

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 3 décembre 2014 à POITIERS
par Mademoiselle VILLEMONTÉ Laure
Née le 10 octobre 1989

**L'eau de Dalibour et les produits topiques au Cuivre/Zinc :
intérêt dans les irritations cutanées**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SARROUILHE Denis

Membres : Madame THEVENOT Sarah, Maître de conférences d'Hygiène
Madame COUTANCEAU Christine,
Responsable médico-marketing Direction médicale A-DERMA
Monsieur DROSSARD Joël, Pharmacien

Directeurs de thèse : Mmes THEVENOT et COUTANCEAU

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 3 décembre 2014 à POITIERS
par Mademoiselle VILLEMONTÉ Laure
Née le 10 octobre 1989

**L'eau de Dalibour et les produits topiques au Cuivre/Zinc :
intérêt dans les irritations cutanées**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SARROUILHE Denis

Membres : Madame THEVENOT Sarah, Maître de conférences d'Hygiène
Madame COUTANCEAU Christine,
Responsable médico-marketing Direction médicale A-DERMA
Monsieur DROSSARD Joël, Pharmacien

Directeurs de thèse : Mmes THEVENOT et COUTANCEAU

Liste des enseignants

Professeurs des Universités des disciplines pharmaceutiques :

FAUCONNEAU Bernard, toxicologie

GUILLARD Jérôme, pharmacochimie

IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale

JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique

LEVESQUE Joël, pharmacognosie

OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique et biopharmacie, pharmacie industrielle

PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques

RABOUAN Sylvie, sciences physico-chimiques, chimie physique

SARROUILHE Denis, physiologie humaine

SEGUIN François, biophysique

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers des disciplines pharmaceutiques :

COUET William, pharmacie clinique

MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique

Maîtres de Conférences des Universités des disciplines pharmaceutiques :

BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique

BODET Charles, bactériologie

BON Delphine, biophysique

BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie

CHARVET Caroline, physiologie, anatomie humaine

DEBORDE-DELAGE Marie, Sciences physico-chimiques

DEJEAN Catherine, pharmacologie générale et clinique

DELAGE Jacques, Biomathématiques, biophysique

FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire

GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie

GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie

HUSSAIN Didja, pharmacotechnie, biopharmacie

INGRAND Sabrina, toxicologie

MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie, chimie organique

PAIN Stéphanie, toxicologie

RIOUX-BILAN Agnès, biochimie

TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie

THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire

WAHL Anne, chimie analytique

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers des disciplines

pharmaceutiques :

THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

RAGOT Stéphanie, droit et économie de la santé

DUPUIS Antoine, pharmacie clinique

BARRA Anne, immunologie

Maîtres de Conférences associés – Officine

DELOFFRE Clément, officine (pharmacie)

HOUNKANLIN Lydwyn, officine (pharmacie)

Autre Professeur du 2nd degré :

DEBAIL Didier, anglais

Maître de langue :

LILWALL Amy, anglais

Remerciements

A Monsieur Denis SARROUILHE, professeur de physiologie humaine à la Faculté de Pharmacie de Poitiers.

Mes premiers remerciements vont à M. SARROUILHE pour avoir accepté de présider ma thèse et de juger mon travail.

A Madame Sarah THEVENOT, maître de conférence d'hygiène à la Faculté de Pharmacie de Poitiers.

Je vous remercie de m'avoir accordé votre temps, votre patience et de m'avoir épaulée dans ce travail.

A Madame Christine COUTANCEAU, responsable médico-marketing Direction Médicale A-Derma, des laboratoires Pierre Fabre Dermo Cosmétique.

Sans qui ce travail n'aurait pas été possible et avec qui tout a commencé...
Merci de m'avoir guidée, soutenue et donné confiance autant lors de mon stage que lors de la rédaction de ce travail.

A Monsieur Joël DROSSARD, Pharmacien d'Officine à Niort.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine de nombreuses fois au cours de mes études. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Remerciements

A mes parents,

Qui ont toujours cru en moi, et ont été d'un profond soutien au cours de ces études. Leur dévouement a été sans faille tout au long de ces années et ils n'ont jamais hésité à donner le meilleur d'eux-mêmes pour m'accompagner dans ces moments. Pour votre soutien dans mes études, et pour tout le reste, je vous dédie ce travail comme témoignage de ma gratitude et de mon amour.

A Alan,

Qui a toujours été là, de près ou de loin depuis quelques années. Ta présence et ton soutien font de toi un partenaire de vie idéal.

A mes soeurs, Claire et Florence,

Pour leur présence et leur soutien depuis toujours. Je pense également à mes neveux Raphaël et Edouard et mes beaux-frères.

Nous sommes l'exemple qu'au-delà des liens de sang nous formons une famille solide et unie, dont je suis particulièrement fière.

A Marie,

Ma binôme au cours de toutes ces années. Toutes nos expériences vécues font que tu auras toujours une place particulière dans mon coeur.

A Adèle,

Qui est devenu un élément pilier de mon entourage. Notre amitié n'est pas prête de se terminer...

A mes amis,

D'ici et d'ailleurs... Vous m'avez tous apporté, chacun à votre manière. Il y aura toujours une place pour vous dans mon coeur...

A mes grands-parents,

Odette, Delphine, Roger et Henri, vous m'avez vu grandir et avez été des modèles pour moi. Où que vous soyez, recevez le témoignage de ma gratitude et mon amour.

Sommaire

Introduction.....	11
I – L'eau de Dalibour	12
1. Historique de l'eau de Dalibour.....	12
1.1 Les origines mystérieuses.....	12
1.2 La sortie de l'inconnu au XVIII ^e siècle.....	13
1.2.1 En médecine humaine.....	13
1.2.2 En médecine vétérinaire.....	13
1.3 Le début du XIX ^e siècle, la popularisation puis l'oubli.....	14
1.4 Le XX ^e siècle : Sabouraud et la renaissance.....	15
1.5 L'utilisation en thérapeutique humaine au XX ^e siècle.....	17
2. La formule de l'eau de Dalibour.....	20
2.1 Les ingrédients de l'eau de Dalibour.....	20
2.1.1 Sulfate de cuivre.....	20
2.1.2. Sulfate de zinc.....	20
2.1.3. Camphre ou soluté alcoolique fort de camphre.....	21
2.1.4. Safran ou teinture de safran.....	21
2.2 Evolution de la formule au cours du temps.....	22
II – Le cuivre et le zinc	26
1. Le cuivre.....	26
1.1. Utilisation antique et moderne.....	26
1.2. Le cuivre nécessaire pour les organismes vivants.....	28
1.2.1 Généralités.....	28
1.2.2 Le cuivre et la peau.....	30
1.2.2.1. Effet thérapeutique sur la peau.....	30
1.2.2.2. Pénétration cutanée et toxicité pour l'humain.....	32
1.3. Le cuivre comme biocide.....	33
1.3.1. La découverte du pouvoir biocide.....	33
1.3.2. Le mécanisme de toxicité.....	34
1.3.2.1. Généralités.....	34
1.3.2.2. Le cuivre bactéricide.....	35
1.3.2.2.1. Altération de la membrane.....	35
1.3.2.2.2. Altération des protéines.....	36
1.3.2.2.3. Altération des acides nucléiques.....	36
1.3.2.3. Autre pouvoir biocide du cuivre.....	37
1.3.2.4. Puissance biocide du cuivre.....	38
1.3.2.5. Résistance des micro-organismes au cuivre.....	38

