

Freinage hypothalamo-hypophysio-surrénalien lié à l'usage de cosmétiques dépigmentants au Sénégal.

J. L. Perret (1), M. Sane (1), S Gning (1), K Ba (1) & G Rohou (2)

(1) Services médicaux, Hôpital Principal, Dakar, Sénégal

(2) Service de biochimie, Hôpital Principal, Dakar, Sénégal

Adresse de correspondance: J.L. Perret, Hôpital Principal, Dakar, Sénégal. Tél: (221) 839.50.15. Fax: (221) 839.50.88. Email: jlperrret@refer.sn.

Manuscrit n°2269. "Biologie clinique". Reçu le 9 janvier 2001. Accepté le 26 juin 2001.

Summary: Partial functional hypothalamo-pituitary-adrenal inertia with bleaching agents in Senegal.

Cosmetic use of bleaching agents to clear skin is widespread among black West African women. In Dakar, most products used for whole body applications contain highly potent corticosteroids. The reas cutaneous adverse effects are well described, little is know about possible systemic consequences. In order to assess transcutaneous absorption of glucocorticoids, hypothalamo-pituitary-adrenal axis functionality can be tested. We measured plasma cortisol concentration at 8 h and 1 h after intramuscular injection of 250 µg of cosyntropin (Synacthen) in 12 women with a more than 10 years use of bleaching agents. Cortisol at 8H was also measured in 9 non exposed women without disease or treatment able to disturb glucocorticoids metabolism. All controls had 8H cortisol concentration (mean = 521 ± 113 nmol/l) above the minimal normal level considered by our laboratory. The 8H cortisol concentrations were under the minimal normal level in 9 exposed women and the overall mean value was significantly lower than the one observed in controls (264 ± 81 nmol/l; p < 0,001). After cosyntropin, cortisol concentrations were elevated among all exposed women (469 ± 196 nmol/l), and less so in 3 of them. Most of the bleaching agents users present a functional inertia of hypothalamo-pituitary adrenal axis. While there is no absolute evidence for risk of stress-induced adrenal insufficiency, our results show conclusively that an excessive corticosteroids charge among users who could be exposed to systemic adverse effects.

Résumé :

La recherche d'une dépigmentation de la peau dans les populations féminines d'Afrique de l'Ouest est très répandue. À Dakar, cette pratique appelée "xessal" fait entrer en jeu, près de 9 fois sur 10, des préparations cosmétiques contenant des corticoïdes de haute activité. Si ses complications cutanées ont été inventoriées, la possibilité d'un éventuel retentissement systémique doit être envisagée. Celui-ci suppose une pénétration transcutanée de corticoïdes qui pourrait induire une inertie de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Un dosage de cortisolémie à 8 h, suivi d'un nouveau dosage une heure après 250 µg de tétracosactide par voie intramusculaire, ont été réalisés chez 12 femmes pratiquant le xessal depuis plus de 10 ans. La cortisolémie de 8 h était mesurée chez 9 femmes indemnes et ne présentant pas de pathologie ni de traitement pouvant interférer avec le métabolisme des glucocorticoïdes. Les témoins présentaient toutes une cortisolémie matinale au-dessus du seuil inférieur de normalité du laboratoire fixé à 276 nmol/l (moy = 521 ± 113 nmol/l). Les femmes exposées avaient des cortisolémies de 8 h significativement inférieures à celles des témoins (264 ± 81 nmol/l; p < 0,001) et situées en dessous du seuil chez 9 d'entre elles. Après stimulation, les cortisolémies remontaient chez toutes les femmes testées (469 ± 196 nmol/l) mais de façon limitée chez 3 patientes. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien concerne la majorité des utilisatrices. Si il ne semble pas atteindre des niveaux exposant à une décompensation en cas de stress, il authentifie l'imprégnation de l'organisme par des corticoïdes exogènes dont les effets indésirables systémiques peuvent donc être attendus au cours de la pratique du xessal.

