
1,2,3-triméthylbenzène	0,44	0,33	0,04	0,01
indane	0,52	0,26	0,18	0,17
phénol	1,35	0,66	0,56	0,36
aniline	0,16	0,02	-	0,01
o-crésol	0,84	0,19	0,26	0,31
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	0,45	0,18	-	0,15
toluidines	0,15	0,06	-	-
m- et p- crésols	2,02	1,48	0,54	0,82
phénylacétonitrile	0,38	0,21	0,05	0,04
méthylindène	-	0,3	0,16	0,22
m- et p- xylenols	0,92	0,93	0,29	0,35
thionaphtène	-	0,08	0,15	0,12
o- xylénol	0,16	0,11	0,18	0,2
1-hydroxy-2,4, 5-trimethylbenzene	0,28	0,18	0,05	0,09
benzo[b]pyridine	0,27	0,41	0,35	0,56
benzofurane	0,25	0,1	0,03	0,02
β-méthylnaphtalène	2,39	2,62	1,92	1,73
α-méthylnaphtalène	1,26	1,06	0,82	0,76
2-méthylquinoléine	0,13	0,1	0,08	0,08
méthylquinoléine	0,14	0,13	0,07	0,06
3,4,5-triméthylphénol	0,23	0,21	0,03	0,06
indole	-	0,15	-	0,12
diphényle	0,42	0,43	0,33	0,5
5-hydroxyindane	0,11	0,19	-	0,01
β-éthylnaphtalène	0,41	-	-	0,19
2,6 et 2,7-diméthylnaphtalène	1,04	0,88	0,55	0,58
1,7-diméthylnaphtalène	-	-	0,19	0,14
1,6-diméthylnaphtalène	1,1	0,93	0,37	0,21

Composants	G	A	E	M
Poids en %				
2,3-diméthylnaphtalène	0,67	0,36	0,17	0,08
méthylindole	0,02	0,14	-	-
1,2-diméthylnaphtalène	0,24	0,28	0,14	0,03
acénaphène	1,28	1,47	1,86	1,73
triméthylquinoléine	0,21	0,09	0,04	0,02
dibenzofurane	1,14	1,26	1,5	1,26
2-hydroxydiphényle	0,12	-	-	-
4-hydroxydiphényle	0,42	0,5	0,27	0,25
2,5-diméthylidiphényle	-	0,18	-	-
fluorène	2,56	1,89	2,06	1,86
1-méthylidibenzofurane	0,73	0,61	0,39	0,44
2-méthylidibenzofurane	0,7	0,56	0,41	0,45
3-méthylidibenzofurane	0,09	-	0,15	0,12
dihydroanthracène	0,15	-	-	-
2-méthylfluorène	0,51	0,18	0,21	0,09
1-méthylfluorène	0,19	0,53	0,2	0,27
phénanthrène et anthracène	2,87	3,75	5,45	5,07
acridine	0,17	0,15	0,15	0,11
phénanthridine	0,09	0,14	0,11	0,1
carbazole	0,78	1,47	0,79	0,96
méthylphénanthrène	0,75	1,53	-	0,84
2-hydroxydibenzofurane	0,23	-	-	-
méthylanthracène	1,25	1,3	0,81	0,83
diméthylphénanthrène	0,85	-	-	-
diméthylanthracène	1	0,74	0,27	0,16
fluoranthène	1,46	1,78	1,96	1,77
pyrène	1,41	1,09	0,97	1,08
triméthylphénanthrène	-	-	-	0,19
benzofluorène	1,86	0,89	0,49	0,6
méthylpyrène	0,46	0,34	-	0,13
benzofluoranthène	0,33	0,33	0,14	0,18
chrysène	0,79	0,7	0,49	0,51
brai	42,9	53,5	60,8	64

Tableau IV : Variation de la composition du goudron de houille en fonction de la température de distillation de la houille [36]

Le goudron de houille, employé lors des traitements dermatologiques, a une composition comparable à celle des goudrons industriels [107].

La distillation du goudron de houille, permettant de déterminer ses différents composants, s'effectue industriellement suivant différents procédés [5, 36].

Le goudron est tout d'abord déshydraté. Il est ensuite vaporisé et conduit vers une colonne de fractionnement dans laquelle les vapeurs montent et refroidissent, ce qui engendre une séparation des huiles du goudron lorsqu'elles se condensent sur des plateaux successifs. Les huiles les plus lourdes sont les premières à se condenser puis viennent les moyennes et enfin les plus légères [5, 36].

Lors de la distillation du goudron, les corps ne distillent pas à une température donnée car des phénomènes d'entraînement prématuré ou de retardement dû à la présence d'autres corps en mélange, des facteurs de tension de vapeur ou le vide modifient la température d'ébullition des corps [36].

Lorsque l'on distille le goudron de houille, afin de connaître les différents éléments qui le composent, on peut distinguer d'un côté, le brai, résidu de la distillation du goudron de houille, et de l'autre côté les différentes huiles plus ou moins volatiles [5, 36].

Les huiles du goudron de houille renferment des hydrocarbures aromatiques, des phénols et d'autres substances acides de goudron, des hétérocycles azotés et d'autres substances basiques de goudron, des amines aromatiques et des hétérocycles soufrés ou oxygénés [36].

III.3.1 Les huiles légères

Elles représentent 1% du goudron de houille et distillent avant 180°C. Ce sont les éléments les plus volatils du goudron [36].

Elles renferment surtout des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (figure 12), du benzène, du toluène et leurs dérivés (tableau V) [36].

Il faut noter que la plupart des composés du goudron de houille dérivent du benzène [36].

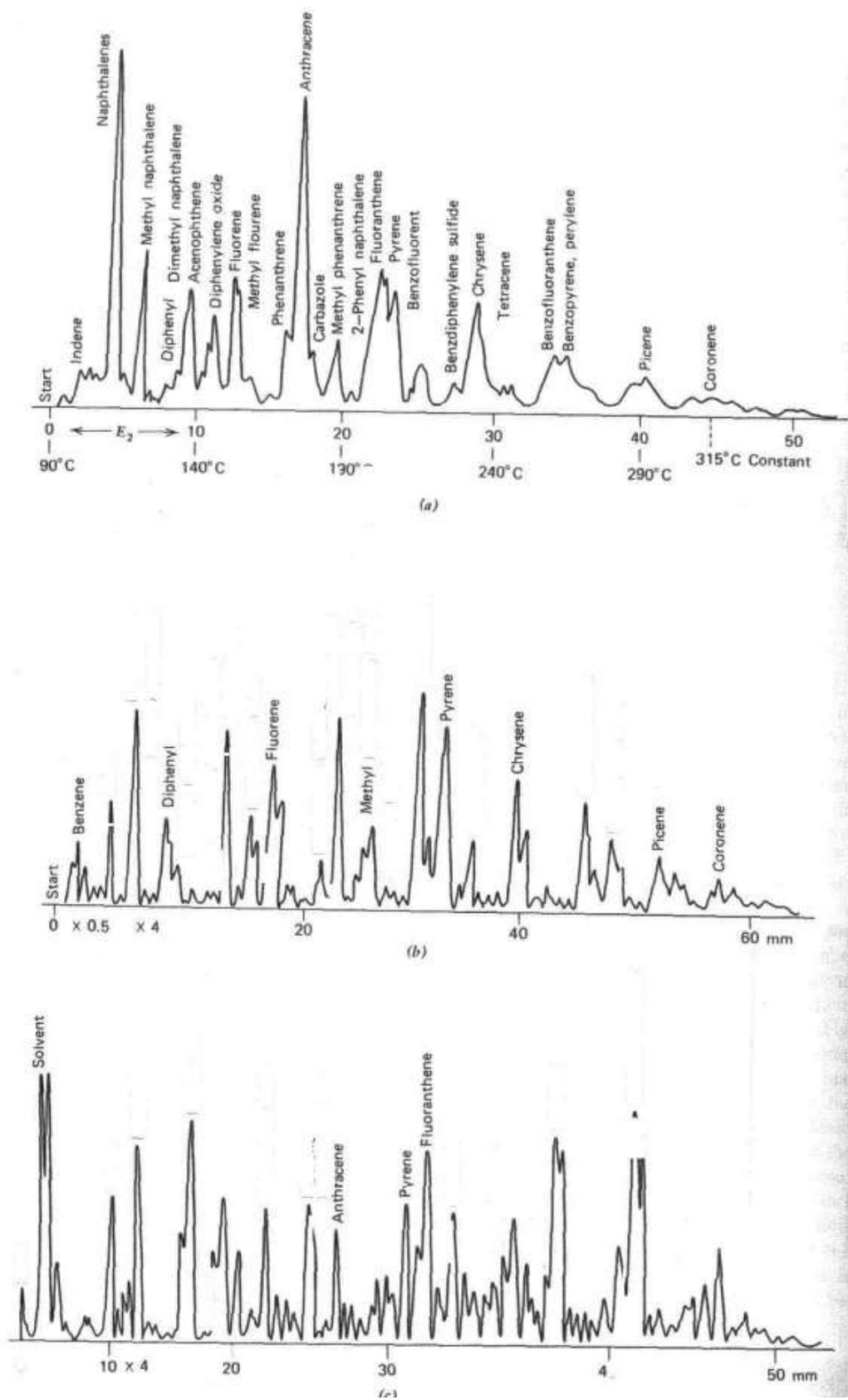


Figure 12 : Chromatogrammes du goudron de houille effectués sur différents types de colonnes [36]

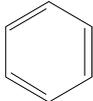
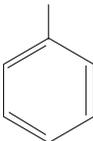
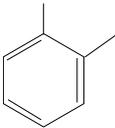
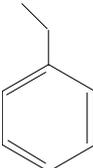
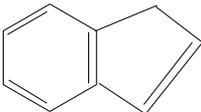
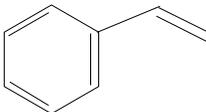
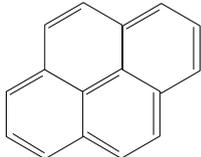
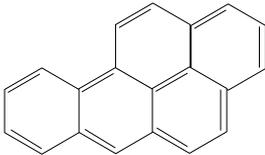
Nom	Formule brute	Formule développée
Benzène	C_6H_6	
Toluène	$C_6H_5CH_3$	
Xylène	$C_6H_4(CH_3)_2$	
Ethylbenzène	C_8H_{10}	
Indène	C_9H_8	
Styrène	C_8H_8	
Pyrène	$C_{15}H_{10}$	
Benzo[a]pyrène	$C_{19}H_{12}$	

Tableau V : Les principaux hydrocarbures aromatiques du goudron de houille [69]

Ces huiles contiennent également des composés azotés tels que l'aniline ($C_6H_5NH_2$), la pyridine (C_6H_5N) et des composés oxygénés en petites quantités [36, 69].

III.3.2 Les huiles phénoliques

Elles représentent 3 à 4% du goudron de houille. Elles distillent entre 180 et 205°C.

Elles contiennent quelques-uns des éléments présents dans les huiles légères, mais sont composées essentiellement de phénols, de crésols de xylénols et de naphthols (figure 13) [36].

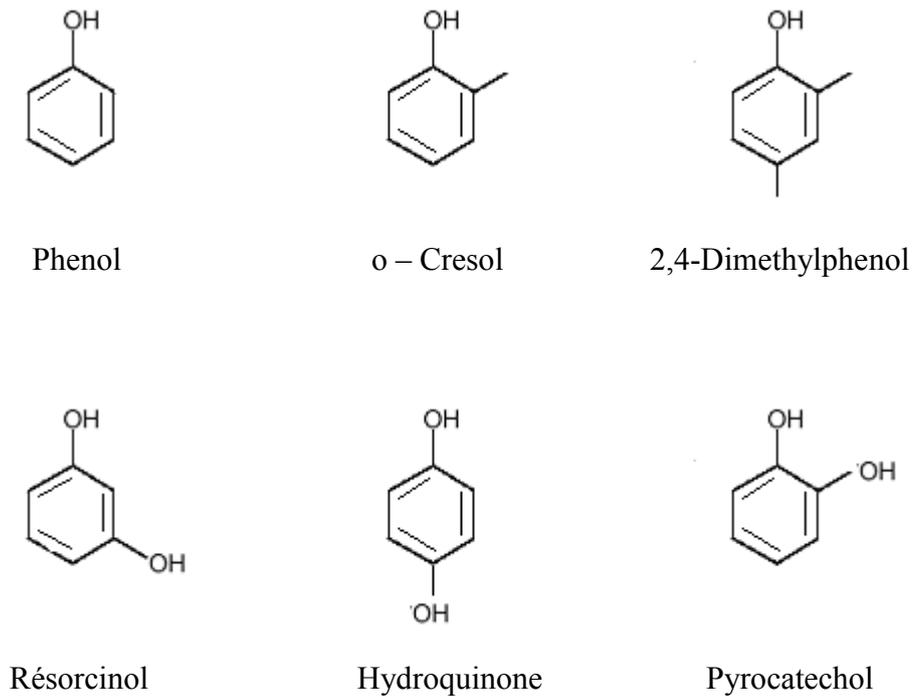


Figure 13 : Exemple de molécules d'huiles phénoliques [69]

On distingue :

- le phénol proprement dit ;
- les diphénoles : pyrocatechène, résorcine, hydroquinone ;
- les crésols : orthocrésol, métacrésol, paracrésol, substances de formule brute $C_6H_4OHCH_3$;
- les xylénols de formule $C_6H_3OH(CH_3)_2$ qui se présentent, soit sous la forme d'isomères purs, soit, en des proportions variables, sous la forme d'un mélange de ces isomères [36, 69].

Le mode d'obtention du goudron de houille influe beaucoup sur sa composition. Le tableau VI montre les différents pourcentages de composés phénoliques retrouvés dans des goudrons obtenus par des méthodes de production différentes [36].

	Goudron issu de fours à coke	Goudron issu de distillation continue par cornue verticale
Composés phénoliques (poids en % à partir de goudron sec)	1,84-7,61	14,51-15,83
Composants phénoliques majoritaires (en %)		
phénol	16,2-22,9	8,6-8,9
o-crésol	6,1-8,8	5,3-5,5
m-crésol	11,0-13,6	6,0-6,4
p-crésol	7,7-8,0	4,8-5,2
o-éthyl-phénol	0,4-0,7	0,9-1,3
2,5-xylénol	2,8-3,4	2,1-2,7
2,4- et 3,5-xylénol	11,9-12,2	8,6-10,2
2-isopropyl-phénol, 4-éthyl-phénol	0,6-2,7	1,3-2,3
2,6-xylénol	1,4-3,0	2,2-2,3
2,3-xylénol	0,9-1,2	1,2
3,4-xylénol, 3-méthyl-6-éthyl-phénol, 3-isopropyl-phénol, 2- <i>n</i> -propyl-phénol	1,7-1,9	2,1-2,2
2-méthyl-5-éthyl-phénol, 4-méthyl-2-éthyl-phénol	0,7-1,0	1,2-1,4
3-méthyl-5-éthyl-phénol, 2-méthyl-4-éthyl-phénol, 3- <i>n</i> -propyl-phénol et catéchole	2,7-3,6	4,0-4,5
2,3,5-, 2,4,5-, et 2,4,6-triméthyl-phénols, 2-méthyl-3-éthyl-phénol, 4- <i>n</i> -propyl-phénol	2,0-2,7	2,3-3,7
4-indanol	0,3-0,4	0,8-1,6
5-indanol	0,3-0,4	1,1
α -naphtol	1,1-2,1	0,1-0,2
β -naphtol	0,4-1,0	0,1-0,2
Composants phénoliques minoritaires		
autres méthyl-éthyl-phénols	0,2-0,3	0,2-0,4
autres méthyl-isopropyl-phénols	0,1-0,4	0,3-0,4
diéthyl-phénols	0,1-0,2	0,3-0,4
méthyl-catéchols	0,1-0,3	0,6-0,9
méthyl-résorcinols	Traces-0,1	0,5
méthyl-indanols	0,8-1,4	3,3-4,4
Triméthyl-phénols et résorcinols	0,1	0,2-0,3

Tableau VI : Pourcentages de composés phénoliques du goudron de houille issu de modes de production différents (fours à coke différents) [36]

III.3.3 Les huiles moyennes

Elles représentent 10 à 12% du goudron et distillent entre 200 et 230°C. Elles contiennent 60 à 65% de naphthalène et se solidifient partiellement en se refroidissant. Outre le naphthalène ($C_{10}H_8$) (figure 14) dont le point de fusion est de 218°C, on trouve du méthyl-naphthalène, des substances quinoléiques et des restes de pyridines et de phénols lourds [36].