1.3.2.5.1. Exclusion par modification de la perméabilité membranaire	38
1.3.2.5.2. Séquestration intra- et extra- cellulaire	39
1.3.2.5.3. Transport actif par pompe d'efflux.....	39
1.3.2.5.4. Détoxification enzymatique.....	39
1.3.2.5.5. Réduction de la sensibilité des cibles aux ions métalliques.	39
2. Le zinc.....	40
2.1. Utilisation antique et moderne	40
2.2. Le zinc nécessaire pour les organismes vivants.....	41
2.2.1. Généralités	41
2.2.1.1 Le zinc et la cellule.....	42
2.2.1.2 Le zinc et les systèmes.....	43
2.2.1.3. Déficience en zinc	44
2.2.2. Le zinc et la peau	44
2.2.2.1. Généralités.....	44
2.2.2.2. Zinc et cicatrisation.....	45
2.2.2.2.1. Mécanisme.....	45
2.2.2.2.1.1. Stimulation du processus de réparation	45
2.2.2.2.1.2. Diminution de l'inflammation	46
2.2.2.2.2. Efficacité d'un traitement topique	46
2.2.2.3. Absorption du zinc en topique.....	47
2.3. Le zinc comme antimicrobien	48
2.3.1. Mécanisme d'action.....	48
2.3.2. Efficacité antimicrobienne	48
3. Conclusion sur l'association.....	50
III – Les dermites irritatives.....	51
1. Généralités.....	51
1.1. Définition.....	51
1.2. Physiopathologie	51
1.2.1. Aspect clinique	51
1.2.2. Mécanisme irritatif	52
1.2.2.1. Rupture de la fonction barrière.....	53
1.2.2.2. Cercle vicieux.....	54
1.2.2.3. Réparation	54
1.2.3. Dermite irritatives aiguës et chroniques	55
1.2.3.1. La dermite irritative aiguë.....	55
1.2.3.2. La dermite irritative chronique.....	56
1.2.4 Les agents irritants.....	57
1.2.4.1. Les types d'agents irritants	57
1.2.4.1.1. Les agents chimiques.....	57

1.2.4.1.2. Les facteurs mécaniques	57
1.2.4.1.3. Les facteurs climatiques.....	58
1.2.4.1.4. Les facteurs infectieux	58
1.2.4.2. Les facteurs modulant la réponse.....	59
1.2.4.2.1. Le site d'irritation.....	59
1.2.4.2.2. Les sujets à risque.....	59
1.3. Diagnostic différentiel	60
1.3.1. La dermatite allergique de contact.....	60
1.3.2. La dermatite atopique	60
1.4. Prise en charge et prévention	61
2. Quelques dermatites irritatives de contact.....	62
2.1. Dermite irritative des mains.....	62
2.2. L'érythème fessier	63
2.3. Perlèche et chéilite	64
IV – Les produits topiques au Cuivre/Zinc	67
1. A-Derma – Dermalibour+.....	67
1.1. Actifs utilisés.....	67
1.2. Composition de la gamme.....	67
2. Avène – Cicalfate	68
2.1. Actifs utilisés.....	68
2.2. Composition de la gamme.....	69
3. La Roche Posay - Cicaplast.....	69
3.1. Actifs utilisés.....	69
3.2. Composition de la gamme.....	70
4. Bioderma – Cicabio	70
4.1. Actifs utilisés.....	70
4.2. Composition de la gamme.....	71
5. Uriage – Cu-Zn+	71
5.1. Actifs utilisés.....	71
5.2. Composition de la gamme.....	71
6. Saint Gervais – MB Dermo.....	72
7. SVR - Hydracuire.....	73
8. Topicrem - Cica.....	73
9. Mustela - Stelatria.....	74
9.1. Actifs utilisés.....	74
9.2. Composition de la gamme.....	74
Conclusion	75

Liste des figures.....	76
Liste des tableaux	78
Bibliographie.....	79
Résumé	90
Serment de Galien.....	91

Introduction

Crée au début du XVIII^e siècle, l'eau de Dalibour a longtemps été utilisée comme antiseptique externe favorisant la guérison des plaies et blessures.

Cette préparation ancestrale, toujours enseignée sur les bancs des Facultés de Pharmacie, contient comme actifs principaux du cuivre et du zinc.

Depuis quelques années, ces deux actifs sont largement utilisés par les laboratoires dermo cosmétiques dans des préparations topiques indiquées dans la prise en charge des irritations et agressions modérées de la peau.

Dans ce travail nous verrons comment et pourquoi cette eau antiseptique a traversé les siècles pour être encore utilisée dans nos pharmacies modernes sous la forme de produits dermo cosmétiques pour traiter les irritations cutanées.

Dans une première partie nous aborderons l'aspect historique de l'eau de Dalibour, sa création, comment elle nous est parvenue et comment sa formule a évolué au cours du temps.

Dans une seconde partie nous étudierons le mode d'action du cuivre et du zinc afin d'expliquer leur action réparatrice et assainissante.

Nous verrons ensuite ce qu'est une dermatite irritative, quel est son mécanisme physiopathologique et sa prise en charge avant de détailler 3 dermatites en particulier.

Et enfin, dans une dernière partie nous montrerons comment les marques dermo cosmétiques ont su adapter la formule de l'eau de Dalibour sur le marché actuel pour répondre à la prise en charge des irritations cutanées.

I – L'eau de Dalibour

L'eau de Dalibour, préparation magistrale à base de cuivre et de zinc est encore de nos jours enseignée sur les bancs des Facultés de pharmacie. Cette solution antiseptique locale est utilisée dans le traitement des infections cutanées bénignes [1].

L'histoire de cette préparation, bien connue des pharmaciens et des dermatologues, prend racine au XVI^e siècle, à la fin de la Renaissance.

1. Historique de l'eau de Dalibour

1.1 Les origines mystérieuses

Les origines de l'eau de Dalibour sont floues. Certains attribuent son invention à Jean d'Ailleboust, médecin d'Henri IV, d'autres à Jacques Dalibour, chirurgien des armées de Louis XIV.

Jean d'Ailleboust fut le premier médecin du roi Henri IV. Il est le fils de Pierre d'Ailleboust, qui était lui même le « médecin ordinaire » de François I^{er}.

Ce nom de famille, « d'Ailleboust », a été souvent écorché dans les textes, et s'est retrouvé écrit « d'Alibourg » ou encore « d'Alibour », nom qui ressemble étrangement à celui de notre eau. Il serait possible qu'un médecin de roi, au contact des maladies, puisse développer une préparation à visée antiseptique. Cependant, au XVI^e siècle, le médecin est un savant qui ne manipule pas ses patients, et la chirurgie est considérée comme une discipline inférieure. Il semble donc improbable que le médecin du roi Henri IV ait inventé l'antiseptique externe qu'est l'eau de Dalibour.

Le Dr Dorveaux, dans ses écrits rétablit la vérité et rend la paternité de l'eau de Dalibour au travail d'un chirurgien, celui de Jacques Dalibour (*Figure 1*).

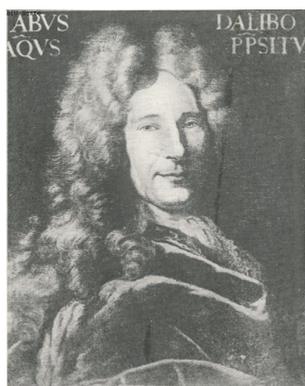


Figure 1 : Portrait de Jacques Dalibour [2]

Jacques Dalibour est mort en 1735, son année de naissance est inconnue. Il ne semble pas y avoir de lien de parenté entre Jean d'Ailleboust et Jacques Dalibour. Reçu maître chirurgien à Paris en 1677 il devint le chirurgien major de la compagnie des gens d'armes entre 1677 et 1730, c'est à dire le chirurgien des armées de Louis XIV. Il participa à de nombreuses campagnes militaires sous Louis XIV, la Régence et Louis XV. Très impliqué dans la communauté des chirurgiens (4^e prévôt de la communauté des maîtres chirurgiens de Paris), il était fréquemment confronté aux plaies et à leurs complications et était donc à même de créer un antiseptique externe qui serait très utile dans les armées.

Le Dr Dorveaux attribue l'invention de l'eau de Dalibour à Jacques Dalibour aux alentours de l'année 1700 [3, 4].

1.2 La sortie de l'inconnu au XVIII^e siècle

1.2.1 En médecine humaine

L'eau de Dalibour au début du XVIII^e siècle reste encore méconnue et n'est pas utilisée en médecine humaine.

En 1760, Louis-Armand Jaussin, le petit fils de Jacques Dalibour devenu apothicaire, fait connaître les remèdes secrets de son grand-père et publie dans le « Mercure de France » :

« Tels sont les remèdes que l'on annonce aujourd'hui. C'est le fruit des méditations et des études profondes de feu M. d'Alibout, grand-père maternel du sieur Jaussin. (...)

- La fameuse eau d'Alibout, qui porte le nom de son auteur il y a plus de soixante ans. On sait combien elle est excellente pour toutes sortes de plaies, blessures, coups d'épée, de sabre, de tous instruments tranchans, contondants. »

Il en refait une 2^e publication au « Mercure de France » en mai 1761. Ainsi débute l'utilisation populaire de l'eau de Dalibour en thérapeutique humaine [3, 4].