bleaching agent
glucocorticoid
adverse effect
Senegal
Sub-Saharan Africa

agent dépigmentant
corticoïde
effet indésirable
Sénégal
Afrique intertropicale

Introduction

La recherche et l'entretien d'un éclaircissement de la peau par l'usage de cosmétiques dépigmentants préoccupent de nombreuses femmes mélanodermes. Elle concernerait jusqu'à la moitié des groupes féminins de 15 à 45 ans étudiés en Afrique de l'Ouest (11, 16). Au Sénégal, cette pratique appelée en wolof "xessal" met en jeu des produits artisanaux vendus sur les marchés et dont la plupart contiennent des

corticoïdes de haute activité (19). Des effets secondaires dermatologiques qui leur sont attribuables comme les vergetures, l'amaigrissement cutané, la fragilité vasculaire s'observent chez de nombreuses utilisatrices (12, 15). De tels dérivés étant susceptibles d'être absorbés par voie transcutanée, on peut se demander si le xessal expose à une diffusion de corticoïdes exogènes dans l'organisme et donc aussi à un risque d'effets indésirables systémiques. On sait que cette imprégnation peut entraîner, par un mécanisme de feed-back, une réduction de

la stimulation corticotrope hypothalamo-hypophysio-surrénalienne, se traduisant notamment par une diminution de la sécrétion basale du cortisol dont le devenir après stimulation par du tétracosactide (Synacthène®) permet d'évaluer la réponse fonctionnelle de la cortico-surrénale (13). La réalisation de ces dosages chez les patientes pratiquant le xessal devrait donc autoriser l'authentification de la pénétration transcutanée des corticoïdes impliqués et constituer un élément d'appréciation de son intensité.

Patients et méthodes

L'étude a été réalisée dans le cadre d'une consultation de médecine générale à l'Hôpital Principal de Dakar, à partir du 1^{er} février 2000.

Les douze premières femmes volontaires pratiquant le xessal de façon continue depuis plus de 10 ans et indemnes de critères d'exclusion définis ci-après constituaient le groupe exposé. On excluait en effet les sujets ayant déjà bénéficié de traitements comportant des corticoïdes, qu'ils aient été administrés par voie orale, parentérale ou en aérosols, les patientes présentant un état dépressif, une cirrhose ou une maladie impliquant les surrénales et enfin celles observant un traitement connu pour pouvoir interférer avec le métabolisme du cortisol.

Douze patientes, immédiatement consécutives aux précédentes dans le même recrutement, mais sans antécédent d'utilisation du xessal et avec les mêmes critères d'exclusion, étaient destinées à constituer un groupe témoin. Chaque sujet devait faire l'objet dans les 4 jours suivant la consultation d'identification d'une détermination de la cortisolémie à jeun à 8 h du matin. Chez les utilisatrices de xessal, elle était immédiatement suivie de l'administration intramusculaire de 250 µg de tétracosactide et d'un nouveau dosage 1 h plus tard. Les dosages étaient réalisés à partir du sérum par une méthode immuno-enzymatique (Réactif VIDAS Cortisol®) avec laquelle la limite inférieure des valeurs considérées comme normales à 8 h du matin est de 276 nmol/l pour le laboratoire de biochimie de l'hôpital.

Toutes les femmes exposées se sont présentées pour ces tests. Leur âge était compris entre 31 et 58 ans (moy = 43,3 ± 9 ans) et leur index de masse corporelle (IMC) entre 23 et 43 (moy = 29,6 ± 5,6). Les motifs de consultation étaient le suivi d'un diabète (n = 4), d'une HTA (n = 2), des troubles digestifs fonctionnels (n = 3), une infection urinaire basse (n = 1), une anémie post-palustre (n = 1), des lombalgies mécaniques (n = 1). Seules 9 des patientes envisagées comme témoins se sont soumises au prélèvement. Leur âge était compris entre 35 et 59 ans (moy = 47,7 ± 8,8 ans), leur IMC entre 18 et 38 (moy = 29,6 ± 5,6). Elles avaient consulté pour un diabète (n = 3), une HTA (n = 2), des troubles digestifs fonctionnels (n = 2), des migraines (n = 1), une arthrose cervicale (n = 1). Sur le plan statistique, les comparaisons de moyennes ont été effectuées par le test de t corrigé pour les petits échantillons et les comparaisons de rang de séries par le test U de MANN et WHITNEY.