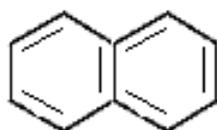


Figure 14 : Le naphthalène [69]

III.3.4 Les huiles lourdes

Elles représentent 6 à 8% du goudron de houille et distillent entre 240 et 290°C.

Parmi les principaux composants, on peut noter des phénols, de l'indole (figure 15), du naphthalène et ses dérivés, des composés azotés et oxygénés (apparentés respectivement aux pyridines et aux phénols) et de l'acénaphène $C_{12}H_{10}$ [36, 69].

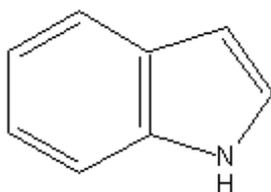
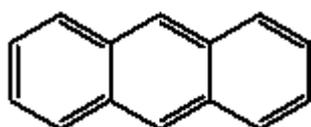


Figure 15 : L'indole [69]

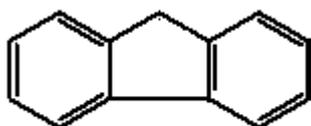
III.3.5 Les huiles anthracéniques

Elles représentent 15 à 20% du goudron de houille et distillent entre 250 et 330°C.

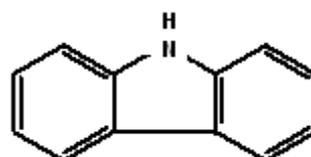
Ce sont les huiles les plus lourdes du goudron et sont donc les dernières à être distillées. Elles donnent par décantation 90% d'huiles liquides qui ont un point d'ébullition élevé et contiennent encore de la quinoléine et des phénols lourds. On notera par ailleurs, la présence d'anthracène, de phénanthrène qui est un isomère de l'anthracène, de fluorène, d'acénaphène, de pyrènes, de chrysène, de fluoranthène, de dérivés azotés de l'anthracène, de carbazole ($C_{12}H_9N$), d'acridine (base cristallisable) (figure 16) et de dérivés méthylés cétoniques [36, 69].



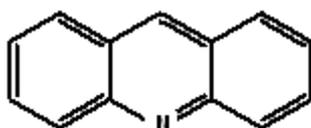
Anthracène



Fluorène



Carbazole



Acridine

Figure 16 : Exemple de molécules présentes dans les huiles anthracéniques [69]

III.3.6 Le brai

C'est le résidu, la partie du goudron qui ne distille pas. C'est une substance brun-noir de consistance vitreuse, de composition chimique riche et variée, contenant beaucoup de phénanthrène, de chrysène (figure 17), de fluoranthène, du carbone libre à l'état colloïdal et des produits sulfonés [36].

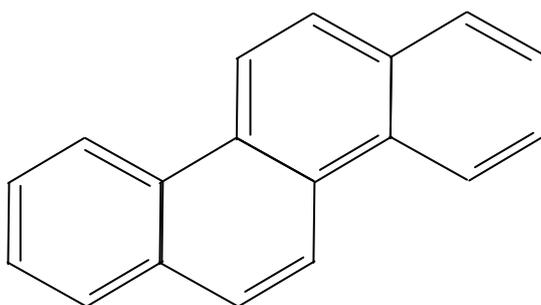


Figure 17 : Le chrysène [69]

III.4 Identification du goudron de houille

On peut identifier le goudron de houille par trois méthodes. La première consiste à examiner le goudron de houille en spectrophotométrie d'absorption infrarouge. Il présente un maximum à 3050 cm^{-1} et d'autres entre 950 et 700 cm^{-1} . La deuxième nécessite de préparer une solution contenant $0,5\text{g}$ de goudron de houille dans 10mL d'éther de pétrole, de recueillir le liquide surnageant et de l'examiner en lumière ultraviolette à 365nm . La solution doit présenter une fluorescence bleue. Enfin, la troisième méthode fait intervenir une solution composée de $1,0\text{g}$ de goudron de houille dans 20mL d'hydroxyde de sodium $0,1\text{N}$. Cette solution est ensuite filtrée et le filtrat ajusté à un pH de 4 avec de l'acide sulfurique 1N . On ajoute à ce filtrat 4 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à $1\% \text{ m/V}$, 10mL de solution tampon borate pH 8,3 et $0,2\text{ mL}$ de dibromoquinonechlorimide à $0,3\% \text{ m/V}$ dans l'alcool. Il se développe après 10 minutes une coloration bleu-violet [79].

Selon la Pharmacopée Française, le goudron de houille doit avoir certaines caractéristiques. Le pH du filtrat d'une solution de 1g de goudron de houille dans 9mL d'eau distillée doit être compris entre 5,7 et 7,7. De plus, le taux des cendres sulfuriques ne doit pas être supérieur à $0,5\%$ [79].

III.5 Propriétés pharmacologiques

Du fait sans doute de la diversité des composants du goudron, on ne connaît pas encore très bien les mécanismes d'action du goudron de houille.

De plus, suivant les différents types de houille, les méthodes de production utilisées, la composition du goudron varie ce qui engendre une différence d'efficacité [36].

Ce sont les goudrons de houille obtenus à basse température qui sont utilisés en dermatologie. Ils sont moins noirs, moins visqueux, moins riches en carbone et contiennent plus d'acides phénoliques.

Il serait intéressant de déterminer les fractions actives du goudron de houille parmi ses nombreux composants afin d'optimiser l'efficacité des préparations, de permettre une standardisation et d'éliminer les produits dangereux et/ou inactifs [105].

On peut tout de même observer des effets biologiques communs.

III.5.1 Propriétés antiprurigineuses et antiseptiques

Les dérivés du phénol et du crésol sont des antiseptiques puissants. Au XIX^{ème} siècle, le phénol a été utilisé, en France comme antiseptique en chirurgie mais abandonné car sa marge thérapeutique était faible. Les dérivés phénoliques ainsi que les dérivés du crésol seraient donc responsables des propriétés antiseptiques du goudron de houille. L'action antiprurigineuse serait également due à ces deux familles de composés [2, 97].

III.5.2 Propriétés kératolytiques et kératoplastiques

Comme précédemment, elles seraient dues à la présence de composés phénoliques : crésols et dérivés de la résorcine. Ces composés permettent une dissolution de la couche cornée, ainsi qu'une augmentation de la kératinisation des cellules épithéliales. Ces actions se manifestent avec le goudron de houille mais elles sont plus fortes avec les goudrons plus riches en résorcine [2, 97].

Chez l'animal, les acides phénoliques permettent l'induction d'une granulose et donc le retour à l'orthokératose associé à un épaissement de l'épiderme. L'épiderme de la queue

de souris est caractérisé par une parakératose. Lors d'applications de goudron de houille, il y a, en plus d'une action kératolytique, une action kératoplastique. En effet, la parakératose fait place à une orthokératose. Les goudrons se différencient des composés neutres et basiques qui n'induisent qu'un épaissement de l'épiderme [2,105].

III.5. 3 Propriétés antiangiogéniques et anti-inflammatoires

Le goudron de houille, grâce à certains de ses composants, notamment le carbazole, aurait une activité antiangiogénique, c'est-à-dire qu'il inhiberait la formation de nouveaux vaisseaux. Le carbazole possède également des propriétés anti-inflammatoires. Cette action se matérialise à trois niveaux. Le carbazole inhibe la production du facteur inflammatoire IL-15. Il réduit également l'activité de l'oxyde nitrique-synthétase inductible (iNOS) laquelle est pro-inflammatoire et élevée au niveau des plaques psoriasiques. De plus, il inhibe le signal de transduction et d'activation de la transcription de stat 3 en amont de l'activité inflammatoire. Ces trois produits requièrent l'activation d'une enzyme GTPase pour une activité optimale. Le carbazole inhibe également cette enzyme. Le carbazole, anti-angiogénique et anti-inflammatoire est un élément majeur participant à l'activité du goudron de houille [3].

III.5.4 Action occlusive

Après application sur un épiderme lésé, les huiles contenues dans le goudron permettent une réparation plus rapide en conservant une certaine humidité à la peau. Cependant, ces huiles favorisent aussi une certaine macération au niveau de la peau, ce qui entraîne un risque de surinfection des follicules pileux [2, 41].

III.6 Indications thérapeutiques du goudron de houille

III.6.1 Les eczémas

Les eczémas sont des maladies inflammatoires superficielles de la peau. Bien qu'il existe plusieurs types d'eczéma, on retrouve les mêmes altérations morphologiques et histopathologiques dans chaque forme.

La poussée classique d'eczéma se déroule en quatre phases. On observe tout d'abord une phase érythémateuse. La plaque d'eczéma est rouge vif, oedématiée et congestive. Puis, vient la phase vésiculeuse avec l'apparition de minuscules vésicules remplies d'une sérosité claire éclatant spontanément ou par le fait du grattage occasionné par le prurit. Celui-ci apparaît précocement et reste un signe constant de l'eczéma. La troisième phase, la phase suintante est due à l'abondance des sérosités. Enfin, lors de la dernière phase, on observe la formation de croûtes plus ou moins épaisses recouvrant la plaque d'eczéma. Après desquamation, la peau redevient normale [32, 56].

III.6.1.1 L'eczéma constitutionnel ou dermatite atopique

La dermatite atopique est une éruption chronique très prurigineuse (une personne atopique ayant une prédisposition à déclencher des allergies). Les personnes atteintes de dermatite atopique présentent les quatre phases de l'eczéma avec, comme symptôme principal et prédominant, le prurit [56].

Le traitement a pour but de supprimer ou de diminuer les facteurs déclenchants, calmer le prurit et l'inflammation [56].

C'est pourquoi, de par ses actions anti-inflammatoires et antiprurigineuses, le goudron de houille est indiqué dans l'eczéma constitutionnel [56].

Les préparations à base de goudron de houille conviennent particulièrement aux eczémas du grand enfant et de l'adulte et peuvent être utilisées seules ou en association avec les dermocorticoïdes. Il est préférable d'assécher les lésions très suintantes avec des dermocorticoïdes avant de commencer un traitement par du goudron de houille. Lorsqu'il y a association des deux traitements, l'application des préparations contenant du coaltar se fait la nuit et celle des corticoïdes, le jour [22, 56, 64].

Chez le jeune enfant, le coaltar n'est pas le traitement de première intention. Il est utilisé lorsque l'enfant ne peut plus être traité par des dermocorticoïdes [22, 56].

Dans les traitements séquentiels, il est utilisé comme relais des corticoïdes sur de courtes périodes : 4 à 5 jours en général [56].

Un des signes de l'efficacité du goudron est la disparition du prurit [22].

La tolérance est plutôt bonne sur des lésions eczémateuses, non surinfectées, localisées sur le corps à l'exception du visage. En effet, la phototoxicité du coaltar limite son usage sur les parties découvertes [56, 64].

III.6.1.2 L'eczéma nummulaire

L'eczéma nummulaire se caractérise par des plaques d'eczéma dites en « pièces de monnaie » de 1 à 5cm de diamètre. Il s'agit d'une pathologie chronique qui se déclare aussi bien chez les personnes âgées que chez les enfants atteints de dermatite atopique. Ce type d'eczéma, particulièrement prurigineux, est semblé-t-il déclenché par un stress émotionnel [56].

Le goudron de houille est alors employé sous forme d'onguent, pouvant être appliqué sur des lésions même suintantes à condition qu'elles ne soient pas surinfectées. Les composés goudronnés, comme dans la dermatite atopique, peuvent s'utiliser seuls ou en association avec les dermocorticoïdes [56].

III.6.1.3 L'eczéma de contact

L'eczéma de contact, ou encore dermatite de contact allergique, est une réaction d'hypersensibilité retardée. Il est provoqué par des allergènes de contact chez des sujets ayant été préalablement sensibilisés. Il se différencie des autres eczémas par leur distribution et leur configuration. En effet, les éruptions apparaissent sur des zones exposées à l'allergène et présentent des caractéristiques typiques telles que des marges nettes, des angles aigus et des lignes droites [56].

Lorsque le facteur déclenchant a été supprimé mais que l'eczéma devient chronique, le goudron de houille peut être appliqué pur ou en pommade mais toujours en traitement adjuvant [56, 64].

III.6.2 Lichénification et névrodermite

La lichénification est une maladie chronique très prurigineuse entraînant un grattage important. L'origine du prurit reste mal définie. Ces lésions répétées de la peau ont pour conséquence une augmentation des cellules en mitose, une augmentation du temps de transit transépidermique et donc une hyperplasie de tous les composants de l'épiderme [56].

Il y a peu de temps encore, la lichénification que l'on appelle également dermatite chronique circonscrite et la névrodermite étaient traitées par des préparations grasses, puis par des vernis. Les lésions disparaissaient en trois à quatre semaines.

Aujourd'hui, d'autres traitements tels que les dermocorticoïdes ou même les injections intralésionnelles de corticoïdes, plus efficaces, sont utilisés [22, 56].

III.6.3 La dermite séborrhéique

La dermite séborrhéique est une maladie inflammatoire entraînant des éruptions érythémato-squameuses localisées principalement au niveau des zones riches en glandes sébacées telles que le cuir chevelu, le visage et le tronc. Cette pathologie est caractérisée par une croissance épidermique accélérée. Certaines cellules épidermiques n'ont pas le temps de compléter leur maturation et ont toujours leurs noyaux lorsqu'elles arrivent au niveau du *Stratum corneum*. Cette croissance accélérée des cellules entraîne une occlusion folliculaire avec par la suite pullulation d'une levure : *Pityrosporum ovale*. Cette levure est un hôte normal de la peau mais qui se multiplie beaucoup lors de dermite séborrhéique [56].

Les topiques utilisés pour le traitement doivent être faiblement concentrés en goudron. Ce sont principalement des onguents à 2% de coaltar, à appliquer sur le corps et/ou le cuir chevelu [56].

III.6.4 Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie proliférative épidermique se déclarant généralement vers l'âge de trente ans mais pouvant se développer à tout moment, dès la naissance.

La transmission se fait probablement sur un mode multigénique.

Le psoriasis associe des anomalies histologiques siégeant essentiellement au niveau de l'épiderme. Elles se caractérisent par une parakératose c'est-à-dire un épaissement de la couche cornée, avec persistance des noyaux des kératinocytes dans celle-ci, une augmentation de l'épaisseur des bourgeons interpapillaires (acanthose) et une augmentation des mitoses des kératinocytes. En effet, dans une plaque de psoriasis, le cycle de renouvellement des kératinocytes est de 3 à 4 jours à partir de la couche basale alors que le cycle normal est de 28 à 30 jours. Il existe donc un renouvellement accéléré des kératinocytes avec un turn over 10 fois supérieur à la normale et une persistance des mitoses au-delà de la couche basale. La fonction des kératinocytes est de produire de la kératine mais l'hyperprolifération des kératinocytes s'accompagne d'anomalies dans la fabrication de la kératine. Au niveau du derme papillaire, une dilatation des capillaires et un œdème peuvent être observés. Cela se manifeste cliniquement par une desquamation profuse de la peau (parakératose). La couleur rouge et l'épaisseur des plaques témoignent des anomalies du derme superficiel [8].

De plus, des anomalies de la sécrétion de lymphokines et un dysfonctionnement leucocytaire ont été décrits [8, 56, 75].

C'est sans doute aujourd'hui, l'indication majeure du goudron de houille [64, 67].

Peu utilisé en France, il reste néanmoins un élément thérapeutique efficace aux Etats-Unis et en Grande Bretagne, dans le traitement du psoriasis et notamment du psoriasis entraînant un prurit.