1.2.2 En médecine vétérinaire

Si l'eau de Dalibour en thérapeutique humaine n'est rendue publique qu'en 1760 par Louis-Armand Jaussin, François-Alexandre de Garsault, vétérinaire, avait déjà publié une première formule de l'eau de Dalibour en 1741, soit 20 ans avant Mr Jaussin.

François-Alexandre de Garsault né en 1691 et mort en 1778 était le « ci-devant capitaine en survivance du Haras du Roi ». Personne en charge des chevaux du roi, il avait de hautes relations dans le domaine médical et était notamment un ami de Chirac, médecin de Louis XV. C'est sûrement par ses relations qu'il a eu connaissance de l'eau de Dalibour.

François-Alexandre de Garsault publie la première formule de l'eau de Dalibour en 1741 dans « Le nouveau parfait maréchal » et lui donne son surnom de « eau de merveille ».

Dans son manuel il dit « *Cette eau nettoye et digère les matières des playes, elle est très vulnérables mais elle ne vaut rien sur les parties nerveuses* » pointant du doigt le défaut de l'eau de Dalibour dont l'application est douloureuse.

A la fin du XVIII^e siècle l'eau de Dalibour est très employée en médecine humaine et vétérinaire et connaît une très grande popularité [3, 4].

1.3 Le début du XIX^e siècle, la popularisation puis l'oubli

Au XIX^e siècle l'eau de Dalibour figure dans tous les formulaires de médecine et de pharmacie. Le nom de la formule varie ainsi que les pesées des ingrédients.

Elle figure tout d'abord dans le traité de médecine humaine de Charles-Louis Cadet de Gassicourt, le « Formulaire Magistral à l'usage des élèves en Médecine, en Chirurgie et en Pharmacie », édité en 1812.

Dans cet ouvrage, l'eau de Dalibour est indiquée dans les foulures, contusions, plaies purulentes et fétides, brûlures et cicatrisation post-inflammation.

Lors de la réédition du « Formulaire Magistral » en 1814 l'indication « ophtalmies chroniques » est ajoutée.

« Cette formule est irritante, caustique et d'application douloureuse. Elle ne saurait être utilisée que sur des ulcérations phagédéniques (creusant en profondeur), ou des plaies atones. Sur des plaies traumatiques, sur des suppurations superficielles et contre l'impétigo, elle peut être employée au tiers. » [3, 4]

Le Dr Sabouraud préconise 2 types d'application :

- La « Lotion incessante » par multiples tamponnements avec une ouate imbibée
- Le « Pansement humide permanent » qui consiste à laisser appliquer l'eau de Dalibour.

Il dit que « Le traitement est radical, en quelques heures les croûtes tombent, dès le lendemain, les lésions sèchent : en huit jours tout a disparu. » [4]

En 1913, dans « Entretiens de Dermatologie » il cite à nouveau l'eau de Dalibour comme « eau d'Alibour, agent d'antiseptie externe ».

Il dit : « C'est vraiment le médicament par excellence de l'impétigo contagieux, de l'echtyma, des épidermites suppuratives, des intertrigos suintants et j'ajouterais : c'est un admirable topique des blessures accidentelles, plaies, coupures banales », et en donne la « Formule mère » (Tableau I) :

Sulfate de Zinc	7 g
Sulfate de Cuivre	2 g
Camphre en poudre	0,5g
Safran	0,5 g
Eau distillée	300 g

Tableau I : Formule mère de l'eau de Dalibour par le Dr Sabouraud en 1913 [4]

Il indique cette « Formule mère » dans les ulcérations et les « mauvais bourgeons charnus ». Pour d'autres utilisations, il préconise de diluer cette eau mère 3 à 4 fois dans de l'eau, et crée ainsi l'eau de Dalibour faible, qui est la plus utilisée des deux formules aujourd'hui.

Cette formule de l'eau de Dalibour faible est bien moins douloureuse que la formule forte. A partir de sa création, l'eau de Dalibour faible connaît un regain d'intérêt. Cette préparation magistrale traversera le XX^e siècle et sera utilisée lors des deux guerres mondiales [4].

1.5 L'utilisation en thérapeutique humaine au XX^e siècle

Au XX^e siècle la formule de l'eau de Dalibour perdure et connaît ses premières évolutions sous forme de pâtes, pommades et crèmes.

De Hérain, médecin mobilisé durant la première guerre mondiale dans un centre de dermatologie-vénérologie à Vichy, étudie les propriétés thérapeutiques du cuivre après avoir lu les travaux du Dr Sabouraud.

En 1918, il publie « Le sulfate de cuivre en thérapeutique » où il cite l'eau de Dalibour dans les mêmes indications qu'avait données le Dr Sabouraud quelques années plus tôt. Il la préconise également en voie orale pour obtenir la « *désinfection intestinale et la diminution progressive des crachats chez les tuberculeux pulmonaires* », et dans les pyodermites et les complications septiques pariétales des interventions.

De Hérain serait le premier à avoir formulé l'eau de Dalibour sous forme de pommades et de pâtes, afin de permettre un contact prolongé avec la peau.

En 1923, l'eau de Dalibour figure au Codex (ancien nom de la Pharmacopée jusqu'en 1963) sous le nom de « Aqua-cupro-zincica ».

En 1936, on retrouve l'eau de Dalibour sous le nom de « eau de Merveille » dans « Nouvelle pratique dermatologique », ouvrage co-écrit par de grands noms de la dermatologie tels que Sabouraud ou Sézary [4].

Cet ouvrage rend l'invention des pommades, pâtes et crèmes de Dalibour à De Hérain :
« *L'eau de Dalibour faisant merveille dans toutes les pyodermites, de Hérain, a eu l'idée de préparer des pâtes, des pommades, des crèmes suivant les formules suivantes* » (Tableaux II, III et IV) :

Pâte d'Alibour		Pommade d'Alibour		Crème d'Alibour	
Sulfate de cuivre	0,25 g	Sulfate de cuivre	0,1 g	Sulfate de cuivre	0,06 g
Sulfate de zinc	0,25 g	Sulfate de zinc	0,1 g	Sulfate de zinc	0,03 g
Soufre précipité lavé	2 g	Eau QS pour dissoudre		Oxyde de zinc	5 g
Talc	15 g	Lanoline	5 g	Lanoline	5 g
Oxyde de zinc	15 g	Vaseline	40 g	Eau de chaux	15 g
Huile d'amande douce	20 g			Vaseline	10 g

Tableau II : Formule de la pâte d'Alibour [4]

Tableau III : Formule de la pommade d'Alibour [4]

Tableau IV : Formule de la crème d'Alibour [4]

En 1937, dans la nouvelle édition du Codex, l'eau de Dalibour y figure sous son nom définitif (et non plus aqua cupro-zincica) (Tableaux V et VI) :

Eau de Dalibour faible	
Sulfate de cuivre	1 g
Sulfate de zinc	3,5 g
Teinture de safran	1 g
Alcool camphré	10 g
Eau distillée	QS 1L

Tableau V : Formule de l'eau de Dalibour faible [4]

Eau de Dalibour Forte	
Sulfate de cuivre	10 g
Sulfate de zinc	35 g
Teinture de safran	1 g
Alcool camphré	10 g
Eau distillée	QS 1L

Tableau VI : Formule de l'eau de Dalibour forte [4]

En 1939 Albert Sézary publie un ouvrage « L'eau de Dalibour et les préparations dermatologiques qui en découlent ». Partant du principe que le sulfate de zinc est douloureux, il ajuste les doses d'actifs. Il fixe le sulfate de cuivre entre 0,10 et 0,15g pour 100g de préparation et le sulfate de zinc entre 0,15 et 0,25g, ces doses étant considérées comme « *actives et bien tolérées* » [4].

Il donne sa version de la crème de Dalibour (*Tableau VII*), qui a une action plus homogène et plus forte, utilisée pour les lésions peu irritées :

Crème de Dalibour de A.Sézary

Sulfate de cuivre	0,03 g
Sulfate de zinc	0,05 g
Eau distillée	3CC
Lanoline	5 g
Oxyde de zinc	1g
Vaseline	10g

Tableau VII : Formule de la crème de Dalibour de A.Sézary [4]

Il cite également d'autres formes galéniques dérivées telles que la pâte huileuse de Dalibour (en cas d'intolérance à la vaseline), la pommade de Dalibour (avec les sulfates de cuivre et de zinc dans une pommade à l'oxyde de zinc) et les crèmes de Dalibour ichtyolées, parfois mal supportées.