Résultats

Chez les 9 témoins, la cortisolémie de base était comprise entre 392 et 691 nmol/l (moy = 521 ± 113 nmol/l). Chez les patientes exposées, la cortisolémie moyenne à 8 h était de 264 ± 81 nmol/l et 9 d'entre elles avaient des valeurs inférieures au seuil de normalité du laboratoire (tableau 1). Ces valeurs étaient significativement différentes des valeurs du groupe témoin, tant en ce qui concerne la comparaison des

Tableau 1.

| Cortisolémies (nmol/l) à 8h et 1 h après 250µg de tétracosactide chez 12 femmes sous xessal. <i>Plasma cortisol (nmol/l) at 8 h am and 1 h after 250 µg of cosyntropin (Synacthen) in 12 women using "xessal".</i> | | |
|---|-----|-------------------------------|
| patientes | 8 h | cortisolémie post-stimulative |
| 1 | 259 | 477 |
| 2 | 265 | 826 |
| 3 | 259 | 478 |
| 4 | 174 | 610 |
| 5 | 295 | 1104 |
| 6 | 447 | 1002 |
| 7 | 167 | 850 |
| 8 | 384 | 712 |
| 9 | 230 | 894 |
| 10 | 218 | 453 |
| 11 | 246 | 635 |
| 12 | 218 | 759 |

moyennes ($p < 0,001$) que par le test U de MANN et WHITNEY ($p < 0,01$).

Une heure après l'injection intramusculaire de 250 µg de tétracosactide, les cortisolémies des femmes exposées s'élevaient au-dessus de 452 nmol/l. Le gain par rapport à la cortisolémie de base était compris entre 218 et 804 nmol/l (moy = 469 ± 196 nmol/l). Le rapport des cortisolémies après et avant test allait de 1,8 à 5,1 (moy = 2,9 ± 1,1), mais il n'y avait pas de corrélation entre la cortisolémie matinale et la cortisolémie après stimulation ($r = 0,36 - ns$).

Discussion

La pratique du xessal, véritable phénomène de société en Afrique de l'Ouest, n'a pas fait l'objet d'étude de prévalence dans la population féminine générale à Dakar, alors qu'elle a été évaluée à 25 % à Bamako (11) et 59 % à Lomé (16). Cependant, elle concerne 28 % des femmes de notre recrutement hospitalier qui draine essentiellement une clientèle citadine de niveau socio-économique plutôt favorisé. Les utilisatrices se procurent les produits sur les marchés où ils circulent sans aucun contrôle et sont proposés par des revendeurs dépourvus de toute compétence officinale. Les cosmétiques utilisés sont des dermocorticoïdes détournés des circuits pharmaceutiques officiels, des pommades "éclaircissantes" importées par divers réseaux parallèles, à la composition rarement précisée, et des préparations artisanales confectionnées sur place par mélanges comprenant des ingrédients précédents. Les utilisatrices recourent souvent à plusieurs produits et en changent dans le temps. Au Sénégal, au cours d'une enquête ponctuelle réalisée en 1992 et comprenant une analyse de la composition des produits par chromatographie liquide haute performance, il est apparu que 87 % des femmes d'un échantillon de pratiquantes du xessal utilisaient des dermocorticoïdes (19). Les applications concernent généralement la totalité du tégument avec un rythme au moins quotidien (18). Motivées par un éclaircissement de leur teint, elles sont dissuadées d'abandonner cette pratique par le rebond mélanique qui suit tout sevrage, si bien qu'elles peuvent la perpétuer en cas d'émigration vers un pays du nord. L'établissement de valeurs normales basales et post-stimulatives de la cortisolémie chez l'Africain ne semble pas avoir fait l'objet de travaux spécifiques. Dans une étude comparative réalisée chez des femmes américaines et japonaises saines, KAWASAKI *et al.* n'ont pas trouvé de différence entre les cortisolémies à 8 h dont les valeurs moyennes les plus faibles étaient de 483 ± 66 nmol/l (9), ce qui coïncide avec celles qui ont été mesurées chez nos témoins. Les valeurs situées en dessous du seuil indiqué par le laboratoire chez 9 des 12 femmes exposées sont donc nettement anormales.

Les 3 patientes ayant les cortisolémies matinales les plus élevées peuvent ne pas avoir usé de cosmétiques contenant des corticoïdes au cours des dernières semaines ou alors avoir utilisé avant le dosage une crème à base d'hydrocortisone dont l'absorption est susceptible d'élever l'hormonémie dans les heures suivant l'application (21). Les principaux corticoïdes de synthèse composant les préparations à usage dermatologique comme la dexaméthasone, la bétaméthasone, le clobétasol et les dérivés fluorés n'interfèrent pas dans la détermination de la cortisolémie. Si leur absorption peut être objectivée par des dosages plasmatiques spécifiques, la diminution de la cortisolémie endogène constitue un témoin indirect suffisant de celle-ci (24).