En effet, plusieurs études ont comparé l'efficacité du coaltar avec celles d'autres traitements du psoriasis. Ainsi, les traitements par le coaltar (solution à 1% ou 5% de goudron de houille) d'une part et le calcipotriol, d'autre part ont été étudiés. Il en résulte que le goudron de houille a une efficacité comparable à celle du calcipotriol. En ce qui concerne les taux de rechute, aucune différence significative n'a été rapportée. Cependant, l'utilisation du goudron n'est pas agréable pour les patients ce qui engendre des conséquences négatives sur l'observance [6, 23, 45, 56, 99].

Le goudron de houille peut être utilisé de deux façons différentes suivant l'atteinte cutanée.

Lorsque l'atteinte cutanée est modérée, le goudron de houille peut être employé seul ou en association avec des dermocorticoïdes comme pour l'eczéma. Si le goudron de houille est utilisé en monothérapie, des préparations à des concentrations de 1 à 5% de coaltar sont appliquées sur les plaques de psoriasis pendant la nuit. Si le coaltar est associé aux corticoïdes

topiques, le mode d'utilisation est le même mais en nuits alternées. On peut encore les employer alternativement ; les dermocorticoïdes le jour et les préparations à base de goudron de houille la nuit [56, 64].

Lorsque l'atteinte psoriasique est plus sévère ou étendue, on pourra utiliser la méthode de Goeckerman. Le milieu hospitalier est le plus adéquat pour ce traitement salissant et nécessitant de puissantes lampes UV. Les ultraviolets utilisés sont les UVB à dose infra-érythémateuse ou à la limite de l'apparition d'un érythème. Cette méthode décrite pour la première fois en 1925 est basée sur l'action photosensibilisante du goudron de houille. Le patient est enduit de pommade à base de goudron (1 à 5%) le soir précédent l'exposition aux ultraviolets. Le jour de l'exposition, l'excès de goudron est enlevé à l'aide d'une huile végétale ou minérale. Il est nécessaire de prendre un bain car, s'il reste une couche de goudron, les UV n'atteindront pas la peau. Puis, l'exposition aux ultraviolets est faite de façon progressive. En effet, la peau est exposée à des doses minimales d'UV pouvant provoquer une légère rougeur 12 heures plus tard. Pour une réponse efficace, un effet phototoxique modéré est probablement nécessaire. Après l'exposition aux UV, le patient doit se baigner et éliminer les squames à l'aide d'une brosse puis appliquer de nouveau la préparation à base de coaltar sur les sites atteints. Le rythme est de trois séances par semaine pendant quatre à six semaines. L'amélioration apparaît en général vers la troisième semaine [10, 11, 56, 105].

En ce qui concerne le psoriasis du cuir chevelu, le patient peut appliquer du goudron de houille sur les lésions. Cependant, il est difficile à appliquer. C'est pour cela que l'on utilise des solutions de coaltar ou des crèmes associant 3% d'acide salicylique, 3% d'acide sulfurique et 4% de distillat de goudron. De plus, cela permet une rémission de 3 à 13 mois selon les patients [62, 100].

Il y a quelques années, les patients pouvaient utiliser des shampooings à base de goudrons de houille pour traiter le psoriasis du cuir chevelu. Aujourd'hui, seules les préparations magistrales prescrites par un médecin sont autorisées [56].

Un traitement aux deux goudrons, associant goudron de houille et huile de cade, est parfois employé mais il reste confidentiel [56].

III.7 Effets indésirables et toxicité du goudron de houille

III.7.1 Caractères organoleptiques défavorables

Les deux caractères organoleptiques les plus gênants sont sa couleur et son odeur très désagréables et incommodes [31].

Par ailleurs, le goudron peut entraîner une pigmentation de la peau. Celle-ci est due à la formation d'un dépôt le plus souvent soluble dans la vaseline [22].

De plus, le goudron est salissant. Il tache les vêtements et le linge de maison. Ainsi, il est difficile à accepter en tant que traitement car il occasionne un inconfort psychologique ce qui peut entraîner une mauvaise observance [56].

III.7.2 Irritations cutanées

L'irritation est un terme général qui permet de désigner des symptômes allant du simple picotement à l'apparition de rougeurs plus ou moins intenses.

Les irritations cutanées sont, sous différentes formes, très fréquentes lorsque le goudron est appliqué trop précocément ou de façon inopportune.

Le patient peut parfois ressentir une sensation de brûlure lors de l'administration du produit. S'il n'apparaît pas d'autres signes d'irritation, le traitement sera poursuivi.

Si un eczéma vésiculeux, bulleux et oedémateux survient, l'arrêt des applications s'impose [56, 64].

III.7.3 Action comédogène

A cause de son effet occlusif, le goudron de houille est souvent responsable de folliculite, le plus souvent à staphylocoques. Cette situation est engendrée soit par les huiles du goudron elles-mêmes, soit par l'excipient gras de la formule [22, 64].

Les pommades sont donc plus comédogènes que les crèmes ou les gels [22, 64].

Le risque de folliculite augmente également avec la teneur en goudron. Ainsi, toute préparation contenant plus de 2% de goudron de houille a un potentiel comédogène très important [22].

La folliculite peut se compliquer parfois en lymphangite ou en impétigo. Il est, alors, nécessaire de suivre un traitement local par antibiothérapie, voire un traitement par voie générale après avoir arrêté les applications [22, 56].

III.7.4 Photosensibilisation

L'action photosensibilisante est surtout décrite pour le goudron de houille lorsque les régions, où l'application a eu lieu, sont exposées aux UVB [4, 41, 55].

Lors d'expositions aux UVA, les réactions dues au coaltar (érythème retardé ou réaction de brûlures) peuvent apparaître si l'application et le retrait de coaltar datent de moins de 30 heures. Il est intéressant de noter que les réactions de photosensibilisation peuvent être évitées par l'usage d'une crème solaire [26, 27].

III.7.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement

Il y a peu d'expérimentations et de données en ce qui concerne l'influence du coaltar sur les fonctions reproductrices et de développement chez l'animal ou chez l'homme. Cependant, le coaltar peut stimuler des activités à médiation oestrogénique *in vitro* ce qui rend possible une perturbation du système endocrinien [69].

III.7.6 Risque cancérigène

La capacité à initier une activité tumorale au niveau de la peau de souris a été étudiée. De même que pour la composition, la toxicité des produits pharmaceutiques était semblable à celle des produits de l'industrie du goudron de route [107].

III.7.6.1 Historique de la connaissance de ce risque

Sir Perceval, médecin anglais, fut le premier à observer, dès 1775, la grande fréquence des tumeurs du scrotum chez les ramoneurs de Londres. Ceux-ci sont, en effet, en contact prolongé avec la suie qui se dépose dans les plis de la peau.

Au début du XXème siècle, le goudron de houille était reconnu cancérigène pour l'homme. Des études chez l'animal ont permis de démontrer expérimentalement que le goudron de houille provoquait des altérations cellulaires et pouvait engendrer un processus cancérigène [108].

On s'est alors intéressé aux composés du goudron de houille pouvant déclencher la formation de tumeur. C'est ainsi que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) furent mis en cause. Le goudron contient du benzopyrène qui est un agent cancérigène prouvé. Plus précisément, le Benzo[3,4]Pyrène (BP) et le Benzo[1,2]Pyrène furent identifiés comme composés cancérigènes. En effet, chez l'animal, lorsque l'on applique du goudron ou du benzopyrène, l'expérience montre que les deux substances sont carcinogènes [21].

Au fur et à mesure des expériences, on découvrit que ces composés étaient métabolisés dans l'organisme, avec pour conséquence, la transformation de cellules, induisant une possible cancérisation. En effet, les métabolites ou « cancérogènes ultimes » réagissent avec l'ADN (formation d'adduits HAP-ADN) pour déclencher le processus de cancérisation [69, 85].

D'autres études ont comparé la toxicité du goudron de houille à usages industriel et pharmaceutique. Elle était étudiée par la capacité des produits à initier une activité tumorale au niveau de la peau de souris. De même que pour la composition, la toxicité des produits pharmaceutiques était semblable à celle des produits industriels [107].

III.7.6.2 Le processus de cancérogenèse

La cancérogenèse est un phénomène qui comporte différentes étapes. La première est ce qu'on appelle la phase d'initiation cancéreuse. Elle comporte le métabolisme des substances exogènes, la formation d'adduits et la réparation de l'ADN. En effet, pour se débarrasser des substances exogènes nuisibles à l'organisme, celui-ci les transforme pour les rendre plus

hydrosolubles et les éliminer ainsi facilement. Ces transformations appelées métabolisme se divisent en deux phases : la première est la phase d'oxydation ou phase d'activation qui conduit à la formation de métabolites intermédiaires électrophiles, la seconde est la phase de conjugaison permettant aux métabolites intermédiaires de se lier à des molécules de glutathion, de sulfate ou des groupements acétyle afin de rendre ces métabolites suffisamment hydrosolubles pour les éliminer de l'organisme (figure 18) [78].

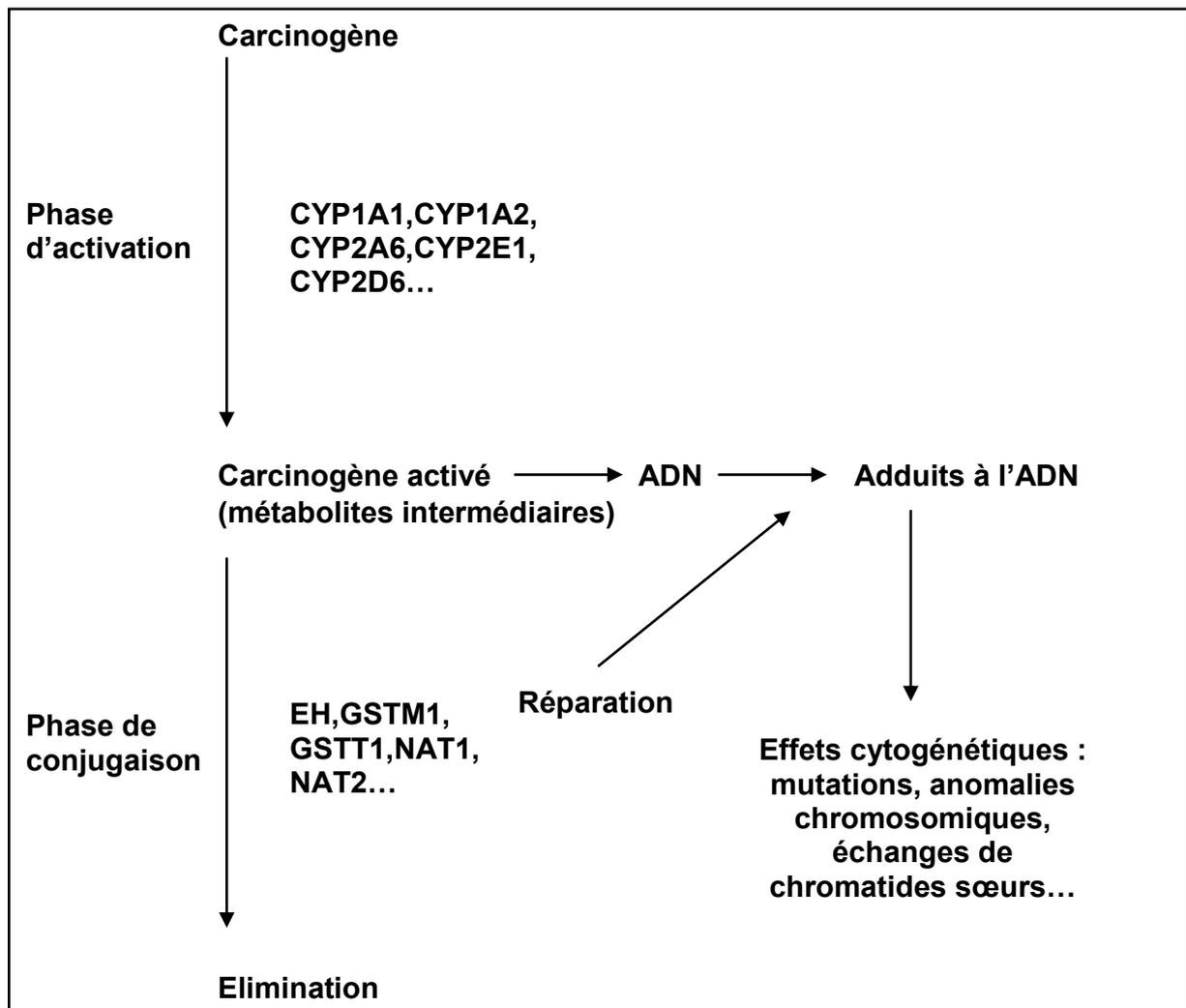


Figure 18 : Relation entre le métabolisme des substances exogènes et l'initiation cancéreuse [78]

III.7.6.3 Classification des hydrocarbures polycycliques aromatiques

Le goudron de houille présente un risque cancérigène de par la présence des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Selon la relation structure-activité, le potentiel carcinogène des molécules varie. Le CIRC (Centre International de Recherche contre le

Cancer), faisant partie de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), a réalisé un classement du potentiel carcinogène de molécules. Le groupe 1 regroupe les agents dont la carcinogénicité chez l'homme a été prouvée. Il existe deux sous-groupes au niveau du groupe 2. Le groupe 2A inclut les agents, probablement cancérigènes chez l'homme, pour lesquels les données expérimentales montrent un potentiel carcinogène chez l'animal et chez l'homme. La catégorie 2B regroupe les possibles carcinogènes chez l'homme. Des données expérimentales ont montré que ces agents étaient cancérigènes chez l'animal mais les données chez l'homme ne sont pas suffisantes. Les agents du groupe 3 n'ont pas de potentiel carcinogène établi. Les données chez l'homme ou l'animal sont absentes ou limitées en ce qui concerne la carcinogénicité. Enfin le groupe 4 inclut les agents pour lesquels il n'existe pas de données établissant un potentiel carcinogène [49].

Selon cette classification le benzo[a]pyrène fait partie du groupe 1. Le dibenzo[a, I]pyrène, le dibenzo[a,h]anthracène appartiennent au groupe 2A. Le benz[a]anthracène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[c]phénanthrène, entre autres, font partie du groupe 2B. Enfin, beaucoup de composés du goudron de houille entrent dans le groupe 3. Le coaltar contient donc de nombreux composés ayant un potentiel carcinogène avéré [49].

III.7.6.4 Métabolisation des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Pour déterminer cette classification, la métabolisation des hydrocarbures aromatiques polycyclique a été étudiée. En effet, lors de l'application du goudron de houille sur l'épiderme, les HAP vont être absorbés par la peau [78].

Ils sont métabolisés par la famille des cytochromes P450 en particulier par les cytochromes CYP1A1, CYP2E1, CYP3A au niveau des poumons, du foie et d'autres tissus. Les hydrocarbures polycycliques subissent alors une hydroxylation et forment des intermédiaires actifs. Ce sont les époxydes qui peuvent se lier à des macromolécules et ainsi provoquer des réactions toxiques. Ils peuvent également former des diols puis des diol-époxydes après une deuxième métabolisation par les cytochromes P450 (figure 19) [69, 70, 78, 88, 97].

