

LE 17-BUTYRATE D'HYDROCORTISONE (LOCOID®), UN TRENTENAIRE TOUJOURS INNOVATEUR

G.E. PIÉRARD (1)

RÉSUMÉ : Depuis un demi siècle, les dermocorticoïdes sont une valeur sûre de la thérapeutique dermatologique. Voici une trentaine d'années que le 17-butyrate d'hydrocortisone (Locoid®) a été introduit sur le marché belge. Il combine une bonne efficacité et un risque amoindri d'effets indésirables. Ses formulations topiques ont évolué depuis lors et ses présentations originales sous forme Locoid® lipocrème et Locoid Crelo® lui confèrent des qualités remarquables. Nous présentons une synthèse d'études cliniques et translationnelles qui ont été consacrées à ce dermocorticoïde particulier.

MOTS-CLÉS : *Dermocorticoïde - Butyrate d'hydrocortisone - Dermométrie.*

Plus d'un demi-siècle après leur introduction sur le marché (1, 2), les corticoïdes topiques, connus sous le terme dermocorticoïdes, n'ont pas été détrônés par d'autres classes médicamenteuses dans la plupart de leurs indications. Ils représentent des anti-inflammatoires d'usage courant dans la prise en charge d'un grand nombre de dermatoses non infectieuses. L'efficacité du traitement est influencée par la puissance intrinsèque, la concentration et la pénétration du dermocorticoïde, ainsi que par l'occlusion, le site corporel, l'activité de la maladie, la surface traitée et la fréquence d'applications du produit. Il fut un temps, où la course au développement de dermocorticoïdes toujours plus puissants, était de mise. Cependant, il est vite apparu que cette évolution qui était le vecteur d'effets indésirables, était en fait malencontreuse. Ce temps est révolu.

Il était apparu, que les effets indésirables étaient protéiformes (3, 4). Ils pouvaient être locaux, se manifestant par une atrophie dermo-épidermique, des télangiectasies, une hypopigmentation, une acné, des vergetures, ... L'origine de ces lésions a été attribuée à l'inhibition de la synthèse de kératine (5), à une prolifération altérée des fibroblastes (6, 7), et à une perturbation du métabolisme du collagène. Certaines observations indiquaient aussi des risques systémiques suite à l'inhibition de l'activité surrénalienne avec réponse défectueuse au stress et retard de croissance. Un risque d'infection, de glaucome et de tachyphylaxie était également souligné. Comme beaucoup de dermatoses susceptibles d'être traitées par des dermocorticoïdes sont chroniques et récidivantes, il est

HYDROCORTISONE 17-BUTYRATE (LOCOID®), A THIRTY-YEAR ONGOING INNOVATIVE DRUG.

SUMMARY : Since half a century, dermocorticoids represent worthy compounds in dermatological therapy. About thirty years ago, hydrocortisone 17-butyrate was introduced on the Belgian market. This compound combines good efficiency and reduced risk of side effects. Its topical formulations have been enriched over time. The original Locoid® lipocream and Locoid Crelo® presentations confer remarkable qualities to the product. We report a synopsis of clinical and translational studies devoted to this unique dermocorticoid.

KEYWORDS : *Dermocorticoid - Hydrocortisone butyrate - Dermometry.*

important d'envisager le potentiel indésirable en regard de l'activité clinique (8).

C'est l'avènement du 17-butyrate d'hydrocortisone qui a permis, il y a une trentaine d'années, de réduire considérablement les risques d'atrophie cutanée et des autres effets indésirables des dermocorticoïdes, tout en possédant une très bonne puissance anti-inflammatoire. Cette révolution conceptuelle dans la corticothérapie topique a fait l'objet d'un livre qui ne s'est pas démodé (9).

Bien que les risques d'effets indésirables aient été considérablement réduits par l'usage du 17-butyrate d'hydrocortisone, la rumeur des risques associés à l'emploi de dermocorticoïdes a persisté chez une partie des patients et de leur entourage. Certains médecins ont, eux aussi entretenu la même phobie, que la raison et l'évidence clinique ne parvenaient que très difficilement à contrer (10). L'introduction récente d'immuno-freinateurs (immune downregulator) de la classe des inhibiteurs topiques de la calcineurine (11) incite à réévaluer l'utilisation appropriée des dermocorticoïdes. Les progrès récents en pharmacologie moléculaire et une meilleure connaissance des mécanismes d'action des dermocorticoïdes permettent une telle actualisation (12-18).