La détermination de seuils cortisolémiques prédictifs d'insuffisance cortico-surrénalienne est controversée car la plage de superposition des valeurs normales et pathologiques est très étendue. Dans une série de 32 sujets atteints, tous ceux qui ne répondaient pas du tout au Synacthène® avaient une cortisolémie matinale inférieure à 200 nmol/l et aucune réponse insuffisante n'était observée chez des témoins quand celle-ci dépassait 500 nmol/l (1). Une cortisolémie inférieure à 442 nmol/l 1 h après l'administration intramusculaire de 250 µg de tétracosactide est retenue par LONGUI *et al.* pour affirmer un déficit de sécrétion des glucocorticoïdes (10). Toutes nos patientes ont des valeurs nettement au-dessus de ce seuil, sauf trois d'entre elles, et l'on sait que des réponses normales sous stimulation à 250 µg peuvent ne plus l'être après utilisation d'1 µg de tétracosactide dont la signification physiologique semble meilleure (4, 6, 17).

Si des effectifs plus importants et peut-être d'autres tests sont nécessaires pour préciser le risque d'insuffisance sécrétoire en cas de stress, cette étude établit néanmoins que la pratique du xessal depuis plus de 10 ans à Dakar s'accompagne fréquemment de stigmates hormonaux traduisant une imprégnation systémique par des corticoïdes absorbés par voie transcutanée. Si un déficit fonctionnel de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ne peut être affirmé, il existe un freinage des structures participantes. Cette possibilité est connue dans l'emploi de topiques à titre thérapeutique; l'absorption dépend de la classe de corticoïdes utilisée (7), de la surface traitée, de la fréquence des applications (22) et de la nature des lésions cutanées (20). En outre, le coefficient de pénétration sur une peau initialement saine augmente avec la répétition des applications (23). De nombreux facteurs favorisant un passage transcutané significatif de corticoïdes existent donc avec cette pratique cosmétique. Les utilisatrices s'avèrent ainsi théoriquement exposées aux effets indésirables systémiques des corticothérapies au long cours. Certains d'entre eux, comme la redistribution des graisses au niveau facio-cervical donnant une apparence "opulente", sont sans doute implicitement recherchés puisque correspondant à des standards esthétiques considérés comme attractifs. L'euphorie, voire les états submaniaques qu'entretient chez certains sujets la prise de corticoïdes (2), peuvent également participer à la pérennisation des applications. Cependant, celles-ci ouvrent aussi la porte aux complications métaboliques délétères majeures que constituent les troubles de la glycorégulation, la rétention hydrosodée et la diminution de la fixation osseuse du calcium. Si la sensibilité aux processus ostéopéniques semble moindre chez l'Africain noir (14), les conséquences osseuses des corticothérapies au long cours n'y ont pas encore fait l'objet d'études spécifiques. En revanche, le diabète et l'HTA sont de plus en plus fréquemment rencontrés dans les villes africaines, et notamment à Dakar (5, 8). La responsabilité du xessal comme facteur d'aggravation et d'entretien, sinon d'in-

duction, du diabète et de l'HTA mérite donc d'être envisagée. Par ailleurs, dans un contexte de prévalence élevée de la tuberculose, il paraît aussi opportun de s'interroger sur une éventuelle majoration du risque d'exprimer cette maladie (3).

Conclusion

A lors que les complications cutanées de l'utilisation d'agents dépigmentants par les populations mélanodermes sont bien connues, cette étude confère un support physiopathologique à de possibles conséquences systémiques dues à la pénétration transcutanée de corticoïdes contenus dans les préparations. Ce phénomène de société rejoint ainsi des préoccupations de santé publique concernant notamment des maladies hautement prévalentes comme le diabète, l'HTA, voire la tuberculose. D'autres travaux sont nécessaires pour préciser ces relations ainsi que pour mieux connaître les déterminants psycho-sociaux de ces pratiques afin de pouvoir les combattre par des mesures d'éducation et de réglementation adaptées.