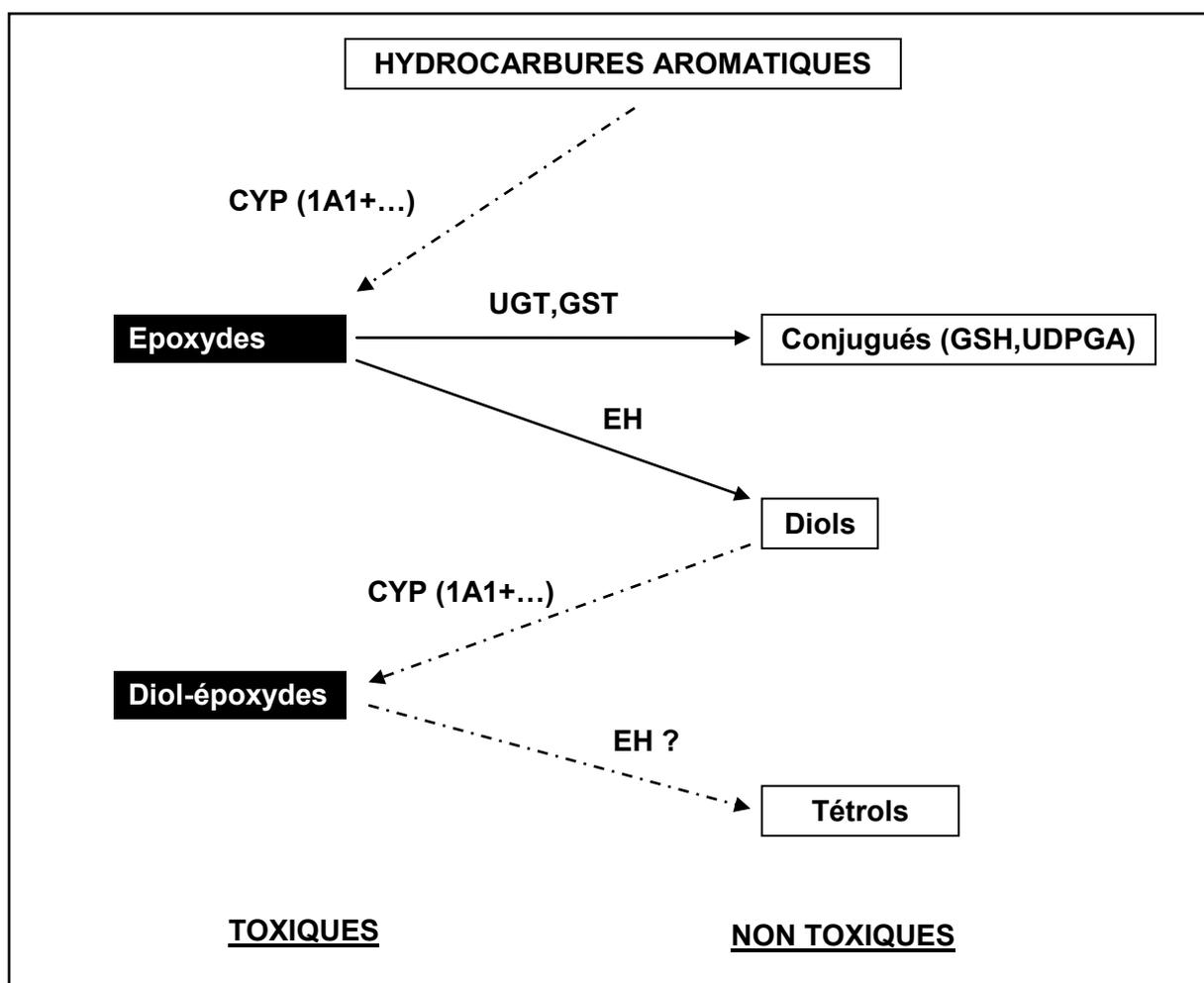


Figure 19 : Métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques [97]

Parmi les hydrocarbures polycycliques aromatiques, le benzo[c]phénanthrène est l'un des moins cancérigènes chez la souris alors que chez l'homme (il appartient au groupe 2B de la classification IARC), il possède une activité cancérigène certaine. On a pu montrer que chez la souris, notamment au niveau de son épiderme, le benzo[c]phénanthrène est métabolisé par le cytochrome P 450 1A1 alors que chez l'homme, cet hydrocarbure est transformé par le cytochrome P 450 1B1. On peut donc supposer que le cytochrome P 450 1B1 métabolise le benzo[c]phénanthrène en composé cancérigène alors que le cytochrome P450 1A1 mène à la formation de stéréoisomères moins cancérigènes [35].

D'autres études recherchent les rôles de certains membres de la famille des cytochromes P450 dans l'épiderme de la souris. Ainsi, il a été trouvé que le cytochrome P450 1A1 joue un rôle dans la métabolisation de différents hydrocarbures polycycliques tels que le benzo[a]pyrène, le dibenzo[a,h]anthracène, le benzo[g]chrysène, le benzo[c]phénanthrène. Les cytochromes P450 1A2 et P450 1B1 ont un rôle dans l'activation du dibenzo[a,I]pyrène.

Enfin le dimethylbenz[a]anthracène (DMBA) est transformé par le cytochrome P450 1A1 et P450 1B1. Ces études ont permis de remarquer que le cytochrome P450 1B1 métabolise le DMBA en syn-DMBA-diol époxyde alors le cytochrome P450 1A1 active le DMBA en anti-DMBA-diol époxyde [57].

Le benzopyrène et l'anthracène sont des inducteurs enzymatiques d'une enzyme participant également au processus cancérigène : c'est l'aryl hydrocarbure hydroxylase (A.H.H). L'activité de cette enzyme est très intense au niveau du cuir chevelu, zone où le goudron de houille est souvent appliqué. Il faudra donc faire attention au temps de pose du goudron de houille [50].

Les HAP peuvent être excrétés par voie biliaire, fécale ou urinaire. Ils se retrouvent également dans le lait maternel [69].

III.7.6.5 Effets carcinogènes des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, suite à leurs métabolisations, entraînent des effets mutagènes par liaison à l'ADN. Ces lésions qu'on appelle adduits, ont pour conséquence une mauvaise duplication de l'ADN et par conséquent une altération des cellules, altération pouvant être la cause de tumeurs [97].

Des études ont été menées afin de vérifier le potentiel carcinogène du goudron de houille pharmaceutique.

Des préparations à base de goudron de houille utilisées dans les protocoles de traitement du psoriasis ont été appliquées sur divers échantillons : des prélèvements cutanés de patients atteints de psoriasis, des échantillons de peau humaine maintenus en culture et traités par le goudron et la peau et les poumons de souris traitées par du goudron de houille suivant des protocoles réalisés en milieu médical afin de rechercher les altérations subies par l'ADN. Il a pu être constaté que pour chaque échantillon, il existait un niveau d'altération et que ces niveaux étaient les mêmes. Ces résultats prouvent donc la modification de l'ADN et par conséquent un risque cancérigène [94].

Une étude parue dans le Lancet, en 1994, montre que les shampooings à base de coaltar entraînent une augmentation de la sécrétion urinaire de métabolites d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. En effet, le 1-hydroxypyrene (1-OH-pyrène) est un métabolite d'hydrocarbures aromatiques polycycliques que l'on retrouve dans les urines. Il est considéré

comme le reflet des HAP absorbés par la peau. Son dosage dans les urines fut utilisé pour mesurer l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, d'individus réalisant des shampooings à base de goudron de houille.

L'excrétion urinaire du 1-hydroxypyrene a été analysée chez des volontaires ayant réalisé un seul shampooing à base de goudron de houille pendant deux jours. Après un seul shampooing, une augmentation de l'excrétion du 1-hydroxypyrene a eu lieu chez tous les participants. Un pic urinaire a été observé 24h après l'application du shampooing. Ce niveau de 1-hydroxypyrene dans les urines est équivalent à ceux enregistrés chez les travailleurs de fours à coke. Il était alors suggéré que l'utilisation répétée de shampooings contenant du coaltar entraînait une augmentation de la dose corporelle d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Cet article, en posant la question de la carcinogénicité des shampooings à base de goudron de houille, a entraîné l'application du principe de précaution et une interdiction, en Europe, des cosmétiques à base de goudron de houille [101, 102].

Cependant, un autre groupe de travail, l'année suivante, ayant repris l'étude, en a souligné les limites. Ainsi, le risque carcinogène potentiel de shampooings à base de coaltar serait spécifique et différent de celui dû à l'exposition des travailleurs des fours à coke. En effet, la somme des shampooings faits, la durée et l'étendue des applications, le nombre de ces applications par utilisation, la fréquence des applications, la quantité résiduelle laissée sur le cuir chevelu et le taux d'absorption du goudron de houille sont des facteurs pouvant modifier le risque carcinogène qui n'ont pas été étudiés. Aux Etats-Unis, le goudron de houille est répertorié par la FDA (Food and Drug Administration) dans la catégorie I (généralement considérée comme une catégorie de produits sans danger et efficace) pour une utilisation dans le traitement des pellicules, de la dermite séborrhéique et du psoriasis [44].

Depuis la parution de ces articles, d'autres expériences ont été menées afin de connaître plus précisément les risques dus à l'application de goudron de houille.

En 1997, des études menées sur des patients psoriasiques traités par du goudron de houille a montré d'une part, une augmentation de substances mutagènes dans les urines et d'autre part une augmentation des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes périphériques. Ceci montre que, pour ces patients, le risque cancérigène est augmenté [42, 77].

Une autre étude montre également une augmentation de l'excrétion du 1-hydroxypyrene dans les urines de patients traités par du goudron de houille. De plus, elle

montre que l'augmentation varie en fonction du temps d'application du coaltar sur la peau [103].

La méthode de Goeckerman est une méthode destinée au traitement des patients atteints de psoriasis. Elle utilise le goudron de houille et les UV, tous deux facteurs mutagènes, cancérigènes et immunotoxiques. Une expérimentation sur des patients traités par la méthode de Goeckerman a été réalisée. Trente prélèvements sanguins ont été effectués avant et après la thérapie. On a donc pu dénombrer le nombre d'aberrations chromosomiques et sélectionner les marqueurs immunologiques. Après la thérapie, le nombre d'anomalies génétiques était significativement augmenté. De plus une diminution des IgE, IgM, de l'alpha 2 macroglobuline, et de la beta 2 microglobuline fut observée. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la durée de l'exposition aux UV et les changements précédemment cités. Ces résultats confirment que la méthode de Goeckerman pourrait augmenter le risque cancérigène et moduler l'immunité des patients traités [95].

De plus, le risque carcinogène de la méthode de Goeckerman a été également évalué sur des enfants. Comme précédemment, le niveau de risque cancérigène était évalué par les aberrations chromosomiques des lymphocytes périphériques. Les résultats de cette étude suggèrent un possible risque cancérigène lié à cette thérapie [10].

La même étude a été menée sur des patients adultes avec une moyenne d'âge de 29 ans. Les résultats sont tout à fait comparables à ceux de la première étude [11].

Les effets mutagènes du goudron de houille sont donc vérifiés et contribuent à une augmentation du risque carcinogène.

III.7.6.6 Données sur les cas de cancérisation

Le risque carcinogène étant prouvé, les études sur la déclaration de cancers liés à l'utilisation du coaltar sont, elles, contradictoires.

En effet, des cas d'épithéliomas spinocellulaires ont été rapportés chez des patients ayant eu un traitement au goudron de houille très long, souvent prolongé par automédication. Ces épithéliomas sont apparus au niveau des plis et des régions génitales.

Aujourd'hui, l'application de coaltar au niveau des plis et des régions génitales est contre-indiquée [33, 78].

Par contre, une étude rétrospective menée en 1981, chez tous les malades atteints de psoriasis, suivis à la Mayo Clinic pendant 25 ans et traités par la méthode Goeckerman n'a pas retrouvé d'incidence plus élevée de cancers cutanés [83].

De même, S.K Jones retrouve les mêmes résultats après un travail mené sur 719 patients traités localement par du coaltar seul sur une période assez longue [54].

Les cancers cutanés ne sont pas les seuls cancers provoqués par les hydrocarbures aromatiques polycycliques. En effet, des tumeurs du parenchyme pulmonaire ainsi que des tumeurs de la vessie peuvent être la conséquence d'une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques [78, 97].

De plus, il a été constaté qu'il existait une relation linéaire entre la teneur en benzo[a]pyrène du goudron de houille et la proportion de tumeurs.

Cependant aucune donnée n'apporte de précisions sur la fréquence de ces cancers pulmonaires ou vésicaux [69].

Le temps d'exposition, la surface du corps exposée et la fréquence des applications sont vraisemblablement des facteurs déterminants en ce qui concerne l'apparition de cancers. Il sera donc recommandé de ne pas prolonger le traitement [105].

III.7 Législation du goudron de houille

Dès juillet 1997, l'Union européenne légifère sur le goudron de houille dans les cosmétiques. En effet, les données scientifiques montrent que le niveau d'hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) dans le goudron raffiné est du même ordre de grandeur que dans le goudron brut. De plus, elles indiquent que les HAP pénètrent dans la peau lorsque celle-ci est en contact avec le goudron de houille et que ces hydrocarbures entraînent notamment des cancers cutanés et par la suite généralisés. Le 14 juillet 1997, la Commission européenne indique aux états membres qu'à partir du 1^{er} juillet 1998, aucun fabricant, ni importateur ne pourra mettre sur le marché des cosmétiques contenant du goudron de houille [53].

En France, l'arrêté du 27 juillet 1998 interdit l'usage de goudrons de houille bruts et raffinés dans les produits cosmétiques.

Le 30 juillet 1998, un arrêté ministériel est publié indiquant le classement des médicaments (médecine humaine) contenant des goudrons de houille sur la liste I des substances vénéneuses.

Les médecins gardent donc le droit de prescrire des préparations magistrales à base de goudron de houille [52].

III.8 Formes d'utilisation du goudron de houille

Le goudron de houille a d'abord été utilisé à l'état pur en badigeonnage suivi de l'application de talc jusqu'à formation d'une croûte sèche. Ce traitement est difficile à faire correctement en dehors du milieu hospitalier. Il donne pourtant des résultats inespérés sur les lichénifications et dans les eczémas nummulaires lorsque les dermocorticoïdes sont devenus inopérants [64].

Le coaltar pur est employé sur des lichénifications résistantes aux dermocorticoïdes. Il faut un eczéma lichénifié sec et surtout très peu rouge, sans pustules. Le traitement n'est possible qu'en milieu hospitalier sauf si on peut se contenter d'une petite surface à traiter. Le coaltar est prescrit pur, neutre et lavé [64].

Le coaltar pur est appliqué au pinceau en couche suffisante pour cacher la peau et on saupoudre largement avec du talc jusqu'à former une couche parfaitement sèche et qui ne poisse plus. Cela aboutit donc à former sur place une sorte de pâte au goudron et il faut beaucoup de talc et bien attendre que la surface soit dure. Le coaltar est laissé en place 8 à 10 jours pendant lesquels on n'essaie pas de l'enlever mais au contraire on fera des petites retouches sur les endroits où il est tombé. Après ce délai, on le laisse s'éliminer tout seul ce qui prend quelques jours et on peut prendre le relais avec une pommade au goudron ou un dermocorticoïde. L'exposition solaire reste déconseillée pendant les 15 jours qui suivent le traitement [64].

Le goudron de houille reste beaucoup plus employé sous forme de pommades. En effet, il peut être véhiculé dans presque tous les corps gras ou leurs solvants organiques ; mais comme il s'agit d'un mélange, certains composants sont en solution dans l'excipient, d'autres ne sont qu'en suspension, ce qui peut modifier l'action attendue. Les pommades peuvent être préparées à partir de plusieurs excipients tels que Skinbase® pommade, Néribase® pommade, ou encore Diprobace® pommade. Certains excipients partiellement hydrophiles peuvent convenir également tels que les cold cream, les cérats, l'onguent la Roche Posay® ou Biobase®. Il faut rappeler que les excipients gras, renforcent l'effet occlusif naturel du goudron et augmentent le risque d'infection, en particulier sur les follicules pileux. La concentration en goudron la plus utilisée est généralement de 5% [64].

Dans les préparations magistrales, le meilleur solvant serait l'axonge, mais l'axonge du Codex est conservée par de l'acide benzoïque, ce qui la rend irritante. Un excipient contenant plusieurs sortes de corps gras et de surfactifs a plus de chances d'être efficace [64].

III.8.1 Spécialité pharmaceutique à base de goudron de houille

Il en existe une seule : PSOCORTENE. La composition de cette pommade est donnée dans le tableau VII.

Composants	Quantité (g)
Flumétasone pivalate	0,02
Acide salicylique	1
Goudron de houille	1,5

Tableau VII : Composition de la spécialité Psocortène [104]

C'est une spécialité indiquée dans le traitement du psoriasis et constituée d'un dermocorticoïde d'activité modérée associé à de l'acide salicylique et du goudron de houille [104].