La formule de l'eau de Dalibour et de ses dérivés est ensuite maintes fois reprise et modifiée.

Dans les années 50, les antiseptiques modernes concurrencent l'eau de Dalibour qui voit sa renommée décroître.

Elle figure néanmoins encore dans le « *Vadémécum du Vétérinaire* » en 1978 [4] et toujours dans « *L'Officine* » de Dorvault en 1996 (23^e édition) [6].

La pommade de Dalibour, elle, figure encore de nos jours à la Pharmacopée XI^e édition sous le nom Pommade cupro-zincique ou pommade de Dalibour sans camphre [7].

A la fin du XX^e siècle les laboratoires Dermo-Cosmétiques développent des produits reprenant les actifs Cuivre-Zinc, c'est le cas du laboratoire Pierre Fabre, qui en 1992 au sein de la marque A-Derma crée la pommade Dermalibour, dont le nom est largement inspiré de notre eau [8].

2. La formule de l'eau de Dalibour

2.1 Les ingrédients de l'eau de Dalibour

L'eau de Dalibour est composée de 5 ingrédients : l'eau distillée qui est le solvant permettant de mettre en solution le sulfate de cuivre, le sulfate de zinc, le camphre et le safran.

Les sulfates de cuivre et de zinc sont les composants majeurs de cette préparation, et leur forme utilisée (sulfate) ne change pas au cours de l'évolution de la formule. Contrairement aux sulfates, le camphre et le safran voient leur utilisation évoluer au cours du temps.

2.1.1 Sulfate de cuivre

Le sulfate de cuivre, CuSO_4 est une poudre blanche (sous forme anhydre) hygroscopique qui devient un solide bleu au contact de l'eau.

Le produit est un toxique irritant par inhalation, par ingestion (provoque douleurs, brûlures, nausées, vomissements et diarrhées) et au contact de la peau et des yeux (provoquant rougeurs et douleurs) [9, 10].

Selon « l'Officine » de Dorvault, le sulfate de cuivre peut être employé comme antiseptique, désinfectant, astringent ou caustique [6].

2.1.2. Sulfate de zinc

Le sulfate de zinc, ZnSO_4 se présente sous la forme d'une poudre cristalline ou de granules.

Le produit est irritant par inhalation, par ingestion (provoque diarrhées, nausées et vomissements) et par contact avec la peau et les yeux (rougeurs et brûlures) [11].

Selon « l'Officine » de Dorvault, autrefois le sulfate de zinc était employé par voie orale comme astringent, fébrifuge, antispasmodique et surtout émétique. Il servait également à la désinfection des baignoires dans les établissements de bains [6].

2.1.3. Camphre ou soluté alcoolique fort de camphre

Les camphres sont des cétones d'alcools secondaires, les camphols [6].

Ils se présentent sous la forme de cristaux incolores ou blancs à l'odeur très caractéristique.

Ils sont très volatils à température ambiante, de solubilité moyenne dans l'eau et très soluble dans les solvants tel que l'alcool [12].

Par voie interne il a des propriétés analeptiques cardiaques (en cas de collapsus) et antispasmodique intestinal.

En externe, il est utilisé comme révulsif, c'est à dire qu'il provoque une irritation cutanée permettant de retenir le sang près de la peau [1, 6].

Dans les formules modernes de l'eau de Dalibour, l'alcool fort camphré est plus souvent utilisé que le camphre. Cette solution est obtenue par dissolution de camphre naturel ou synthétique à 10% dans de l'alcool à 90°C. L'alcool camphré sert en frictions, fomentations, comme antirhumatismal, antiputride, en application contre les maux de dents,... [6]

2.1.4. Safran ou teinture de safran

Le safran est issu de la cueillette des stigmates d'une fleur, le *Crocus sativus*. Cette plante était autrefois cultivée en France dans le Gâtinais (Loiret) et la région d'Orange (Vaucluse).

Le safran est utilisé depuis la Grèce antique, et retrouvé dans les écrits d'Homère, ventant ses propriétés médicinales et de parfumerie.

Le safran a des propriétés excitantes, stomachiques (favorise le fonctionnement normal de l'estomac), emménagogue (favorise ou provoque la menstruation) et eupeptique (améliore la digestion).

Dans les formules récentes de l'eau de Dalibour, la teinture de safran est plus utilisée que le safran. Cette préparation est obtenue par macération de 100g de safran incisé dans 1000g d'alcool à 80°C[6].

2.2 Evolution de la formule au cours du temps

La première formule de l'eau de Dalibour a été celle publiée par François-Alexandre de Garsault dans le « Nouveau parfait maréchal » en 1741, formule utilisée en médecine vétérinaire (*Tableau VIII*) :

Couperose blanche en poudre (Sulfate de zinc)	2 onces	61,18g	3,06g
Vitriol bleu ou de chypre en poudre (Sulfate de cuivre)	½ once	15,29g	0,76g
Safran	1 gros	3,82g	0,19g
Camphre	1 gros	3,82	0,19g
Eau	2 pintes	2000g	100g

Tableau VIII : Formule de l'eau de Dalibour de François-Alexandre de Garsault en 1741 [3]

Il en donne le mode de préparation :

« Ayez une bouteille de grès d'environ 2 pintes et demie et d'autre part ayez 2 pintes d'eau (celle des rivières est préférable). Vous broyerez le camphre dans un mortier avec 2 cuillères d'esprit de vin : quand il sera fondu versez le dans la bouteille, mettez ensuite le safran dans le mortier, broyez le avec un peu d'eau de vos 2 pintes, versez dans la bouteille, mettez ensuite le vitriol et la couperose dans le mortier : broyez encore avec de l'eau de vos 2 pintes, mettez dans la bouteille avec le reste des 2 pintes d'eau : remuez la dite bouteille plusieurs fois pendant 24 heures et ne vous en servez que le surlendemain. Quand on veut employer cette eau, il faut remuer la bouteille et l'employer un peu plus que tiède : on trempe des plumaceaux dedans. » [3]

Bien plus tard, en 1812, Charles-Louis Cadet de Gassicourt en donne la première formule utilisée en thérapeutique humaine dans « Le Formulaire Magistral » (*Tableau IX*) :

Sulfate de zinc	2 onces, 1 gros 1/2	66,92g	3,35g
Sulfate de cuivre	5 gros	19,12g	0,96g
Safran gâtinois	1 gros	3,82g	0,19g
Camphre	2 gros 1/2	9,56g	0,48g
Eau commune	4 livres	2000g	100g

Tableau IX : Formule de l'eau de Dalibour de Charles-Louis Cadet de Gassicourt en 1812 [3]

Il en donne son mode préparatoire :

« Mettez ces substances dans un matras de capacité convenable ; agitez le mélange, laissez digérer pendant vingt jours. Filtrez. » [3]

En 1819, Virey publie la première formule en unité métrique dans « Le Traité de pharmacie théorique et pratique » (Tableau X) :

Sulfate de zinc	70g	3,5g
Sulfate de cuivre	20g	1g
Safran gâtinois	4g	0,2g
Camphre	10g	0,5g
Eau commune	2000g	100g

Tableau X : Formule de l'eau de Dalibour de Virey en 1819 [3]

L'unité métrique sera désormais l'unité utilisée dans tous les autres manuels de formule.

En 1913, Le Dr Sabouraud en donne sa « Formule mère » (Eau de Dalibour forte) dans « Entretiens de dermatologie » (Tableau XI) :

Sulfate de zinc	7g	2,33g
Sulfate de cuivre	2g	0,66g
Safran gâtinois	0,5g	0,17g
Camphre	0,5g	0,17g
Eau commune	300g	100g

Tableau XI : Formule de l'eau de Dalibour forte du Dr Sabouraud en 1913 [4]

Et par dilution au 1/3 ou au 1/4 nous obtenons la composition de l'eau de Dalibour faible (Tableau XII) :

	Dilution au 1/3	Dilution au 1/4
Sulfate de zinc	0,77g	0,58g
Sulfate de cuivre	0,22g	0,17g
Safran gâtinois	0,06g	0,04g
Camphre	0,06g	0,04g
Eau commune	100g	100g

Tableau XII : Formule de l'eau de Dalibour faible du Dr Sabouraud en 1913 [4]

En 2014, la formule actuelle issue de la 23^e édition du manuel l'Officine du Dr Dorvault (1996) est toujours celle du Codex de 1965 [6] (*Tableaux XIII et XIV*).