Références bibliographiques

1. AGWU JC, SPOUDEAS H, HINDMARCH PC, PRINGLE PJ & BROOK CG - Test of adrenal insufficiency. *Arch Dis Child*, 1999, **80**, 330-333.
2. BROWN ES & SUPPES T - Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*, 1998, **5**, 239-246.
3. CISNEROS JR & MURRAY KM - Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother*, 1996, **30**, 1298-1303.
4. DARMON P, DADOUN F, FRACHEBOIS C, VELUT JG, BOULLU S *et al.* - On the meaning of low-dose ACTH (1-24) tests to assess functionality of the hypothalamic pituitary adrenal. *Eur J Endocrinol*, 1999, **140**, 51-55.
5. DELPEUCH F & MAIRE B - Obésité et développement dans les pays du sud. *Méd Trop*, 1997, **57**, 380-388.
6. DICKSTEIN G, SHECHNER C, NICHOLSON WE, ROSNER I, SHEN-ORR Z *et al.* - Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 773-778.
7. ELLISON JA, PATEL L, RAY DW, DAVID TJ & CLAYTON PE - Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics*, 2000, **105**, 794-799.
8. KANE A, BA SA, SARR M, DIOP BI, HANE L *et al.* - L'HTA au Sénégal: aspects épidémiologiques, cliniques et problèmes de la prise en charge thérapeutique. *Dakar Méd*, 1995, **40**, 157-161.
9. KAWASAKI T, NAKAMAUTA S, UEZONO K, UENO M, ABE I *et al.* - Plasma cortisol concentrations and circadian rhythm in healthy young Japanese and Caucasians. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 1981, **57**, 795-805.
10. LONGUI CA, VOTTERA A, HARRIS AG & CHROUSOS GP - Plasma cortisol responses after intramuscular corticotropin 1-24 in healthy men. *Metabolism*, 1998, **47**, 1419-1422.
11. MAHE A, BLANC L, HALNA JM, KEITA S, SANOGO T & BOBIN P - Enquête épidémiologique sur l'utilisation de produits cosmétiques à Bamako. *Ann Dermatol Vénérolog*, 1993, **120**, 190-199.
12. MAHE A, KEITA S & BOBIN P - Complications dermatologiques de l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants à Bamako. *Ann Dermatol Vénérolog*, 1994, **121**, 142-146.
13. NYE EJ, GRICE JE, HOCKINGS GI, STRAKOSCH CR, CROSBIE GV *et al.* - Comparison of adrenocorticotropin (ACTH) stimulation tests and insulin hypoglycemia in normal human: low dose, standard high dose, and 8-hour ACTH (1-24) infusion tests. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 3648-3655.

14. PARISIEN M, COSMAN F, MORGAN D, SCHNITZER M, LIANG X *et al.*- Histomorphometric assessment of bone mass, structure and remodeling: a comparison between healthy black and white premenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1997, **12**, 948-957.
15. PITCHE P, AFANOU A, AMANGA Y & TCHANGAI-WALLA K - Prévalence des accidents cutanés liés à l'utilisation de cosmétiques dépigmentants chez les femmes à Lomé. *Santé*, 1997, **7**, 161-164.
16. PITCHE P, AFANOU A, AMANGA Y & TCHANGAI-WALLA K - Les pratiques cosmétiques dépigmentantes des femmes à Lomé. *Méd Afr Noire*, 1998, **45**, 709-713.
17. RASMUSON S, OLSSON T & HAGG E - A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol*, 1996, **44**, 151-156.
18. SCARPA A & GUERCI A - Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderma populations. *J Ethno-pharmacol*, 1987, **19**, 17-66.
19. SYLLA R, DIOUF A, NIANE B, NDIAYE B, GUISSÉ MB *et al.*- Pratique de la dépigmentation artificielle de la peau chez les femmes à Dakar et étude analytique des produits dits cosmétiques utilisés. *Dakar Méd*, 1994, **39**, 223-226.
20. TURPEINEN M, MASHKILLEYSON N, BJORKSTEIN F & SALO OP - Percutaneous absorption of hydrocortisone during exacerbation and remission of atopic dermatitis in adults. *Acta Dermatol Vénérolog*, 1998, **68**, 331-335.
21. TURPEINEN M, SALO OP & LEISTI S - Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol*, 1986, **115**, 475-484.
22. WESTER RC, NOONAN PK & MAIBACH HI - Frequency of application on percutaneous absorption of hydrocortisone. *Arch Dermatol*, 1980, **113**, 620-622.
23. WESTER RC, NOONAN PK & MAIBACH HI - Percutaneous absorption of hydrocortisone increases with long-term administration. *In vivo study in the rhesus monkey. Arch Dermatol*, 1980, **116**, 186-188.
24. ZIRKER D, KRUEGER GG & MEIKE AW - Percutaneous absorption of dexamethasone estimated by a plasma radioimmunoassay. *J Invest Dermatol*, 1976, **66**, 376-378.