III.8.2 Préparations magistrales

III.8.2.1 Pommades

Selon Desaux, lorsque le patient est traité par la méthode Goeckerman, il s'applique la pommade suivante [25] :

Coaltar brut	2 à 6 cc
Oxyde de zinc	30g
Vaseline	120g

Le lendemain, le patient nettoie le goudron à l'aide d'huile d'olive et doit laisser une fine couche sur les parties atteintes et exposées ensuite aux UV.

La durée d'irradiation augmente au fur et à mesure des séances. Le traitement dure environ deux à quatre semaines.

Même lorsque le patient n'est pas traité par la méthode Goeckerman, il peut appliquer des pommades à base de goudron de houille.

Goudron de houille	5g
Lanoline	25g
Vaseline	25g

C'est un traitement gras. Cette pommade peut être prescrite lors d'eczéma de contact chronique. Afin de réaliser la préparation, il est préférable de mélanger le goudron de houille avec la lanoline tout d'abord puis avec la vaseline [68].

D'autres pommades peuvent être réalisées [68].

Dithranol	0,50g
Coaltar	0,20g
Anthrabase	30g

De même, il existe des préparations à base de cold cream [19] :

Anthraline (2,5%)	1g
Coaltar (2,5%)	1g
Dermagor cold cream® (Laboratoire Gandhour)	40g

La pommade de Brocq est également connue. Elle associe acide salicylique, goudron de houille et coaltar [68].

Acide salicylique	1g
Savon noir	1g
Chrysarobine	5g
Goudron de houille	10g
Ichthyol	10g
Lanoline	20g
Vaseline	50g

III.8.2.2 Crèmes

D'autres préparations à base de goudron de houille vont traiter l'eczéma.

Lors d'un eczéma chronique lichénifié, on peut appliquer la crème suivante [68] :

Ichthyol	4g
Goudron de houille	2g
Goudron végétal	4g
Oxyde de zinc	10g
Ginomains	30g

Des onguents peuvent être appliqués :

Coaltar	5 à 10g
Oxyde de zinc	20g
Onguent Roche-Posay®	100g

Ces onguents sont des topiques réducteurs qui sont appliqués, en général, après assèchement des lésions [68].

Les goudrons peuvent être associés aux corticoïdes. Ainsi, plusieurs formules proposées par Charles Gruper, associent le goudron de houille (2 à 6%), l'acide salicylique (1 à 2%), un corticoïde de niveau 2 (30 à 60%) et de la vaseline [34].

III.8.2.3 Solutions alcooliques

Afin de limiter les inconvénients de l'emploi du goudron, notamment en ce qui concerne ses caractères organoleptiques la Pharmacopée américaine propose un extrait de coaltar obtenu par macération (« coaltar topical solution »). Il s'agit d'une solution alcoolique dont le résidu sec contient moins de 10% de goudron de départ. L'expérience clinique a très largement validé son activité [105].

IV/ Goudron de roche bitumeuse : l'ichthyolammonium ou ichthyol

L'ichthyol vient du mot grec « *ictus* » qui signifie poisson. En effet, l'ichthyol est une roche bitumineuse résultant de la décomposition de matières animales et notamment de corps de poissons. Cette roche est principalement retrouvée aux environs de Seefeld dans le Tyrol [31].

IV.1 Production de l'ichthyol

Ce schiste bitumeux, lorsqu'il subit une distillation sèche, donne une huile riche en composés soufrés (thiophène), azotés et également phosphorés.

Pour obtenir l'ichthyol, les produits de distillation de ces roches sont traités par de l'acide sulfurique concentré. Le mélange ainsi obtenu est ensuite neutralisé par de l'ammoniaque. Le produit final est composé d'un mélange de sulfo-ichthyolate et de sulfate d'ammonium commercialisé sous le nom d'ichthyolammonium ou plus simplement d'ichthyol [68].

Après neutralisation, il se présente sous la forme d'un goudron brun noir, très épais [68].

Si on compare l'ichthyol au coaltar, on peut voir que son pouvoir réducteur est plus faible.

IV.2 Composition de l'ichthyol

Peu d'études ont été réalisées pour connaître la composition de l'ichthyol.

A partir d'analyses élémentaires, une formule brute a été donnée à l'ichthyol : $C_{28}H_{36}S(SO_3NH_4)$ [31].

Cependant ce goudron n'est pas un produit simple que l'on peut résumer par une formule. Il contient plusieurs types de composés et est caractérisé par la présence de soufre. En effet, il contient près de 10% de soufre sous la forme de sulfate, de sulfonate et de combinaison organique dérivant du thiophène [68, 58].

Les composés de l'ichthyol ont été identifiés par plusieurs méthodes dont la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/MS) (figure 20). L'analyse de l'ichthyol a permis d'identifier une vingtaine de séries homologues de substances aromatiques comprenant au total 126 composés (tableau VIII). Parmi ces 126 composés, beaucoup sont des isomères de position. Cette analyse a permis de révéler la présence d'acides gras libres [58].

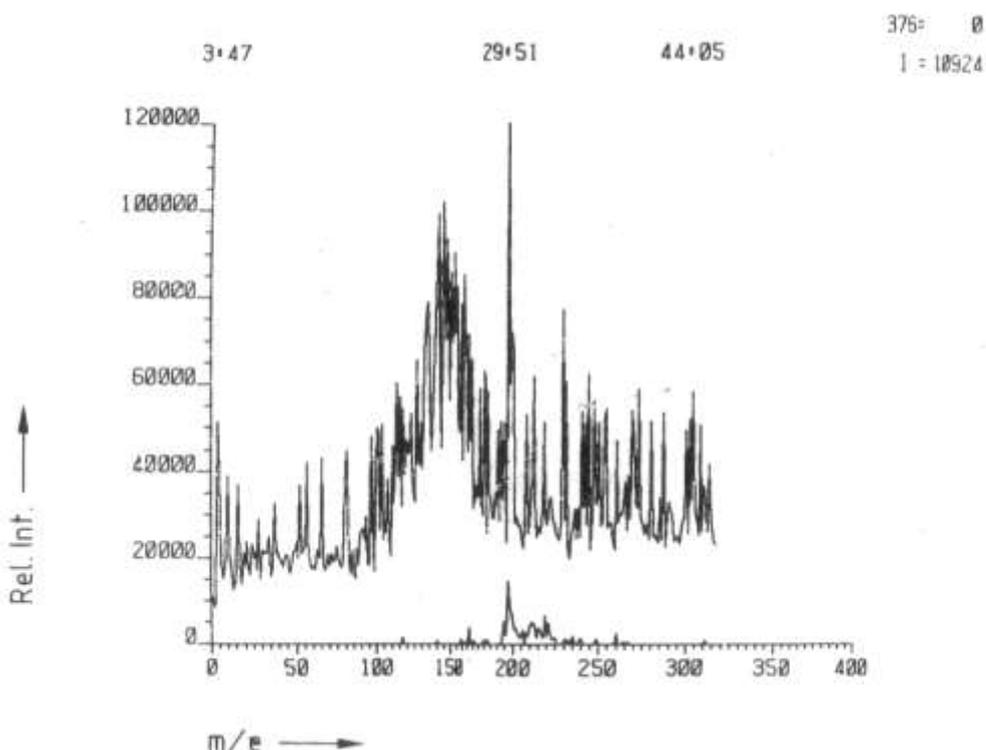


Figure 20 : Chromatogramme d'un extrait d'ichthyol après traitement par le sulfonylfluorure [58]

Dénomination	Structure de base	Masse moléculaire
--------------	-------------------	-------------------

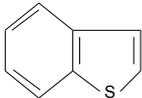
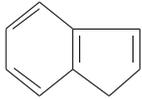
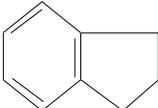
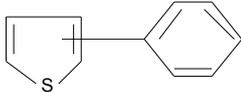
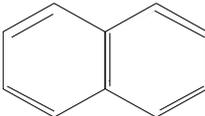
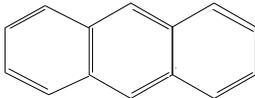
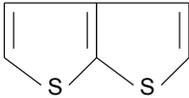
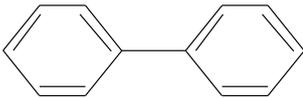
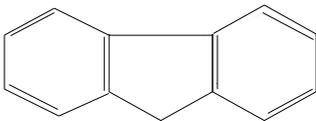
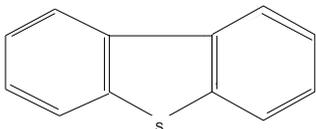
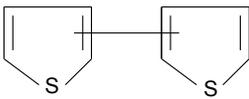
Alkyl-benzène		174-326
Alkyl-thiophène		194-332
Alkyl-thionaphtalène		216-396
Alkyl-indène		212-226
Indane		200
Alkyl-phenylthiophène		270-366
Alkyl-naphtalène		210-376
Alkyl-anthracène		260-384
Alkyl-thiophène		250-388
Alkyl-biphenyl		250-360
Alkyl-fluorène		248-372
Alkyl-dibenzothiophène		266-418
Alkyl-dithionyl		276-386

Tableau VIII : Principaux composés aromatiques présents dans l'ichthyol [58]

IV.3 Caractères et identification de l'ichthyol

IV.3.1 Identification

Dans certaines publications, il est précisé qu'il existe deux formes d'ichthyol : une forme dite « claire » et une forme dite « foncée » parfois appelée ichtammol. Les deux formes sont utilisées en dermatologie et ont les mêmes indications [15,16].

Or la Pharmacopée européenne ne mentionne qu'une seule forme d'ichthyol. On ne décrira donc que l'ichthyol inscrit à la Pharmacopée.

C'est un liquide dense, de couleur brune à noire, d'odeur forte, empyreumatique et caractéristique [31, 79].

Il est miscible à l'eau et au glycérol. Par contre, sa solubilité est faible dans l'alcool, l'éther, les huiles grasses et la paraffine liquide. Lorsqu'il est mis en contact avec de la lanoline ou de la vaseline, il forme des mélanges homogènes [79].

L'ichthyol est identifié par différentes réactions. La première est l'obtention d'un précipité résineux lorsque l'on ajoute une solution d'acide chlorhydrique. Ce précipité est caractérisé par sa solubilité dans l'éther. La deuxième réaction caractéristique identifie les sels d'ammonium et des sels de bases volatiles contenus dans l'ichthyol. Enfin la troisième manipulation donne la réaction des sulfates caractéristique de l'ichthyol [79].

La densité de l'ichthyol est comprise entre 1,040 et 1,085 [79].

Le taux des cendres sulfuriques ne doit pas être supérieur à 0,3%.

Pour déterminer l'acidité ou l'alcalinité de l'ichthyol, on ajoute un peu de solution de rouge de méthyle au filtrat limpide obtenu dans le dosage de l'ammoniaque total. Le virage de l'indicateur ne doit pas nécessiter plus de 0,2mL d'acide chlorhydrique de concentration 0,02M si le filtrat est basique ou 0,2mL d'hydroxyde de sodium à 0,02M si le filtrat est acide [79].

IV.3.2 Dosages

Pour que l'ichthyol corresponde aux critères définis à la Pharmacopée, différents dosages doivent être exécutés :

- dosage des matières sèches ;
- dosage de l'ammoniaque ;
- dosage du soufre.

Le taux de matières sèches doit être compris entre 50% *m/m* et 56% *m/m*. Après une dessiccation à l'étuve (100-105°C), des pesées sont réalisées. Elles ne doivent pas différer de 2 mg, la deuxième étant effectuée après une nouvelle dessiccation d'une heure [79].

De même, l'ichthyol doit contenir un pourcentage d'ammoniaque totale compris entre 4,5% *m/m* et 7,0% *m/m*. Afin de trouver ce pourcentage, on réalise une solution d'ichthyol dans de l'eau chaude (2,50g d'ichthyol pour 25mL d'eau). Une solution de chlorure de sodium est ajoutée. Le mélange est filtré. On ajoute alors une solution de formaldéhyde neutralisée au filtrat en présence de phénolphthaléine. Enfin, le titrage est effectué par de l'hydroxyde de sodium 0,1M jusqu'à ce qu'une faible coloration rose apparaisse [79].

L'ichthyol doit contenir au minimum 10,5% *m/m* de soufre organique combiné et 20% du soufre total sous forme de sulfates. Afin de trouver ces pourcentages, l'ichthyol doit subir toute une série de manipulations, aboutissant dans un premier temps à un résidu à partir duquel on obtient la teneur en soufre total, puis à un résidu à partir duquel on détermine la teneur en soufre sous forme de sulfates. Afin de calculer le pourcentage de soufre organique combiné, il faut partir du pourcentage de soufre total duquel on retranche le pourcentage de soufre sous forme de sulfates [79].

IV.4 Propriétés pharmacologiques de l'ichthyol

L'ichthyol est surtout utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires mais il est aussi employé en tant que kératoplastique, antibactérien, antifongique et pour ses propriétés vasoactives.

IV.4.1 Propriétés anti-inflammatoires

L'inflammation est une réponse physiologique non spécifique de défense ou d'adaptation de l'organisme à une agression tissulaire endogène (cristaux, complexes immuns, auto-anticorps...) ou exogène (agents chimiques, agents physiques, micro-organismes tels que virus, bactéries ou parasites). Elle se caractérise par une réaction locale comportant douleur, chaleur et œdème et une réaction générale associant fièvre et hyperleucocytose (polynucléaires neutrophiles migrant vers le site inflammatoire). Lors d'une réaction inflammatoire, de nombreux médiateurs de l'inflammation sont libérés dans le but de contrer les agents responsables de l'inflammation. Ainsi, sont présents l'histamine, la sérotonine, des kinines et notamment la bradykinine, des prostaglandines, des leucotriènes (LTB₄), des cytokines (IL₁, IL₆, IL₈ et TNF_α), des radicaux libres, des médiateurs provenant du système du complément et des facteurs de la coagulation [71].

L'ichthyol, substance connue pour son activité anti-inflammatoire, doit jouer un rôle sur ces médiateurs de l'inflammation. Cependant, peu d'études ont été réalisées pour connaître le rôle précis de l'ichthyol lors de la cascade inflammatoire [43].

Lors d'une réaction inflammatoire, les agents de chimiotactisme comme le C5a (composé appartenant au système du complément) ou le LTB₄ provoquent l'accumulation de granulocytes dans les zones inflammatoires afin de phagocyter les agents responsables de l'inflammation. L'ichthyol a montré qu'il pouvait inhiber la migration des granulocytes vers les facteurs de chimiotactisme. De plus, certaines fonctions des polynucléaires neutrophiles telles que la dégranulation (libérant des enzymes) et la production de radicaux libres sont inhibées par l'ichthyol. Par ces deux mécanismes, l'ichthyol montre son activité anti-inflammatoire [59].

Une autre étude a comparé trois fractions de l'ichthyol (un sel de sodium d'ichthyol sous forme de poudre, une solution aqueuse d'ichthyol et une solution aqueuse de sel d'ammonium et d'ichthyol), sur la formation de produits oxydants et la mobilisation du calcium intracellulaire de macrophages de cochon d'Inde. Deux des trois produits inhibaient (d'une manière dose-dépendante) les leucotriènes B₄ qui, en plus de provoquer une accumulation de granulocytes au niveau de la zone inflammatoire, stimulent la production de peroxyde d'hydrogène. Ceci induit une diminution de la migration des granulocytes vers la zone inflammatoire, et une diminution de la formation de produits oxydants [86].

Une étude a montré que l'ichthyol était capable d'inhiber l'activité de la 5-lipoxygénase au niveau des polynucléaires neutrophiles. Cette inhibition est dose-dépendante et se produit à des concentrations non cytotoxiques. La diminution de l'activité de la 5-lipoxygénase entraîne une inhibition des enzymes permettant la synthèse des acides gras tels que l'acide hydroxyeicosatétraénoïque (5-HETE). Or le 5-HETE, comme le LTB₄, provoque la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires. Cliniquement, ceci se manifeste par une réduction de la réaction inflammatoire cutanée chez des souris à qui on avait administré au préalable et par voie topique de l'huile de croton. L'action anti-inflammatoire de l'ichthyol paraît prédominante au niveau cutané [28, 64, 92].