LE 17-BUTYRATE D'HYDROCORTISONE ET SES FORMULATIONS

Le 17-butyrate d'hydrocortisone est un dermocorticoïde non halogéné (Fig. 1). Sa balance hydrophile-lipophile permet une bonne pénétration intra-épidermique. De plus, la formulation galénique joue un rôle important dans la délivrance de la molécule (19). L'excipient peut également agir par voie indirecte sur le

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman

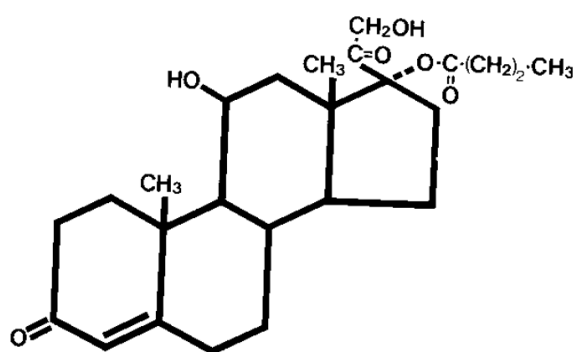


Figure 1. : le 17-butyrate d'hydrocortisone

métabolisme, les fonctions et la structure de l'épiderme. Le choix de la prescription est donc guidé par la nature de la maladie, par les altérations éventuelles de l'épiderme et de sa couche cornée ainsi que par le site corporel concerné. Il faut également envisager les préférences exprimées par les patients (20), car cela conditionne leur adhésion au traitement. Les formulations à base de 17-butyrate d'hydrocortisone disponibles dans la gamme Locoid® (Astellas) sont listées dans le tableau I.

Quelle que soit la formulation du 17-butyrate d'hydrocortisone, le rapport bénéfice / risque est nettement favorable en comparaison à la plupart des autres dermocorticoïdes. Ce rapport est conditionné en partie par l'influence sélective de ces médicaments sur la synthèse des cytokines (6). Il existe un ensemble de tests *in vitro* et *in vivo* permettant d'estimer cette balance bénéfice/risque (3, 21-26).

La qualité intrinsèque des excipients et celle de leur propriété émoullissante peuvent également être testées (27, 28). Les formulations Locoid Crelo® et Locoid® lipocrème améliorent indubitablement la qualité de la couche cornée (24, 27) et n'entraînent pas un état de xérose iatrogène comme le font d'autres dermocorticoïdes (29).

LOCOÏD CRELO®

Le Locoid Crelo® est particulièrement bien adapté pour être appliqué sur des zones pileuses.

TABLEAU I – FORMULATIONS LOCOÏD® RENFERMANT LE 17-BUTYRATE D'HYDROCORTISONE

Galénique	Concentration	Conditionnement
Crème	1 mg/g	30 g
Emulsion Crelo	1 mg/g	30 g et 100 g
Lipocrème	1 mg/g	30 g
Lotion	1 mg/ml	30 ml
Pommade	1 mg/g	30 g

Cette formulation s'avère particulièrement efficace pour traiter la dermatite séborrhéique (25) et le psoriasis du cuir chevelu (30, 31). Ces études comparatives indiquent la supériorité du Locoid Crelo® par rapport à des lotions classiques hydro-alcooliques. Ceci tient tout autant à la qualité intrinsèque du 17-butyrate d'hydrocortisone qu'à la formulation Crelo® qui améliorent par elles-mêmes les propriétés et la structure de la couche cornée.

LOCOÏD® LIPOCRÈME

La formulation lipocrème du Locoid® combine les qualités d'un onguent et d'une crème pour maximiser l'efficacité et l'acceptabilité cosmétique. Un ensemble de travaux ont démontré le bénéfice de cette formulation (24, 32-37) dans le traitement du psoriasis, de la dermatite atopique, et de l'eczéma aigu ou chronique. Rien n'est venu démentir les conclusions de ces études.

CONCLUSION

Le 17-butyrate d'hydrocortisone est en pleine force de l'âge. Il n'a pas été détrôné par d'autres dermocorticoïdes ou d'autres agents pharmacologiques dans la plupart de ses indications, eu égard au caractère unique des formulations Locoid® lipocrème et Locoid Crelo®.

RÉFÉRENCES

- Piérard GE, Lapière ChM.— Les corticoïdes à usage externe. Trente années d'utilisation et perspectives d'avenir. *Rev Med Liège*, 1984, **34**, 156-159
- Murray JR.— The history of corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 1989, **69**, S4-S6
- Piérard GE.— Iatrogenic alterations of the biomechanical properties of human skin. *Br J Dermatol*, 1978, **98**, 113-114
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Ben Mosbah T, et al.— Adverse effects of topical corticosteroids. *Acta Derm Venereol*, 1989, **69**, S26-S30
- Radoja N, Komine M, Jho SH, et al.— Novel mechanism of steroid action in skin through glucocorticoid receptor monomers. *Moll Cell Biol*, 2000, **20**, 4328-4339
- Lange K, Kleuser B, Gysler A, et al.— Cutaneous inflammation and proliferation *in vitro* : differential effects and mode of action to topical glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2000, **13**, 93-103
- Hein R, Korting HC, Mehring T.— Differential effect of medium potent nonhalogenated double-ester-type and conventional glucocorticoids on proliferation and chemotaxis of fibroblasts *in vitro*. *Skin Pharmacol*, 1994, **7**, 300-306
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Les corticoïdes topiques. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 145-146