On y retrouve cité le nom de Jacques Dalibour ainsi que le coefficient de dilution entre la forte et la faible : « Ces 2 solutions dont l'une renferme 10 fois plus de sulfate que l'autre portent le nom de Dalibour, chirurgien du XVII^e siècle. » [6]

Solution faible, eau de Dalibour, solution cuprozincique composée. Codex 1965

Sulfate de zinc	3,5 g	0,35 g
Sulfate de cuivre	1 g	0,1 g
Teinture de Safran	1 g	0,1 g
Soluté alcoolique fort de camphre	10 g	1 g
Eau	1000 g	100g

Tableau XIII : Formule de l'eau de Dalibour faible du Dorvault 23^e édition [6]

Solution forte, eau de Dalibour forte, solution cuprozincique composée forte. Codex 1965

Sulfate de zinc	35 g	3,5 g
Sulfate de cuivre	10 g	1 g
Teinture de Safran	1 g	0,1 g
Soluté alcoolique fort de camphre	10 g	1 g
Eau	1000 g	100 g

Tableau XIV : Formule de l'eau de Dalibour forte du Dorvault 23^e édition [6]

Dans l'Officine de Dorvault, il est également mentionné que « La solution forte de sulfate de cuivre et de zinc ne doit être employée qu'après dilution. En l'absence d'indication, on délivrera la solution faible (codex 1937, 1949 et 1965) ». [6]

L'ouvrage rappelle également la formule d'origine de l'eau de Dalibour, celle de François-Alexandre de Garsault en 1741 (*Tableau XV*) :

Couperose blanche en poudre	2 onces	3,06 g
Vitriol bleu en poudre	½ once	0,76 g
Safran	1 gros	0,19 g
Camphre	1 gros	0,19 g
Eau	2 pintes	100 g

Tableau XV : Formule d'origine de l'eau de Dalibour selon le Dorvault 23^e édition [6]

Au vu de toutes ces formules il est évident que les doses de sulfate de cuivre et de sulfate de zinc restent semblables au cours du temps.

Cependant on note une variation des doses de Safran et de Camphre.

Les deux actifs principaux de l'eau de Dalibour sont le cuivre et le zinc, nous allons voir dans cette deuxième partie que leur utilisation est bien plus antérieure au XVI^e siècle et quelle est leur action au contact de la peau.

II – Le cuivre et le zinc

1. Le cuivre

1.1. Utilisation antique et moderne

Le cuivre, sous forme de métal, d'ions ou de complexes est utilisé depuis l'antiquité pour désinfecter les tissus humains ainsi que les produits liquides et solides.

Le premier écrit retraçant l'utilisation du cuivre en médecine est le Papyrus Smith, datant de l'ancienne Egypte, entre 2600 et 2200 avant notre ère. Les Egyptiens utilisaient le cuivre sous forme de copeaux pour stériliser les plaies de la poitrine et purifier l'eau potable [13, 14, 15, 16].

Le Papyrus Ebers, le plus célèbre document concernant la pratique de la médecine et de la magie décrit lui aussi l'utilisation du cuivre par les Egyptiens. Ils utilisaient le cuivre pour des indications très diverses telles que les maux de tête, les tremblements des membres, les brûlures et le prurit. Le cuivre était utilisé sous forme métallique (copeaux), de sels ou d'oxyde. La malachite était également utilisée, ce carbonate de cuivre peut être retrouvé sous le nom de « green pigment ». Le Papyrus Ebers a été découvert dans une tombe à Thèbes en 1862. Il est écrit en langue ancienne et sa rédaction date de 1500 avant Jésus-Christ. Cependant, le Papyrus Ebers reprendrait des écrits encore plus vieux de plusieurs siècles [13, 17].

Dans la Grèce Antique, vers 400 ans avant Jésus-Christ, Hippocrate, médecin, utilisait le cuivre dans la traitement des ulcères de jambe, des varices, des maladies pulmonaires et pour purifier l'eau potable. Les Grecs avaient un accès facile au cuivre, l'île de Chypre en possédant des réserves importantes. Aussi, il était utilisé sous de nombreuses formes : sous forme de sulfate de cuivre ou d'oxyde de cuivre en poudre à appliquer directement sur la plaie ou sous forme d'oxyde de cuivre rouge bouilli mélangé à du miel afin d'en faire une pâte antiseptique [13, 14, 15, 16, 18].

Sous l'Empire romain durant le premier siècle après Jésus-Christ, le cuivre était utilisé sous le règne de l'empereur Tibère par Aulus Cornelius Celsus, « l'Hippocrate latin », qui décrit l'utilisation du cuivre dans son ouvrage « *De Medicina* ». Aulus Cornelius Celsus utilisait le cuivre sous forme d'oxyde mélangé à du poivre, de la myrrhe, du safran et du sulfite d'antimoine dans le traitement des maladies vénériennes. Il utilisa également l'oxyde de cuivre mélangé à de l'huile de rose dans le traitement des ulcères chroniques [13].

Au 1^e siècle après Jésus-Christ, l'utilisation du cuivre par les Grecs perdure avec Dioscoride, médecin, pharmacologue et botaniste. Dioscoride fabrique un pigment vert, le Verdigris en exposant le cuivre sous forme métallique aux vapeurs de vinaigre bouillant. Il utilisait le Verdigris et le Vitriol bleu (Sulfate de cuivre) dans le traitement des affections oculaires [13].

En Perse et en Inde anciennes au X^e siècle après Jésus-Christ, le cuivre était cité dans la pharmacopée de l'époque, « *Liber fundamentorum pharmacologiae* », pour le traitement des affections pulmonaires. Il était également utilisé sous forme de poudre de malachite, d'acétate de cuivre ou encore d'oxyde de cuivre pour le traitement des affections oculaires. Les eaux sacrées du Gange étaient conservées dans des ustensiles en cuivre dans les maisons hindoues afin d'éviter qu'elle ne croupisse [13, 18].

Plus tard, dans le golfe du Mexique, les Aztèques vers 1200 après Jésus-Christ utilisaient également le cuivre dans les affections de la gorge et mélangeant plusieurs composés cuivrés à de l'ail [13, 15].

Lors de la conquête de l'Ouest au XIX^e siècle, les premiers Colons Américains mettaient des pièces de cuivre dans leur eau pour fournir de l'eau potable [18].

En Europe, au XIX^e et XX^e siècle des préparations au cuivre étaient utilisées dans le traitement des maladies cutanées, la syphilis et la tuberculose, endémiques à l'époque. Lors d'une épidémie de choléra, il s'est avéré que les travailleurs du cuivre étaient immunisés contre la maladie [13, 14, 16].

En 1939, les mineurs du cuivre en Finlande sont épargnés par l'arthrose. Cette constatation pousse à la réalisation d'un essai clinique en administrant du chlorure de cuivre et du salicylate de sodium. Suite à l'essai clinique, le traitement s'avère efficace [13].

Lors de la deuxième guerre mondiale, les soldats Japonais mettaient des pièces de cuivre dans leurs bouteilles d'eau afin de prévenir la dysenterie [15, 18].

De nos jours, le sulfate de cuivre est encore très utilisé en Afrique et en Asie pour guérir les plaies et les maladies de peau.

La NASA a créé un système de stérilisation de l'eau par ionisation du cuivre et de l'argent pour équiper ses navettes Apollo.

Dans le domaine médical, des matériaux (ex : poignées de portes) sont commercialisés afin de diminuer les infections nosocomiales. Des chaussettes existent également pour éviter les maux perforants plantaires chez le diabétique.

A l'hôpital, le cuivre est utilisé dans les systèmes de distribution des eaux pour diminuer le risque de Légionellose [14, 15, 18].

1.2. Le cuivre nécessaire pour les organismes vivants

1.2.1 Généralités

Le cuivre est un oligo-élément indispensable à la survie des organismes vivants. Par définition, « les oligo-éléments sont des substances chimiques de structure simple, présentes dans l'organisme en très faible quantité ».