Au niveau de l'épiderme, les cellules de Langerhans sont rapidement activées lors d'une réaction inflammatoire. Or l'ichthyol est capable d'inhiber les ATPases de ces cellules. Ceci engendre une diminution de l'activité de cellules de Langerhans et par conséquent une diminution de l'inflammation. Cette propriété de l'ichthyol pourrait être un élément important dans le traitement des réactions d'hypersensibilité cutanée lors du contact avec des allergènes [29].

L'ichthyol est également utilisé en tant qu'anti-inflammatoire lors de thérapie utilisant les UVB. C'est une variante de la thérapie de Goeckerman. L'ichthyol était employé à des concentrations de 2 et 4%. Ceci explique son utilisation dans l'eczéma atopique [106].

Ceci démontre que l'ichthyol est capable de moduler la réponse inflammatoire grâce à l'inhibition de certaines fonctions cellulaires.

IV.4.2 Propriétés anti-fongiques

Les propriétés anti-fongiques de l'ichthyol sont connues. En effet, il a été montré que, selon la température de distillation du schiste, l'activité anti-fongique de l'ichthyol est plus ou moins intense. Ainsi, le schiste raffiné entre 150 et 210°C a une activité fongicide (vis-à-vis des levures, dermatophytes et autres hyphomycètes) pour des concentrations comprises entre 0,2 et 16,8%. Avec des concentrations inhibitrices inférieures (de l'ordre de 0,1% à 5,9% selon l'espèce fongique), les fractions distillées entre 85 et 150°C montrent une activité anti-fongique plus importante vis-à-vis de tous les champignons testés [63].

Il reste à découvrir les substances qui, dans l'ichthyol, sont responsables de ces propriétés [63].

IV.4.3 Propriétés antibactériennes

L'ichthyol est considéré, par l'expérience clinique, comme un agent antibactérien mais peu d'études démontrent de façon formelle cette activité [76].

IV.4.4 Propriétés kératoplastiques

Là encore cette propriété est décrite par l'expérience clinique mais très peu d'études ont été réalisées pour comprendre les mécanismes mis en jeu et les substances responsables [41].

IV.5 Indications de l'ichthyol

L'ichthyol est utilisé dans le cadre de dermatoses à caractère inflammatoire, dans le traitement de maladies à caractère rhumatismal, plus rarement dans le cadre de blessures par objet contondant, mais il est surtout employé en tant qu'agent anti-inflammatoire et antifongique dans les shampooings antipelliculaires.

IV.5.1 Dermatoses à composante inflammatoire

IV.5.1.1 Les eczémas

Lorsque le goudron de houille n'est pas bien toléré et en relais des dermocorticoïdes, les préparations ichthyolées peuvent permettre de réduire le caractère inflammatoire des eczémas chroniques et du psoriasis.

En ce qui concerne l'eczéma, une étude a comparé l'effet anti-inflammatoire de l'ichthyol utilisé à des concentrations de 2 et 4% et celui de l'hydrocortisone à 0,5%, lors de processus inflammatoires impliquant les UVB.

Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre l'ichthyol à 4% et l'hydrocortisone à 0,5%.

On peut en conclure que l'ichthyol à 4% a un effet anti-inflammatoire ce qui explique son utilisation dans le traitement de l'eczéma atopique [106].

C'est pourquoi les préparations suivantes sont indiquées dans le traitement de l'eczéma dyshydrosique [19] :

Alcool camphré	25g
Ichthyol	6g
Glycérine	6g
Dermagor eaux florales®	100g

Ichthyol	1,80g
Camphre	0,60g
Oxyde de zinc	3,50g
Ginomains	30g

Certains auteurs utilisent l'ichthyol lors d'eczéma de contact chronique. Un mélange d'ichthyol (15%) et d'hydrocérine (95%) est alors prescrit [19].

IV.5.1.2 Le psoriasis

Une spécialité à base d'ichthyol est indiquée dans le traitement du psoriasis. Il s'agit de la pommade ANAXERYL® dont la composition est donnée dans le tableau IX.

Constituants	Quantité (g)
Dithranol	0,35
Ichthyolammonium	0,85
Acide salicylique	0,30
Résorcinol	0,20
Baume du pérou	1
Lanoline	qsp 100

Tableau IX : Composition de la pommade ANAXERYL [104]

Cette pommade, non listée, présentée en tube de 38,5g, n'est pas remboursée par les organismes d'assurance maladie en raison d'un service médical rendu insuffisant [47, 104].

ANAXERYL, constituée de corps réducteurs, est indiquée dans le traitement des lésions sèches et épaissies de la peau chez l'adulte souffrant de psoriasis. La posologie est d'une application par jour pendant un mois. La pommade ne doit pas être utilisée sur des lésions suintantes, sur les muqueuses, sur les régions cutanées humides ou fragiles (visages, cuir chevelu, parties génitales). Elle est également contre-indiquée en cas d'allergie à l'un des constituants notamment le baume du pérou [30, 98].

On utilise également des préparations magistrales à base d'ichthyol telle que la pommade suivante [68]:

Pommade Nérison®	30g
Néribase gras®	30g
Acide salicylique	3,5g
Ichthyol	3,5g

De même, il existe une pommade mélangeant ichthyol et goudron de cade. Celle-ci figure également au Codex 1949 [18] :

Ichthyol	2g
Goudron de cade	2g
Oxyde de zinc	10g
Lanoline	20g
Vaseline blanche qsp	100g

L'ichthyol, également employé sous forme d'eau ichthyolée, est indiqué dans le traitement du psoriasis du visage et également de la rosacée.

IV.5.1.3 Protection des peaux irritées

Les autres spécialités contenant de l'ichthyol sont employées dans la protection des peaux irritées.

INOTYOL (tableau X) et OXYTHYOL (tableau XI) sont des pommades contenant de l'ichthyol à des concentrations différentes.

Constituants	Quantité (g)
Oxyde de zinc	14,763
Ichthyolammonium	1,474
Extrait d'hamamélis	0,984
Dioxyde de titane	5,905
Benjoin officinal	0,100
Lanoline	qsp 100

Tableau X : Composition de la pommade INOTYOL [104]

Constituants	Quantité (g)
Ichthyolammonium	2
Oxyde de zinc	25
Excipients : Vaseline Lanoline Amidon de maïs	qsp 100

Tableau XI : Composition de la pommade OXYTHYOL [104]

Ces deux spécialités sont indiquées dans le traitement d'appoint des dermatites irritatives notamment lors d'eczéma atopique ou de psoriasis. Les pommades sont à appliquer en couches épaisses et largement sur les lésions 2 à 3 fois par jour. Il est cependant contre-indiqué de les employer sur des dermatoses infectées ou suintantes et en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. En ce qui concerne l'INOTYOL, il est également contre-indiqué chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou non en raison de la présence de benjoin officinal (présence de dérivés terpéniques) [104].

Ces deux pommades ne sont pas remboursées par les organismes d'assurance maladie en raison d'un service médical rendu insuffisant [47].

En plus des spécialités existantes, des préparations magistrales peuvent être réalisées pour soulager et protéger les peaux irritées. Ainsi, les préparations suivantes sont indiquées en cas d'irritation dermique chez les patients souffrant d'eczéma ou de psoriasis [68].

Ichthyol	4g
Oxyde de zinc	8g
Talc	8g
Lanoline	12g
Vaseline	12g
Ichthyol	5g
Talc	40g
Stéarate de magnésie et vaseline	5g

Au CODEX de 1949, figure la formule suivante [18] :

Ichthyol	8g
Eau distillée	8g
Oxyde de zinc	25g
Lanoline	25g
Vaseline qsp	100g

IV.5.2 Etats squameux du cuir chevelu et du corps

L'indication majeure de l'ichthyol est l'état pelliculaire du cuir chevelu. L'ichthyol, grâce à son effet anti-fongique sur *Malassezia furfur*, ses propriétés anti-inflammatoires et kératoplastiques, est inclus dans de nombreux cosmétiques permettant de diminuer les états squameux du cuir chevelu et du corps. L'ichthyol est donc l'un des composants de shampooings antipelliculaires [63].

La plupart des shampooings antipelliculaires s'utilisent de la même façon. Ils doivent être appliqués sur le cuir chevelu mouillé et il faut laisser agir deux à cinq minutes. Il est conseillé de renouveler les applications deux fois par semaine en traitement d'attaque pendant un mois puis une fois par semaine, les semaines suivantes. Ces shampooings sont à alterner avec un shampooing doux.

Ces shampooings ne doivent pas être utilisés chez des enfants [1, 104].

On peut classer les shampooings antipelliculaires selon leurs constituants. Ainsi, un certain nombre de shampooings antipelliculaires contiennent de l'ichthyol et de l'acide salicylique (tableau XII). L'ichthyol est employé pour ses propriétés antifongiques,

kératorégulatrices et anti-inflammatoires. L'acide salicylique est utilisé pour ses propriétés kératolytiques.

Noms	Constituants actifs	Pourcentages	Indications	Remarques
Ultrex	Piroctone olamine Ichthyol Acide salicylique	0,75% 0,5% 0,1%	Traitement des pellicules grasses	La piroctone olamine a des propriétés antifongiques
Charlieu	Acide salicylique Ichthyol Résorcinol	1,75% 0,5% 0,5%	Traitement des pellicules grasses récidivantes	
Node DS et Node DS +	Acide salicylique Ichthyol Huile essentielle de cade Extrait d'algue Laminaire jaune Piroctone olamine		Etats pelliculaires sévères et récidivants	
Phyteol	Acide salicylique Ichthyol Extrait de poivre rouge Décoction de feuilles de saule blanc Extrait de Fénugrec Extrait de shiitaké		Cuirs chevelus présentant des pellicules grasses	Phytéol force 1 est employé en traitement d'attaque et phytéol force 2, en traitement d'entretien
Proviectol provegol	Urée Acide salicylique Ichthyol	10% 1,5% 1%	Etats pelliculaires sévères	Présence d'allantoïne
Xerial P	Urée Acide salicylique Ichthyol	10% 1,5% 1%	Cuirs chevelus secs présentant des squames en plaques	Contient de l'allantoïne et de l'huile d'avocat
T Gel total	Ichthyol Acide salicylique		Etats pelliculaires persistants et états squameux sévères accompagnés de démangeaisons	Contient du raisin de l'orégon et de l'élubiol
Kertyol	Kertyol : Distillat d'ichthyol et crotamiton Acide salicylique	2% 1,5% 1% 2%	Hygiène des cuirs chevelus gras présentant des pellicules grasses	Contient de la piroctone olamine et un extrait de <i>Serenoa repens</i>
Kertyol S	Kertyol Acide salicylique Acide glycolique	2% 1% 2%	Etats pelliculaires importants et desquamation du cuir chevelu en plaques	

Tableau XII : Shampoings ayant comme composés principaux l'ichthyol et l'acide salicylique [1, 9, 74, 77, 80, 81, 96]

D'autres shampooings associent l'ichthyol à des substances telles que le climbazole ou le disulfure de sélénium pour renforcer leur action antifongique.

Le shampooing SEBOSQUAM® est un shampooing dermatologique kératoréducteur présenté comme traitant les cuirs chevelus gras et squameux associant pellicules grasses, irritation, démangeaisons et rougeurs. Sa composition est présentée dans le tableau XIII [1, 37].

	Pourcentages
Climbazole	1%
Ichthyol sodium	1%
Huile essentielle de cade	
Parfum	
Excipients et conservateurs	

Tableau XIII : Composition du shampooing SEBOSQUAM® [1, 37]

Le shampooing SELEGEL®, est indiqué dans le traitement des états squameux (pellicules sèches) récidivants. L'ichthyol, grâce à ses propriétés anti-inflammatoire et anti-prurigineuse, calme les démangeaisons et rougeurs. Il associe plusieurs composés (tableau XIV) [1, 81].

	Pourcentages
Disulfure de sélénium micronisé	1%
Ichthyol	1%
Excipients et parfum	

Tableau XIV : Composition du shampooing SELEGEL® [1, 81]

En plus des shampooings antipelliculaires, il existe des crèmes, à base d'ichthyol, pour le corps et le cuir chevelu.

La crème I-SOFT® est un soin régulateur des états squameux du corps et du cuir chevelu. Elle possède une action apaisante et une action kératorégulatrice qui permet de

réduire et de normaliser les états squameux. Cette crème se présente sous la forme d'une émulsion eau dans huile (E/H) et se compose d'ichthyol, de lactate d'ammonium et d'excipients. Cette émulsion est indiquée dans les états squameux de la peau et du cuir chevelu et peut être employée chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à raison d'une application par jour [1, 104].

La crème KERTYOL-S® contient, outre l'association ichthyol (1%) – crotamiton (1%), de l'acide glycolique (3%), du kéluamid et de la glycérine (10%). Elle est indiquée dans les états squameux localisés au niveau du corps (coudes, genoux), mais également au niveau du cuir chevelu. Elle permet de soulager les démangeaisons et les irritations. Si l'application se fait sur le corps, elle sera réalisée sur les plaques squameuses, une à deux fois par jour d'une durée de vingt minutes pendant quinze jours à un mois. Si la crème est appliquée sur le cuir chevelu, la pose se fera, raie par raie, le soir sur les plaques squameuses. Le produit agira toute la nuit et sera éliminé le matin à l'aide d'un shampooing [1, 81].

SEBOSQUAM® crème est une crème à action kératorégulatrice. Elle est indiquée dans le traitement des peaux irritées présentant des rougeurs et démangeaisons. Elle s'utilise sur le corps et le visage. Elle se présente sous forme d'une émulsion huile dans eau (H/E). Elle est composée d'ichthyol (0,5%), de climbazole (0,5%) et d'huile essentielle de cade. On peut noter la présence de conservateurs tels que des parabens et du phénoxyéthanol. Il est conseillé d'appliquer la crème sur les lésions une à deux fois par jour [1, 37].

Le masque crème SQUAPHANE® peut être employé sur le corps et le cuir chevelu. Il est indiqué dans les états squameux sévères en plaques, dans les états pelliculaires du cuir chevelu et dans les dermites séborrhéiques. Ce masque possède des actions anti-fongiques et kératolytiques du fait de la présence du climbazole (0,2%), du nitrate de miconazole (0,13%), de l'acide salicylique (3%), de l'huile essentielle de cade (0,5%) et de l'ichthyol (2%). Le masque est à utiliser en période de crise à raison de deux à trois applications par semaine durant un mois. Au niveau du cuir chevelu, l'application se fera raie par raie et le masque sera appliqué environ 15 minutes avant de le rincer [1, 104].

Le baume capillaire XERIAL-P®, enfin, est un baume kératoréducteur indiqué dans les états cutanés secs et squameux. Il peut être utilisé sur le corps comme sur le cuir chevelu. Son composant majoritaire est un complexe kératorégulateur constitué d'urée (30%), d'acide lactique et de glycérine (5%). Les autres constituants sont l'ichthyol (1%), l'acide salicylique (3%), de l'allantoïne et du beurre de karité. Il est conseillé de l'utiliser deux fois par jour en

massant légèrement les zones à traiter. Sur le cuir chevelu, il doit être appliqué raie par raie et laissé posé quinze minutes avant de le rincer [1, 96].

IV.5.3 Ichthyol et acné

Selon une étude réalisée en 1998, l'ichthyol en association avec le chloramphénicol serait efficace dans le traitement de l'acné.

Cette étude est une étude multicentrique, menée en double aveugle, incluant 91 patients souffrant d'acné sur lesquels a été testé l'association de 1% de chloramphénicol et 0,5% d'ichthyol.

L'association des deux a une efficacité plus importante que le chloramphénicol utilisé en monothérapie.

Aucun effet indésirable n'a été mentionné.

L'association d'ichthyol - chloramphénicol pourrait donc être une possibilité de traitement local de l'acné très bien toléré [40].