9. Lapière ChM, Piérard GE.— Corticothérapie locale. Topische corticotherapie. *Publ. Brocades Belga, Bruxelles* 1976, pp 1-200
10. Charman C, Williams H.— The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, 2003, **21**, 193-200
11. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Skin immune dowregulators : from bench to bedside. *Curr Top Pharmacol*, 2003, **7**, 109-116
12. Pfeilschifter J, Mühl H.— Immunopharmacology : anti-inflammatory therapy targeting transcription factors. *Eur J Pharmacol*, 1999, **375**, 237-245
13. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, et al.— Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*, 2000, **52**, 513-556
14. Adcock IM, Caramori G.— Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol*, 2001, **79**, 376-384
15. Croxtall JD, Van Hal PT, Choudhury Q, et al.— Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol*, 2002, **135**, 511-519
16. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G.— The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1 : molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev*, 2003, **24**, 488-522
17. Hammer S, Sauer B, Spika I, et al.— Glucocorticoids mediate differential antiapoptotic effects in human fibroblasts and keratinocytes via sphingosine-1-phosphate formation. *J Cell Biochem*, 2004, **91**, 840-851.
18. Schäfer-Korting M, Kleuser B, Ahmed M, et al.— Glucocorticoids for human skin : new aspects of the mechanism of action. *Skin Pharmacol Physiol*, 2005, **18**, 103-114
19. Surber C, Smith EW.— The mystical effects of dermatological vehicles. *Dermatology*, 2005, **210**, 157-168
20. Feldman SR, Housman TS.— Patients' vehicle preference for corticosteroid treatments of scalp psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2003, **4**, 221-224
21. Frosch PJ, Reckers R, Wendt H.— The corticoid stratum corneum assay. A new bioassay to evaluate the risk of topical corticosteroids. *Arch Dermatol Res*, 1981, **270**, 252
22. Wendt H, Frosch PJ.— *Clinico-pharmacological models for the assay of topical corticoids*. Karger, Basel, 1982, pp 1-61
23. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Squamometry as an aid for rating severity of target lesions in atopic dermatitis. *Giorn Int Dermatol Ped*, 1994, **6**, 125-128
24. Letawe C, Piérard-Franchimont C, Piérard E.— Squamometry in rating the efficacy of topical corticosteroids in atopic dermatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, **51**, 253-258
25. Piérard-Franchimont C, Willemaers V, Fraiture AL, Piérard GE.— Squamometry in seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol*, 1999, **38**, 712-715
26. Schackert HK, Korting HC, Schäfer-Korting M.— Qualitative and quantitative assessment of the benefit-risk ratio of medium potency topical corticosteroids in vitro and in vivo. *Bio-Drugs*, 2000, **13**, 267-277
27. Piérard-Franchimont C, Kort R, Benzarti H, et al.— Topical corticosteroid formulations and water balance in the stratum corneum. *J Dermatol Treat*, 1995, **6**, 107-111
28. Marks R.— How to measure the effects of emollients. *J Dermatol Treat*, 1997, **8**, S15-S18
29. Korting HC, Kerscher M, Vieluf D, et al.— Commercial glucocorticoid formulations and skin dryness. Could it be caused by the vehicle ? *Ann Dermatol Venereol*, 1991, **71**, 261-263
30. De Cuyper C, Degreef HJ, de la Brassinne M, et al.— A randomized, single-blind study to compare hydrocortisone 17-butyrate 0.1% emulsion versus betamethasone 17-21 dipropionate 0.05% lotion in the treatment of patients suffering from psoriasis of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, **5**, S104-S105
31. Piérard GE, Lachapelle JM, Frenzt G, et al.— Hydrocortisone 17-butyrate topical emulsion (Locoid Crelo®) in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1996, **6**, 11-14
32. Gip L.— Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) fatty cream and betamethasone 17-valerate (Celestone valerate) 0.1% cream in the treatment of patients suffering from psoriasis. *Curr Ther Res*, 1983, **34**, 813-817
33. Krook G.— A comparative trial of Locoid 0.1% fatty cream and betnovate 0.1% cream in patients suffering from psoriasis. *Curr Ther Res*, 1983, **33**, 57-62
34. Rajka G, Verjans HL.— Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% fatty cream versus desonide (Apolar) 0.1% ointment in the treatment of patients suffering from atopic dermatitis. *J Int Med Res*, 1986, **14**, 85-90
35. Gip L, Verjans HL.— Hydrocortisone 17-butyrate 0.1% lipocream versus betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of patients with dry severe chronic eczema. *Curr Ther Res*, 1987, **41**, 258-264
36. Guillet G, Nougue J.— Etude comparative en double aveugle de deux dermatocorticoïdes dans l'eczéma aigu ou chronique : 17-butyrate d'hydrocortisone crème épaisse versus dipropionate de bétaméthasone pomade. *CR Ther Pharmacol Clin*, 1989, **7**, 10-17
37. Koppmans B, Lasthein Anderson B, Mork NJ, et al.— Multicentre randomized double-blind study of Locid lipocream fatty cream twice daily versus Locoid lipocream one daily and Locobase once daily. *J Dermatol Treat*, 1995, **6**, 103-106.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège. E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be