Le cuivre, ion métallique, est présent en faible quantité dans le corps humain, à raison de 1,4 à 2,1 mg/kg [18]. Les besoins quotidiens en cuivre chez l'Homme adulte sont de 2 mg chez l'homme et 1,5 mg chez la femme. Le cuivre est retrouvé dans l'alimentation, principalement dans les abats, les fruits de mer, les fèves, les noix et les graines. L'eau de boisson est également une source importante de cuivre [1, 18, 19, 20].

L'activité du cuivre dans l'organisme s'explique par 2 mécanismes. D'une part, par la formation de chélates, en se liant avec des molécules biologiquement actives, d'autre part, par son potentiel oxydo-réducteur entre les ions Cu^+ et Cu^{++} agissant sur des processus biochimiques. Dans l'organisme, le cuivre est lié à diverses protéines : la céruléoplasmine, la métallothionéine, l'albumine, la transcupréine et le facteur V de la coagulation [21].

Le cuivre joue le rôle de cofacteur de nombreuses enzymes et est donc impliqué dans diverses réactions biologiques :

- Le cuivre, par l'activation de la céruléoplasmine (glycoprotéine transportant le cuivre dans le sang) active indirectement l'érythropoïèse. Cette protéine a pour effet de permettre la libération du fer contenu dans la muqueuse duodénale, le système réticulo-endothélial et le foie. Une fois libéré, le fer se fixe alors à la transferrine et est utilisé pour la synthèse d'hémoglobine.
- Le cuivre, par le biais de la céruléoplasmine, possède également un rôle de protection contre le stress. En effet, cette protéine détruit l'adrénaline et la dopamine qui sont libérées lors d'un stress dans la matrice extracellulaire.
- Le cuivre possède une activité anti-oxydante indirecte en stimulant la superoxyde-dismutase (enzyme qui catalyse la dégradation de l'ion superoxyde en dioxygène et peroxyde d'hydrogène). Il a donc un effet protecteur contre la production des radicaux libres.
- Le cuivre est le co-facteur de la tyrosine-hydrolase et de la dopamine-hydroxylase, enzymes permettant la synthèse de catécholamines au niveau du système nerveux. Le cuivre agit donc indirectement comme neurostimulant.
- Toujours au niveau neurologique, il stimule la synthèse de myéline, gaine enrobant les axones des neurones et permettant une augmentation de la transmission de l'influx nerveux.
- Le cuivre stimule la lysyl-oxydase, enzyme nécessaire à la maturation du collagène et de l'élastine. Il agit indirectement sur la structure de la peau, des vaisseaux sanguins et des cartilages.
- Enfin, le cuivre est nécessaire à l'activité de la tyrosinase, enzyme permettant la synthèse de mélanine dans la peau et les yeux. Le cuivre est donc impliqué indirectement dans la photoprotection naturelle de la peau [20, 21, 22, 23].

Un déficit en cuivre peut conduire à des conséquences importantes sur l'organisme tel qu'une anémie, une ataxie, un trouble du développement des vaisseaux sanguins, un trouble de la croissance, des troubles du squelette et des tissus musculaires, des troubles nerveux et neurologiques et une fonction immunitaire déficiente [19, 21].

1.2.2 Le cuivre et la peau

1.2.2.1. Effet thérapeutique sur la peau

Le cuivre est un oligo-élément impliqué dans de nombreux processus physiologiques, son implication dans le métabolisme cutané est importante.

Le cuivre est très impliqué dans le processus de cicatrisation par de multiples voies.

D'une manière générale, le cuivre et ses dérivés accélèrent et améliorent la qualité de la cicatrisation. En effet, d'après une étude *in vivo* chez la souris, un traitement topique par sulfate de cuivre provoque une hyperprolifération du tissu épithélial et la densité de cellules de la couche granuleuse est nettement supérieure à celle d'une peau non traitée [24].

Au niveau de l'épiderme, le cuivre stimule la prolifération, la différenciation et la migration des kératinocytes. Le mécanisme de cette stimulation est encore mal élucidé [25, 26].

De plus, il stimule l'expression des intégrines exprimées par les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Ces intégrines jouent un rôle majeur dans la cicatrisation. Le cuivre, en stimulant les intégrines $\alpha 1$, $\alpha 6$ et $\beta 1$ stimule la migration des kératinocytes durant la phase finale de la cicatrisation (résultats *in vitro* versus témoin) [24, 25].

Le cuivre stimule l'expression des métallothionéines dans la plaie, région hautement mitotique ce qui favorise la prolifération des kératinocytes et la ré-épithélialisation [24, 26].

Au niveau du derme, le cuivre stabilise la fibronectine, glycoprotéine contenue dans la Matrice Extra Cellulaire (MEC) du derme qui permet de faire la jonction entre les cellules dermiques et la MEC. En stabilisant cette glycoprotéine, le cuivre favorise la réparation du derme.

Etant le cofacteur de la lysyl-oxydase, il augmente la synthèse de collagène et d'élastine, macromolécules permettant la reconstruction et le remodelage du tissu cutané [24, 26].

L'angiogenèse, processus majeur favorisant la cicatrisation, est stimulée par le cuivre en induisant l'expression du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) par les kératinocytes. Ces résultats ont été démontrés *in vitro* et *in vivo*. En effet, *in vitro*, une concentration physiologique de cuivre induit l'expression du VEGF par des kératinocytes humains transformés. De plus, une étude *in vivo* a démontré qu'une plaie traitée par sulfate de cuivre avait une concentration en VEGF plus importante. Néanmoins, le mécanisme de cette stimulation du VEGF est encore inconnu [24].

Le cuivre a un effet anti-âge sur la peau. Selon une étude *in vivo*, il diminue la profondeur des rides et améliore l'apparence de la peau. Lors de cette étude en double aveugle [27] des sujets ont dormi pendant 8 semaines sur des oreillers aux fibres imprégnées d'oxyde de cuivre à 0,4%. L'étude a montré une réduction significative des rides de la patte d'oie et une amélioration de l'apparence cutanée pour le groupe ayant dormi sur les oreillers imprégnés de cuivre, alors que le groupe témoin n'a connu aucune amélioration.

Cet effet anti-âge peut s'expliquer par la faculté du cuivre à pénétrer dans la peau saine et à stimuler la formation des Métallo Protéases de Matrice (MMP), enzymes protéolytiques capables de modeler la matrice extra-cellulaire du derme [22].

Enfin, le cuivre étant un constituant indispensable de la tyrosinase, enzyme responsable de la mélanine, il est donc indispensable à la coloration de la peau et à sa photoprotection naturelle [22].

L'utilisation du cuivre en topique semble prometteuse, mais sa dose d'utilisation doit être modérée. En effet, à trop forte dose, le cuivre induit des réactions toxiques par son action oxydo-réductrice [22, 24].

Cependant, à une concentration appropriée le cuivre est un minéral très bien toléré par l'Homme [28,29], qui améliore significativement le processus de cicatrisation et dont l'activité biocide est indiscutable [24].

1.2.2.2. Pénétration cutanée et toxicité pour l'humain

Le cuivre, sous forme métallique ou de composé traverse la peau sous forme ionisée.

Les sels de cuivre sont préférés pour une préparation topique car solubles dans l'eau et donc dans les liquides biologiques, ce qui favorise la pénétration cutanée.

Selon une étude [30], le cuivre pénètre par le *stratum corneum* sous forme ionique et migre vers les profondeurs cutanées par voie intercellulaire. Lors d'une application de cuivre sur la peau saine par une préparation topique, une partie du cuivre pénètre dans l'organisme et la quantité totale de cuivre dans l'organisme augmente, ainsi que son excrétion [30].

Cependant, la pénétration du cuivre est limitée par la structure de la peau. En effet, le *stratum corneum*, barrière de cellules mortes freine la pénétration des allergènes, dont les métaux électrophiles. De plus, des protéines contenues dans le derme, tissu vivant de la peau se chélatent avec les ions cuivres ayant pénétré.

Lorsque la peau est lésée, dans le cas d'une plaie ou d'une irritation, la pénétration transcutanée du cuivre est augmentée [28, 29, 30].

Malgré sa pénétration et sa diffusion dans l'organisme, le cuivre est très bien toléré chez l'humain. En effet, son utilisation est déjà largement utilisée en médecine, notamment par les Dispositifs Intra Utérins (DIU) et les implants dentaires. Etant un élément essentiel à la vie, le cuivre est très peu immunogène et le risque d'allergie très faible, en effet, le nombre de cas d'allergies au cuivre recensé est dérisoire en comparaison au nombre de personnes qui y sont exposées. Son utilisation en topique est donc considérée comme sécuritaire [15, 18, 28, 29].