IV.5.4 Ichthyol et otites

En O.R.L un mélange d'ichthyol et de glycérol peut être utilisé dans le traitement des otites [19] :

Ichthyol	5g
Glycérine	10g
Eau purifié q.s.p.	100g

Des études ont montré que l'ichthyol et le mélange ichthyol-glycérol sont efficaces sur des bactéries retrouvées lors d'otites (*Staphilococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) [76].

Le bénéfice thérapeutique du mélange est dû d'une part, à l'action antibactérienne (contre les bactéries GRAM positifs) et anti-inflammatoire de l'ichthyol, et d'autre part, à l'action hydratante du glycérol [76].

IV.5.5 Ichthyol et ulcères de jambes

Selon une récente étude, l'ichthyol serait efficace dans le traitement des ulcères de jambes.

La lésion était recouverte par de simples compresses non adhérentes. Ces thérapies étaient suivies d'une contention de la jambe, réalisée par de petits bandages élastiques. Le topique fût appliqué chaque jour pendant 20 semaines.

A la fin de l'étude, l'étendue de l'ulcère fût mesurée ainsi que le succès du traitement estimé par les médecins et les patients.

Les résultats ont montré que la réduction de l'étendue de l'ulcère était significativement plus grande après application du topique à base d'ichthyol et cela dès la sixième semaine. De plus la tolérance de l'ichthyol est très bonne. Par conséquent, ce traitement a été jugé très bon à la fois par les patients et par les médecins [6].

IV.5.6 Ichthyol et gynécologie

En gynécologie, l'ichthyol est utilisé sous forme d'ovules glycélinés à 5 et 10% ou de tampons également glycélinés. Cela permet de décongestionner l'utérus et ses annexes. L'ichthyol est parfois employé, en plus d'autres médicaments, dans le traitement de l'inflammation chronique des annexes de l'utérus. Il est administré en complément d'une thérapie incluant des antibiotiques, des corticoïdes, du chlorure de chlorméthine et des préparations à base de citron et de magnésium. Le rôle de l'ichthyol dans le traitement de l'inflammation chronique de l'utérus reste à déterminer [66].

IV.5.7 Autres indications

L'ichthyol pur a été utilisé dans la collection des abcès et des anthrax [2].

L'ichthyol sous forme de poudre a parfois été prescrit contre la tuberculose, les névralgies, la goutte, le diabète et les douleurs rhumatismales. Aujourd'hui d'autres traitements plus efficaces sont employés dans ces pathologies et l'ichthyol n'est plus utilisé dans ces indications [2].

On peut tout de même noter plusieurs formules de poudres telle que la poudre à l'ichthyol [68] :

Ichthyol	5g
Kaolin	30g

et la poudre sulfo-ichthyolée de Unna [68] :

Soufre précipité		
	ââ	1g
Ichthyol		
Poudre cuticolor de Unna		8g

L'ichthyol est également employé sous forme d'eau ichthyolée. Celle-ci est indiquée dans le traitement de la dermatite séborrhéique, du psoriasis du visage et de la rosacée. Il faut imprégner des compresses afin de traiter les zones concernées [68].

IV.6 Toxicité de l'ichthyol

Des études ont été réalisées afin de déterminer la toxicité de l'ichthyol. Ces études ont été menées sur deux types d'ichthyol, l'un dit « clair » et l'autre dit « sombre ». Les deux types d'ichthyol furent soumis aux mêmes tests. Il en ressort que les deux sortes d'ichthyol sont caractérisées par une très faible toxicité. Que le traitement soit de courte ou de longue durée, ce goudron, est bien toléré [15, 16].

Le dossier toxicologique de l'ichthyol a été établi en étudiant la toxicité aiguë, la toxicité subaiguë, la sensibilisation sur la peau et les potentiels mutagène, carcinogène et tératogène [15, 16].

En ce qui concerne les potentiels mutagène, carcinogène et tératogène, il n'y a aucun élément en faveur d'une telle toxicité [15, 16, 93].

L'application sur la peau d'ichthyol n'engendre en général pas de réaction cutanée. Cependant, des phénomènes d'irritation au niveau du visage qui restent imprévisibles sont parfois relatés. Contrairement à ce qui se passe avec le goudron de houille chez l'homme, il

n'y a pas de cas recensé de phototoxicité avec l'ichthyol. Pourtant, selon certains tests *in vitro* (3T3 NRU phototoxicity ou test de phototoxicité sur un modèle humain de peau) suivis de tests sur des volontaires, il semble que l'ichthyol pourrait créer une réaction phototoxique à type d'érythème [15, 16, 51].

La toxicité aiguë est quantifiée par la DL 50 (dose létale pour 50% des animaux). Cette étude doit faire intervenir deux espèces d'animaux (une espèce de rongeur et une espèce de non rongeur), deux voies d'administration, deux sexes, trois doses minimum et un lot témoin ne recevant que le véhicule. La toxicité subaiguë est mise en évidence par la variation de poids ou de croissance ou encore de certains paramètres biologiques après administrations répétées d'ichthyol sur deux espèces animales. Enfin, la toxicité chronique est plus difficile à évaluer car elle doit être étudiée sur une longue période.

L'index thérapeutique (ratio de la dose toxique et de la dose thérapeutique) de l'ichthyol est compris entre 7 et 30 selon le type d'ichthyol étudié (clair ou sombre). Les études confirment donc l'expérience clinique, c'est-à-dire la bonne tolérance de l'ichthyol [15, 16].

Conclusion

Les goudrons sont donc tous issus d'une distillation sèche. Seul le combustible varie. La distillation sèche de bois donne des goudrons végétaux, la distillation sèche de la houille donne du goudron de houille et la distillation sèche de roche bitumineuse donne l'ichthyol. Leurs compositions sont complexes et variables. Un élément important leur est commun : la présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ceci leur confère un risque cancérigène potentiel.

Les goudrons présentent des propriétés pharmacologiques semblables telles que les propriétés anti-prurigineuses, kératolytiques et antifongiques. L'ichthyol présente en plus, un effet anti-inflammatoire important.

En conséquence, l'huile de cade et l'ichthyol sont présents dans des produits cosmétiques et notamment des shampooings antipelliculaires. Ils entrent également dans la composition de préparations magistrales. Le goudron de houille est réservé à la réalisation de préparations magistrales dans deux indications principales les eczémas et le psoriasis.

Aujourd'hui, les préparations magistrales à base de goudrons sont peu prescrites du fait des caractères organoleptiques défavorables et du risque cancérigène potentiel. Le goudron de houille est interdit dans les cosmétiques à cause de ce risque cancérigène. Or l'huile de cade et l'ichthyol sont composés, comme le goudron de houille, d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Il serait intéressant d'étudier le risque cancérigène de ces goudrons présents dans certains produits cosmétiques.

Bibliographie

- [1] ALLIANCE HEALTHCARE Répartiteur
Base de données : Alliance Pharmathèque
Juin 2007
- [2] ANTOGNARELLI C.
Traitement du psoriasis par les goudrons : passé et présent
Thèse, Doctorat Pharmacie, 1995, Paris
- [3] ARBISER JL., GOVINDARAJAN B., BATTLE TE., LYNCH R., FRANK DA.,
USHIO-FUKAI M., PERRY BN., STERN DF., BOWDEN GT., LIU A., KLEIN E.,
KOLODZIEJSKI PJ., EISSA NT., HOSSEIN CF., NAGLE DG.
**Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation
isolated from antipsoriatic coal tar.**
J. Invest. Dermatol, 2006, 126, 1396-402
- [4] ARNOLD W.P.
Tar.
Clinics in dermatology, 1997, 15, 739-744
- [5] BECK J.
Le goudron de houille
Que sais-je ?
Ed Presses universitaires de France, 1950
- [6] BECKERT S., WARNECKE J., ZELENKOVA H., KOVNERYSTYY O., STEGE H.,
CHOLCA W., KONIGSRAINER A., COERPER S.
**Efficacy of topical pale sulfonated shale oil in the treatment of venous leg ulcers:
a randomized, controlled, multicenter study.**
J. Vasc. Surg., 2006, 43, 94-100
- [7] BERTAUDIÈRE-MONTES V., MONTES N.
Le genévrier
Ed Actes Sud, 2004, 12-71
- [8] BESSIS D., BRUN P., GUILHOU J.J., LE MAITRE M., ORTONNE J.P.,
SMUELSON M.
Le psoriasis en médecine générale
Coll. Arnette, 2004, 58-65
- [9] BIODERMA laboratoire
www.bioderma.fr
- [10] BORSKA L., FLALA Z., SMEJKALOVA J., HAMAKOVA K., KREMLACEK J.
Genotoxic risk of Goeckerman's therapy of psoriasis. Pilot study children.
Acta Medica (Hradec Kralove), 2004, 47, 19-21

- [11] BORSKA L., FLALA Z., SMEJKALOVA J., HAMAKOVA K., KREMLACEK J.
Possible genotoxic risk of combined exposure to pharmaceutical coal tar and UVB radiation.
Cent. Eur. J. Public Health, 2004, S14-5
- [12] BOSMAN B., MATTHIESEN T., HESS V., FRIDERICHS E.
A quantitative method for measuring antipsoritic activity of drugs by the mouse tail test.
Skin pharmacol., 1992, 5, 41-8
- [13] BOULAL K.
Etude de l'intolérance cutanée à diverses concrètes et absolues végétales utilisées en parfumerie et à divers extraits de bois de cade
Thèse Sciences, Doctorat chimie, 1990, Montpellier
- [14] CHALCHAT J.C., GARRY R.P., MICHET A.
Chemical composition of the hexane fraction of empyreumatic wood oils from *Juniperus oxycedrus* and *Juniperus phoenica* L.
Flavour fragrance J, 1988, 3, 19-22
- [15] CHOLCHA W., LEUSCHNER J., LEUSCHNER F.
The adverse effects of dark sulfonated shale oil following local and systemic administration
Arzneimittelforschung., 1994, 44, 844-9
- [16] CHOLCHA W., LEUSCHNER J., LEUSCHNER F.
The tolerability of pale sulfonated shale oil following local and systemic administration
Arzneimittelforschung., 1994, 44, 844-9
- [17] CHUYEN C.
Sur la composition des essences de genévrier commun de l'oxycèdre et du goudron de cade.
Thèse Doctorat Pharmacie, 1985, Marseille
- [18] CODEX
1949
- [19] COHEN-LETESSIER A.
Préparations magistrales en dermatologie
Ed Arnette, 1990, 80-106
- [20] COMBES A.
Arbres 500 espèces
Ed Larousse, 2005, 47
- [21] COOK J.W., HEWETT C.L., HIEGER I.
The isolation of a cancer-producing hydrocarbon from coaltar
J. Chem. Soc., 1933, 395-405

- [22] CULLEN S.I., M.D.
Crude coal tar ointments and creams.
Arch. Dermatol, 1965, 431-432
- [23] DAWN A., YOSIPOVITCH G.
Treating itch in psoriasis
Dermatol Nurs, 2006, 18, 227-33
- [24] DEMARLE E.
Juniperus communis L. et Juniperus oxycedrus L. : genévriers utiles
Thèse Doctorat Pharmacie, 2001, Montpellier
- [25] DESAUX A.
Traitement des dermatoses communes ; diagnostic d'après les lésions.
Ed. Masson, Paris, 1948, 499-501
- [26] DIETTE K.M., GANGE R.W., STERN R.S., ARNDT K.A., PARRISH J.A.
Coal tar phototoxicity : kinetics and exposure parameters.
J. Invest. Dermatol., 1983, 81, 347-50
- [27] DIETTE KM., GANGE RW., STERN RS., ARNDT KA., PARRISH JA.
Coal tar phototoxicity : characteristics of the smarting reaction.
J. Invest. Dermatol., 1985, 84, 268-71
- [28] DIEZEL W., SCHEWE T., ROHDE E., ROSENBAACH T., CZARNETZKI BM.
Ammonium bituminosulfonate (Ichthyol). Anti-inflammatory effect and inhibition of the 5-lipoxygenase enzyme.
Hautarzt, 1992, 43, 772-4
- [29] DIEZEL W., GRUNER S., ANHALT G.J.
ATPase positive epidermal Langerhans cells : inhibition of ATPase by ammonium bituminosulfonate (Ichthyol) and *pix lithantracis*
Hautarzt, 1992, 43, 22-4
- [30] DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments
Ed Maloine, 27^e édition, 2007
- [31] DORVAULT F.
L'officine
Vigot Ed, 23^{ème} Ed, 1994, Evreux
- [32] DOUTRE M.S.
Immuno-dermatologie
Ed ellipses, 1994, 85-86
- [33] DUBERTRET L.
Thérapeutique dermatologique
Ed Flammarion, Paris, 1991, 501-510, 767-772

- [34] DUBERTRET L.
Le psoriasis
Ed Med'com, 2004, Paris
- [35] EINOLF H.J., STORY W.T., MARCUS C.B., LARSEN M.C., JEFCOATE C.R., GREENLEE W.F., YAGI H., JERINA D.M., AMIN S., PARK S.S., GELBOIN H.V., BAIRD W.M.
Role of cytochrome P450 enzyme induction in the metabolic activation of benzo[c]phenanthrene in human cell lines and mouse epidermis
Chem. Res. Toxicol., 1997, 10, 609-17
- [36] ELLIOT M., NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMITEE ON CHEMISTRY OF COAL UTILISATION
Chemistry of coal utilization
Ed M. Elliot, 1981, 983-1083
- [37] EXPANSCIENCE Laboratoire
www.expanscience.fr
- [38] FERNET P., HUERRE R.
Traitement externe des dermatoses. Etude des produits chimiquement définis ou de composition complexe employés en dermatologie.
Nouvelle pratique dermatologique.
Ed Masson et Cie, 1936 ; tome VIII : 458-548
- [39] FIESER L.F., CAMPBELL W.P.
Concerning dehydroabiatic acid and the structure of Pine resin acids
J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 1142
- [40] FLUHR JW., GLOOR M., MERKEL W., WARNECKE J., HOFFLER U., LEHMACHER W., GLUTSCH J.
Antibacterial and sebosuppressive efficacy of a combination of chloramphenicol and pale sulfonated shale oil. Multicentre, randomized, vehicle-controlled, double-blind study on 91 acne patients with acne papulopustulosa.
Arzneimittelforschung, 1998, 48, 188-96
- [41] GALL Y., LITOUX P.
Les goudrons en pratique dermatologique.
Bulletin d'esthétique Dermatologique et Cosmétologique, 1989, 48, 25-35
- [42] GARDOSOVA D., MEZENCEVOVA V., KALINA I., HEJJ F., KOPKA M., PETROVICOVA J.
Mutagenic effects of coal tar used in the treatment of psoriasis
Bratisl. Lek. Listy., 1997, 98, 146-9
- [43] GAYKO G., CHOLCHA W., KIETZMANN M.
Anti-inflammatory, antibacterial and antimicrobial effects of dark sulfonated shale oil (ichthammol)
Berl Munch Tierarztl Wochenschr., 2000, 113, 368-73

- [44] GOLDMAN W
Carinogenicity of coaltar shampoo
 The Lancet, 1995, 345, 326
- [45] GOODFIELD M., KOWNACKI S., BERTH-JONES J.
Double-blind, randomized, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (EXOREX) with a 5% coal tar preparation (ALPHOSYL) in chronic plaque psoriasis.
 J. Dermatol. Treat., 2004, 15, 14-22
- [46] HAMB A.
Cadier et huile de cade (*Juniperus oxycedrus* L. et *Pix Cadi*)
 Thèse Doctorat Pharmacie, 1982, Montpellier
- [47] HAS- SANTE.FR
 Site internet
- [48] HEGOR laboratoire site internet
 www.hegor.fr
- [49] IARC Site internet
 www.monographs.iarc.fr
 Mise à jour du 23 janvier 2006
- [50] JERINA D.M. et COLL
Polycyclic Hydrocarbons and carcinogenesis
 Ed. R.G. Harvey, 1985, 63-84
- [51] JIROVA D., KEILOVA K., BENDOVA H., DITRICOVA D., MEZULANIKOVA M.
Phototoxicity of bituminous tars : correspondence between results of 3T3 NRU PT, 3D skin model and experimental human data.
 Toxicol. In vitro, 2005, 19, 931-4
- [52] J.O n° 177 du 2 août 1998
 page 11879
- [53] J.O n°L 196 du 24 juillet 1997
 Page 77-78
- [54] JONES S.K., CAMPBELL W.C., MACKIER R.M.
Out-patient treatment of psoriasis : short contact and overnight dithranol therapy compared.
 Br. J. Dermatol., 1985, 113, 331-337
- [55] KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.
Clinical and histological study of coaltar phototoxicity in humans.
 Arch. Dermatol., 1977, 113, 592-595