1.3. Le cuivre comme biocide

1.3.1. La découverte du pouvoir biocide.

Les effets biocides du cuivre ont été mis en évidence par le Dr Phyllis J. Kuhn en 1983 travaillant au Hamot Medical Center en Pennsylvanie. Lors de tests bactériologiques avec ses étudiants, il leur demanda de faire des prélèvements de différentes surfaces de l'établissement et de l'ensemencer sur gélose.

Il découvrit que les prélèvements effectués sur des poignées de porte en laiton (alliage de 67% de cuivre et 33% de zinc) ou en cuivre ne présentaient qu'une très faible contamination bactérienne (des Streptocoques et Staphylocoques) alors que les poignées en aluminium et acier inoxydable étaient fortement contaminées par de nombreuses souches bactériennes.

Il réalisa des tests plus poussés, en laissant sécher à l'air libre pendant 24 heures des copeaux de métaux (cuivre, laiton, aluminium et acier) inoculés avec des bactéries. Il ensemença ces copeaux sur des géloses au sang pendant 24 heures à 37°C. Les géloses avec les copeaux de cuivre et de laiton n'avaient que peu ou pas de croissance bactérienne, alors que celles avec l'aluminium et l'acier connaissaient une très forte prolifération.

Après avoir approfondi ce test, il tira la conclusion que le laiton s'auto-désinfecte en moins de 7 heures (moins d'une heure pour du laiton fraîchement récuré) et que le cuivre s'auto-désinfecte en 15 minutes.

En ensemençant en profondeur dans de la gélose ces mêmes copeaux de métaux et en inoculant en surface des bactéries il observa non pas un halo d'inhibition au dessus du copeau métallique, mais au contraire une croissance accrue. Il put en conclure que le cuivre et le laiton ne sont toxiques pour les bactéries que par contact direct et que la très faible quantité de cuivre délivrée par le copeau ensemençant dans la gélose est bénéfique pour la croissance bactérienne [18, 31].

1.3.2. Le mécanisme de toxicité

1.3.2.1. Généralités

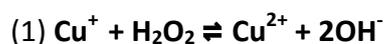
Tout comme l'Homme, le cuivre est nécessaire à la survie des micro-organismes. Cependant, les micro-organismes sont très sensibles, et une très faible concentration de cuivre est toxique et mortelle. Le pouvoir biocide du cuivre est large : il est bactéricide, virucide, fongicide, algicide, molluscicide et acaricide [14].

Le cuivre a une toxicité sur les micro-organismes par divers mécanismes parallèles et complémentaires ce qui conduit à sa mort en quelques minutes. Cette toxicité « multi-action » fait du cuivre un antimicrobien très efficace [15, 16].

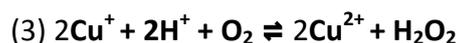
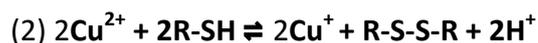
Ce processus toxique est lié au potentiel oxydo-réducteur du cuivre. Le cycle oxydo-réducteur du cuivre ($\text{Cu}^+ \rightleftharpoons \text{Cu}^{2+}$) catalyse la production de radicaux libres hautement réactifs, tels que les ions superoxydes (OH^-).

Ces espèces réactives générées causent des dommages vitaux pour la cellule pouvant léser les lipides, les protéines, les acides nucléiques et autres biomolécules [14, 15, 16, 18].

De nombreux mécanismes pour générer ces espèces oxygénées réactives ont été proposés. Les radicaux hydroxyles peuvent être générés par une réaction de Fenton (1), générant 2 radicaux hydroxyle et un ion cuivrique pour 2 ions cuivreux et un peroxyde d'hydrogène :



Par une autre réaction, l'ion cuivre peut aussi mener à une déplétion en groupement sulfhydriles (R-SH), tel que la cystéine et le glutathion (2 et 3). Ces réactions génèrent du peroxyde d'hydrogène, qui par la réaction (1) produit à nouveaux des radicaux hydroxyles [23] :



1.3.2.2. Le cuivre bactéricide

La toxicité du cuivre s'exerce essentiellement sur 3 cibles de la bactérie (Figure 3)

[18, 23] :

- Altération de la membrane
- Altération des protéines
- Altération des acides nucléiques

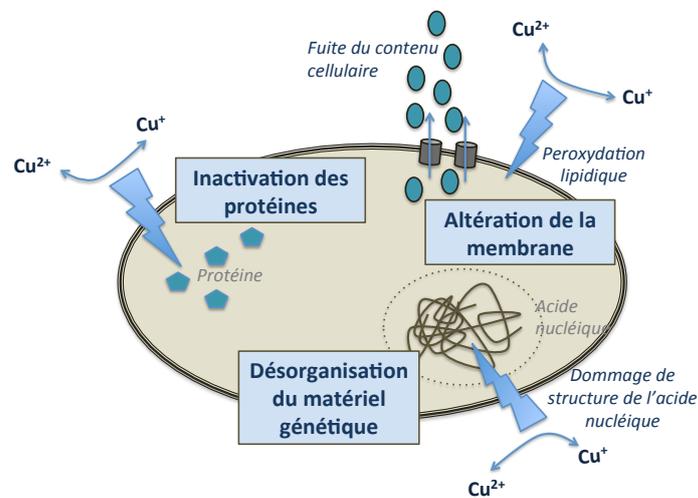


Figure 3 : Mécanisme antibactérien du cuivre [32]

1.3.2.2.1. Altération de la membrane

Le premier site endommagé par le cuivre est l'enveloppe membranaire.

Le cuivre, sous forme ionique adhère à la membrane aux groupements chargés négativement par la force électrostatique. Le potentiel oxydo-réducteur du cuivre engendre la peroxydation lipidique des constituants de la membrane. Dans un premier temps, les lipopolysaccharides de la membrane externe s'effondrent, tandis que l'intérieur reste intact. Cette rupture membranaire conduit à la perte de la viabilité cellulaire. Même la plus petite altération de la membrane crée des dommages notables au niveau de la cellule, entravant les fonctions de la membrane tel que le transport protéique, la phagocytose et la perméabilité ionique. Ceci se manifeste par une fuite des solutés cellulaires, notamment le potassium conduisant à la mort de la cellule.

La sensibilité du micro-organisme à cette attaque dépend de la composition de sa membrane plasmique. En effet, un micro-organisme dont la membrane est riche en acides

gras polyinsaturés est particulièrement sensible à ce type de dommage lié à la peroxydation lipidique [15, 16, 18].

1.3.2.2.2. Altération des protéines

Le cuivre peut altérer de nombreuses protéines et inhiber leur activité biologique par le biais de 2 mécanismes :

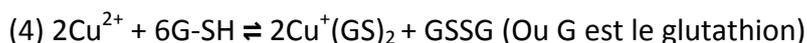
- *Par déplacement d'un métal essentiel au fonctionnement de la protéine.*

Par exemple, la toxicité du cuivre peut être due au déplacement d'ion Fe^{2+} sur les liaisons Fer-Sulfure des protéines. Ce qui provoque une compétition sur les sites de liaison des protéines et donc empêche leur bon fonctionnement [23].

- *Par interaction directe entraînant un changement de conformation de la protéine.*

Ce contact direct avec le cuivre altère les acides aminés et peut entraîner un changement dans la structure de la protéine, et par conséquent une neutralisation voire une inhibition de son activité biologique.

Une autre réaction entre l'ion cuivrique et les résidus sulfhydriles dans les protéines membranaires conduit à la formation de thiol et d'ion cuivreux (4) :



Cette réaction survient lorsqu'un excès d'ions cuivriques est en contact avec un micro-organisme vivant. Elle inactive 3 groupes sulfhydrile par ion Cu^{2+} et est donc fortement délétère pour les protéines [15, 18].

1.3.2.2.3. Altération des acides nucléiques

Les ions cuivreux (Cu^+) auraient les mêmes effets que les micro-ondes sur l'ADN.

Le cuivre a une affinité toute particulière pour l'ADN, et possède 2 sites de liaison spécifique sur la double hélice :

- Un tous les 4 nucléotides, à forte affinité
- L'autre au sein de toutes les bases paires, en s'intercalant. Ce site est saturable et à faible affinité

Sur l'ADN simple brin, le cuivre possède des sites de liaison tous les 3 nucléotides, avec une affinité moindre que pour l'ADN double brin [18].