- [56] KENNETH A., ARNDT
Thérapeutique dermatologique
Ed Pradel, 1997
- [57] KLEINER H.E., VULIMIRI S.V., HATTEN W.B., REED M.J., NEBERT D.W., JEFCOATE C.R., DIGIOVANNI J.
Role of cytochrome p450 family members in the metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons in mouse epidermis
Chem. Res. Toxicol. 2004, 17, 1667-74
- [58] KOCH J., MOSER R., DEMEL J.
Analyse des Ammoniumbituminosulfonates Ichthyol
Arch. Pharm., 1985, 198-206
- [59] KOWNATZKI E., KAPP A., UHRICH S.
Inhibitory effect of sulfonated shale oils (ammonium bituminosulfonate) on the stimulation of neutrophilic granulocytes by the chemotactic tripeptide f-Met-Leu-Phe.
Arch. Dermatol. Res., 1986, 278, 190-3
- [60] KULJANAC I., KNEZEVIC E., CVITANOVIC H.
Epicutaneous patch test results in patients with allergic contact dermatitis in Karlovac county : a retrospective survey
Acta Dermatovenerol. Croat., 2006, 14, 156-9
- [61] LACHAT B.
Juniperus oxycedrus L ; Le cadier et son huile
Thèse, Doctorat Pharmacie, 1990, Besançon
- [62] LARGNER A., WOISKA M.
Treatment of psoriasis of the scalp with coal tar gel and shampoo preparations.
Cutis., 1983, 32, 290-1
- [63] LISTEMANN H., SCHOLERMANN A., MEIGEL W.
Antifungal activity of sulfonated shale oils
Arzneimittelforschung, 1993, 43, 784-8
- [64] LORETTE G., VAILLANT L.
Traitements locaux en dermatologie
Coll. Dermatologie pratique, 1995, 174-178
- [65] LUCAS E.
Un produit d'avenir en thérapeutique dermatologique : le distillat moléculaire de cade
Thèse, Doctorat Pharmacie, 2000, Montpellier
- [66] MALAREWICZ A., WYDRZYNSKI G.
Personal experiences and effects of the treatment in chronic, recurrent, aggravating inflammation of uterine adnexa
Ginekol Pol., 1993, 64, 587-90

- [67] MARTINI M.C., SEILLER M.
Actifs et additifs en cosmétologie
Ed tec & doc, 2006, 226-227
- [68] MAUTRAIT C., RAOULT R.
Guide pratique des dermatoses et soins courants à l'officine.
Ed Masson, 1994
- [69] MELBER C., KIELHORN J., MANGELDORF I.
Concise International Chemical Assessment (CICAD)
ISSN, 2004, 1020-6167, 62
- [70] MERK H.F., MUKHTAR H., KAUFMANN I., DAS M., BICKERS D.R.
Human hair follicle benzo(a)pyrene and benzo(a)pyrene 7,8 diol metabolism : effect of exposure to a coaltar containing shampoo.
J. Invest. Dermatol., 1987, 1, 71-76
- [71] MOULIN M., COQUEREL A.
Pharmacologie
Ed Masson, 2002, 393-405
- [72] MOUSSERON M., GRANGER R., RONAYROUX M.
Sur la constitution de l'essence et de l'huile pyrogénée de *Juniperus oxycedrus* L.
C.R. Acad. Sci., 1939 ; 208 : 1411-1413
- [73] NENOF P., RICHTER B., WILL W., HAUSTEIN U.
Longitudinal study of the excretion of 1-hydroxypyrene in urine after external treatment with coaltar
Hautarzt, 1997, 48, 240-5
- [74] NEUTROGENA Laboratoire
www.neutrogena.com
- [75] NICOLAS J.F., THIVOLET J.
Psoriasis, de la clinique à la thérapeutique
Ed John Libbey Eurotext, 1997, 175-176
- [76] NILSSEN E., WORMALD P.J., OLIVER S.,
Glycerol and ichthammol : medicinal solution or mythical potion ?
J. Laryngol. Otol., 1996, 110, 319-21
- [77] OMEGA-PHARMA laboratoire site internet
www.omega-pharma.fr
- [78] PAIRON J.C., BROCHARD P., LE BOURGEOIS J.P., RUFFIE P.
Les cancers professionnels
Ed Margaux Orange, 2000, 107-124
- [79] PHARMACOPEE FRANCAISE.
Edition X, 1995

- [80] PHYTOSOLBA laboratoire
www.phyto.fr
- [81] PIERRE FABRE laboratoire dermo-cosmétique site internet
www.pierre-fabre.com
- [82] PIPET C.
Contribution à l'étude des goudrons utilisés en dermatologie et en cosmétologie
Thèse, Doctorat Pharmacie, 1986, Paris
- [83] PITTELKOW M.R., PERRY H.O., MULLER S.A., et al.
Skin cancers in patients with psoriasis treated with coaltar. A 25 year follow up study.
Arch. Dermatol., 1981, 117, 465-468
- [84] PORTE L.
Fours à cade, fours à poix dans la Provence littorale
Ed Les Alpes de Lumière, 1994, 3-26
- [85] PULLMAN A., PULLMAN B., BERTHIER G.
Energetic characteristics of carcinogenic hydrocarbons
Acta. Unio. Int. Contra Cancrum, 1950, 7, 140-8
- [86] RABE KF., PERKINS RS., DENT G., GUSTMANN H., BARNES PJ.
Inhibitory effects of sulfonated shale oil fractions on the oxidative burst and Ca⁺⁺ mobilization in stimulated macrophages.
Arzneimittelforschung, 1994, 44, 166-70
- [87] REGENT M., ALEXANDRE V., THOMAS N., LATTUATI-DERIEUX A.
Molecular characterisation of birch bark tar by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry : a new way for identifying archeological glues.
J. Chromatogr. A., 2006, 1101, 245-53
- [88] REICH F.X.
Guide pratique de toxicologie
Ed De Boeck et Lancier, 2004, 88-95
- [89] REYNAUD J.
La flore du pharmacien
Ed Tec et doc, 2002, 115
- [90] ROESYANTO ID., VAN DER AKKER TW., VAN JOOST TW.
Wood tars allergy, cross-sensitization and coal tar
Contact Dermatitis. 1990, 22, 95-8
- [91] ROUSSILLAT M.
Le bouleau
Ed Actes sud, 1995, 11-81

- [92] SCHEWE C., SCHEWE T., ROHDE E., DIEZEL W., CZARNETZKI B.
Inhibitory effects of sulfonated shale oils (ammonium bituminosulfates, Ichthyols) on enzymes of polyenoic fatty acid metabolism
Arch. Dermatol. Res., 1994, 286, 137-41
- [93] SCHMIDT M.H., KORTING C.
Coal tar, pine tar and sulfonated shale oil preparations : comparative activity, efficacy and safety.
Dermatology, 1996, 193, 1-5
- [94] SCHOKET B., HORKAY I., KOSA A., PALDEAK L., HEWER A., GROVER PL., PHILLIPS DH.
Formation of DNA adducts in the skin of psoriasis patients, in human skin organ culture, and in mouse skin and lung following topical application of coal tar and juniper tar
J. Invest. Dermatol. 1990, 94, 241-6
- [95] STABERG B., KLEMP P.
Skin blood flow in psoriasis during Goeckerman or beech tar therapy.
Acta. Derm. Venereol. 1984, 64, 331-64
- [96] SVR laboratoire
www.labo-svr.com
- [97] TESTUD F.
Pathologie toxique professionnelle et environnementale
Ed Eska, 1997, 429-473
- [98] TOTH J.
Le cèdre de France
Ed L'Harmattan, 2005, 7-31
- [99] TZANEVA S., HONIGSMANN H., TANEW A.
Observer-blind, randomized, inpatient comparison of a novel 1% coal tar preparation (EXOREX) and calcipotriol cream in the treatment of plaque type psoriasis.
Br. J. Dermatol., 2003, 149, 350-3
- [100] VAN DE KERHOPF P.C., FRANSEN M.E.
Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management
Dermatol. 2001, 2, 159-65
- [101] VAN SCHOOTEN F., MOONEN E., RHIJNSBURGER E., VAN AGEN B., THIJSEN H., KLEINJANS J.
Dermal uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons after hairwash with coal tar shampoo
The Lancet, 1994, 1505-1506
- [102] VAN SCHOOTEN
Carcinogenic consequences of coaltar shampoo?
The Lancet, 1995, 345, 1635

- [103] VEENHUIS R., VAN HORSEN J., BOS R., ANZION R., VAN DER VALK P.
Highly increased urinary 1-hydroxypyrene excretion rate in patients with atopic dermatitis treated with topical coal tar
Arch. Dermatol. Res. 2002, 294, 168-71
- [104] VIDAL Dictionnaire
Edition 82, 2006, Issy-les-Moulineaux
- [105] VOCHELLE D.
La photothérapie selective (S.U.P.) dans le psoriasis
Thèse Médecine, Lille, 1987, 43-44.
- [106] WARNECKE J., WENDT A.
Anti-inflammatory action of pale sulfonated shale oil (ICHTYOL pale) in UVB erythema test.
Inflamm Res., 1998, 47, 75-8
- [107] WRIGHT C.W., LATER D.W., PELROY R.A., MAHLUM D.D., WILSON B.W.
Comparative chemical and biological analysis of coal tar-based therapeutic agents to other coal-derived materials.
J. Appl. Toxicol. 1985, 5, 80-8
- [108] YAMAGIWA K., ICHIKAWA K.
Experimentelle studie über die Pathogenese der epithelialgeschwüste
Mitt. Med. Fac. Kaiserl. Univ. Tokyo, 1915, 15, 295-344
- [109] ZVIAK C.
Sciences des traitements capillaires
Ed. Masson, 1988

Liste des Figures

Figure 1 :	Différentes silhouettes de genévriers [7]	14
Figure 2 :	Branche de cadier [89]	16
Figure 3 :	Baies du cadier [20]	16
Figure 4 :	Anciens fours à cade [84]	18
Figure 5 :	Coupe longitudinale d'un four à cade [84]	19
Figure 6 :	Schéma de l'installation semi-industrielle de M. BOISSIER [84]	20
Figure 7 :	Le β -cadinène [14]	23
Figure 8 :	Le cadinol [19]	24
Figure 9 :	Schéma d'obtention de différents produits à partir de la houille [69]	34
Figure 10 :	Processus de distillation à basse température de la houille [36]	35
Figure 11 :	Schéma de la distillation de la houille et récupération des sous-produits [5] ..	37
Figure 12 :	Chromatogrammes du goudron de houille effectués sur différents types de colonnes [36]	40
Figure 13 :	Exemple de molécules d'huiles phénoliques [69]	42
Figure 14 :	Le naphthalène [69]	44
Figure 15 :	L'indole [69]	44
Figure 16 :	Exemple de molécules présentes dans les huiles anthracéniques [69]	45
Figure 17 :	Le chrysène [69]	46
Figure 18 :	Relation entre le métabolisme des substances exogènes et l'initiation cancéreuse [78]	57
Figure 19 :	Métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques [97]	59
Figure 20 :	Chromatogramme d'un extrait d'ichthyol après traitement par le sulfonylfluorure [58]	69

Liste des Tableaux

Tableau I :	Composants de l'huile de cade [14, 19, 38, 46, 72]	24
Tableau II :	Composition de la pommade Laccoderm® [104]	29
Tableau III :	Compositions de glycérolés [68]	31
Tableau IV :	Variation de la composition du goudron de houille en fonction de la température de distillation de la houille [36]	38
Tableau V :	Les principaux hydrocarbures aromatiques du goudron de houille [69]	41
Tableau VI :	Pourcentages de composés phénoliques du goudron de houille issu de modes de production différentes (fours à coke différents) [36]	43
Tableau VII :	Composition de la spécialité Psocortène [104]	65
Tableau VIII :	Principaux composés aromatiques présents dans l'ichthyol [58]	70
Tableau IX :	Composition de la pommade ANAXERYL [104]	76
Tableau X :	Composition de la pommade INOTYOL [104]	78
Tableau XI :	Composition de la pommade OXYTHYOL [104]	78
Tableau XII :	Shampooings ayant comme composés principaux l'ichthyol et l'acide salicylique [1, 9, 74, 77, 80, 81, 96]	80
Tableau XIII :	Composition du shampooing SEBOSQUAM® [1, 37]	81
Tableau XIV :	Composition du shampooing SELEGEL [1, 81]	81

Nom – Prénoms : BELLION Anouck

Titre de la Thèse : Huile de cade, goudron de houille et ichthyol : utilisations dermatologiques et cosmétiques

Résumé de la thèse :

Depuis des siècles, les goudrons figurent dans l'arsenal thérapeutique, notamment en dermatologie et cosmétologie. Les goudrons se définissent par leur mode d'obtention : la distillation sèche de combustibles. Parmi les produits obtenus, un liquide sombre, insoluble dans l'eau et présentant une odeur empyreumatique se distingue : c'est le goudron. Il existe 3 catégories de goudrons : les goudrons végétaux, fossilifères et sédimentaires.

Les goudrons végétaux sont obtenus en soumettant une espèce de bois à haute température. Parmi les goudrons végétaux, l'huile de cade, produite à partir de *Juniperus oxycedrus* est la plus employée. Sa composition est complexe et caractérisée par une proportion élevée d'hydrocarbures tels que le cadinène. De par cette composition complexe, elle est antipyrigineuse, kératolytique, cicatrisante, antiseptique, antifongique et arthropodicide. Aussi, est elle utilisée, sous forme de shampooings, dans le traitement des états pelliculaires, sous forme de pommades et de préparations magistrales, dans les états séborrhéiques et dans le psoriasis du cuir chevelu.

Le deuxième type de goudron est le goudron de houille issu de la pyrolyse de la houille. Il contient environ 10 000 composés différents. Les principaux composants sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ses propriétés pharmacologiques sont essentiellement kératolytiques et kératoplastiques. Aussi, il est indiqué dans le traitement des eczémas, des dermites séborrhéiques et surtout dans le traitement du psoriasis. Mais, le goudron de houille a de nombreux effets indésirables dont un risque cancérigène lié à la présence des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Suite à la mise en évidence de ce risque, le goudron de houille n'entre plus depuis 1998 dans la composition des cosmétiques.

La catégorie des goudrons sédimentaires est représentée par l'ichthyol issu de la distillation sèche d'une roche bitumineuse. Sa composition est mal connue et complexe. Il est caractérisé par un pourcentage important de soufre (10%) et par la présence de substances aromatiques. L'ichthyol a de multiples propriétés pharmacologiques dont des propriétés anti-inflammatoires, antifongiques, antibactériennes et kératoplastiques. Aussi, est il utilisé dans les eczémas, le psoriasis, en tant que protecteur des peaux irritées mais surtout dans les cosmétiques pour des états pelliculaires du cuir chevelu.

MOTS CLES : HUILE DE CADE, GOUDRON DE HOUILLE, ICHTHYOL, HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES, SHAMPOOINGS ANTI – PELLICULAIRES.

JURY

**PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Françoise BROSSET, Pharmacien
13 place des Jaulnières 85000 LA ROCHE SUR YON**

**Adresse de l'auteur : Mlle BELLION Anouck – Rés. Le Beaulieu – 37 rue du Mal Juin
85000 LA ROCHE SUR YON**