En se liant à l'ADN, le cuivre génère des espèces oxygénées réactives provoquant des dommages sur les bases à proximité du site de liaison, conduisant à une désorganisation de la structure hélicoïdale et une dénaturation de l'ADN [15, 18].

1.3.2.3. Autre pouvoir biocide du cuivre

Si le mécanisme bactéricide du cuivre est bien connu et largement étudié, ses autres actions biocides le sont moins.

Le cuivre a une activité virucide avérée. Les virus n'ayant pas de mécanisme de réparation, ils sont particulièrement sensibles à l'action biocide du cuivre. Tous les mécanismes toxiques vus précédemment s'appliquent également aux virus. En effet, le cuivre peut altérer l'acide nucléique viral, qu'il soit à ARN ou ADN, en produisant des radicaux libres par la réaction de Fenton. Cette altération du matériel génétique entraîne une altération des protéines. Par exemple, le cuivre inhibe la protéase du VIH1, de façon rapide et non réversible. Cette réaction nécessite la présence de résidus cystéine sur la protéase mais pas d'oxygène.

Tout comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), de nombreux virus sont sensibles au cuivre, tel que le Herpes Simplex Virus (HSV), le poliovirus, et le virus de la grippe (Influenza A) [16, 18].

Le cuivre est également fongicide, bien que le mécanisme d'action chez les champignons et levure soit mal élucidé. Il agirait par le même mécanisme d'altération de la membrane sur les parois cellulaires des champignons et levures. Ces dommages de la paroi créeraient un stress, conduisant à une perturbation de la paroi et une augmentation de la perméabilité provoquant la perte de la viabilité cellulaire [18].

Le cuivre est actif sur de nombreux champignons et levures pathogènes tels que *C.albicans*, *A.niger* et les dermatophytes (*M.canis*, *T.rubrum* et *T.mentagrophytes*) [16].

Le cuivre tirerait son pouvoir algicide en attaquant les groupements sulfures des acides aminés des protéines utilisées pour la photosynthèse. Cette perturbation des protéines nécessaires à la vie de l'algue conduit à la mort de la cellule [18].

1.3.2.4. Puissance biocide du cuivre

Le cuivre a un effet biocide sur un large spectre de micro-organismes, dont des micro-organismes pathogènes. Il diminue significativement le nombre de micro-organismes présents dans son environnement [33].

Le cuivre est le premier métal enregistré par la US Environmental Protection Agency (EPA) pour ses propriétés biocides. Les tests de la US EPA ont démontré que, quand nettoyées régulièrement, les surfaces composées de cuivre ou d'un alliage de cuivre tuent plus de 99,9% des bactéries en moins de 2 heures. Cet effet biocide est efficace même contre des espèces pathogènes tels que les *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline (SARM) [14, 15, 16].

Des études ont démontré que la puissance du pouvoir biocide dépend de la teneur en cuivre de l'alliage et de l'environnement. En effet, plus l'alliage contient du cuivre, plus la température est élevée et plus l'humidité est importante, plus le pouvoir biocide du métal est efficace [23].

Si la sensibilité au cuivre des micro-organismes est différente selon l'espèce, le pouvoir biocide est tel qu'ils finissent par mourir en quelques heures au maximum. Il n'y a donc pas de résistance totale au cuivre, contrairement aux antibiotiques [15].

1.3.2.5. Résistance des micro-organismes au cuivre

Certaines bactéries ont développé des mécanismes de protection au cuivre qui s'exercent essentiellement par 5 voies :

1.3.2.5.1. Exclusion par modification de la perméabilité membranaire

La modification de la perméabilité membranaire est le résultat de mutations de gène de régulation de protéines membranaires assurant la perméabilité aux ions [15, 18, 23].

1.3.2.5.2. Séquestration intra- et extra- cellulaire

Les bactéries dotées d'une paroi ont la faculté de bio-absorber les ions ce qui les empêche d'interagir avec les molécules biologiquement actives. Ces molécules peuvent être, par exemple, du glutathion ou de l'oxalate [15, 18, 23].

1.3.2.5.3. Transport actif par pompe d'efflux

Ce mécanisme de résistance est le plus répandu. Le cuivre est refoulé hors de la cellule bactérienne par des mécanismes de canaux de transport nécessitant une source d'énergie, l'ATP.

La protéine d'efflux la plus courante est la CopA (Copper transporting ATPase), qui pompe l'excès de cuivre du cytoplasme vers le périplasme [15, 18, 23].

1.3.2.5.4. Détoxification enzymatique

La détoxification enzymatique permet la transformation de l'ion cuivre toxique en une forme moins toxique. Ce processus peut s'effectuer par le biais d'une chélation avec une molécule, comme par exemple les protéines « métallothionéine like » présentes dans le cytoplasme et le périplasme de certaines bactéries [18, 23].

1.3.2.5.5. Réduction de la sensibilité des cibles aux ions métalliques.

Certaines bactéries s'adaptent à la présence de l'ion cuivre en modifiant la sensibilité de leurs composants essentiels. Différents processus existent :

- Une mutation diminue la sensibilité de la molécule biologiquement active sans en modifier sa fonction.
- Une augmentation de la production de la molécule permet qu'elle ne soit pas complètement atteinte par les effets toxiques du cuivre.
- Une augmentation de la réparation des lésions de l'ADN.

[15, 18, 23]

2. Le zinc

2.1. Utilisation antique et moderne

Tout comme le cuivre, l'histoire du zinc en médecine est très ancienne. En effet, il était utilisé par les Egyptiens il y a plus de 3000 ans sous forme de sel de zinc (oxyde de zinc) ou de calamine (mélange d'oxyde de zinc et d'oxyde de fer).

Ils l'utilisaient en application topique pour faciliter la cicatrisation des plaies et le traitement des affections oculaires. Cette utilisation est documentée dans le Papyrus Ebers, datant de 1550 avant Jésus-Christ [17, 22, 34, 35, 36].

Le zinc est documenté dans les textes Ayurvediques, ancienne médecine Indienne datant de 1500 avant Jésus-Christ. Le zinc est alors appelé « *Yasada* » et utilisé comme « nourrissant ophtalmique », immunomodulateur, et augmente la force physique et l'intellect.

Il est utilisé sous forme incinérée, « *Bhasma* », dans le traitement du diabète, de l'anémie, de la dyspnée, de la toux, de l'amaigrissement, des ulcères, de la dépression, des tremblements et des troubles ophtalmiques [38].

Au XVI^e siècle, Paracelse, alchimiste et médecin, utilise le vitriol blanc (sulfate de zinc) dans le traitement des plaies, irritations et affections oculaires [39].

Bien plus tard, le zinc est utilisé dans la médecine de guerre durant les 1^e et 2nde guerres mondiales.

Durant la première guerre mondiale, dans les tranchées, la gale et sa surinfection sont un problème courant. Le zinc est utilisé dans le traitement de la gale impétiginisée sous forme topique en pommade à l'oxyde de zinc additionnée de mercure [40].

Dans la seconde guerre mondiale, le zinc est toujours utilisé dans le traitement de l'impétigo sous forme de pâte à l'oxyde de zinc additionnée de sulfathiazole ou de mercure. Il est également utilisé dans le traitement de diverses pathologies cutanées (dermite séborrhéique, acné, rosacée, eczéma, ...) sous forme de calamine en couche épaisse à laisser sécher avant de mettre en occlusion sous un bandage [41, 42].

En 2008, la Food and Drug Administration (FDA) conseille l'utilisation de pâte à l'oxyde de zinc ou de calamine en traitement topique pour assécher les suintements et calmer les irritations dues au contact avec le sumac vénéneux, plante sauvage d'Amérique du Nord, dont le contact provoque de violentes réactions allergisantes et irritantes [43].

2.2. Le zinc nécessaire pour les organismes vivants

2.2.1. Généralités

Tout comme le cuivre, le zinc est un oligo-élément essentiel à la vie de nombreux organismes, dont les êtres humains [20, 44].

Il est présent dans le corps en faible quantité, environ 36mg/kg, et présent à 99% sous forme intracellulaire, principalement dans les muscles et les os [45]. Dans le plasma, il est retrouvé lié à des protéines telles que les macroglobulines, l'albumine, la transferrine, les glycoprotéines et la transérythrine [25].

Les besoins quotidiens en zinc chez l'Homme adulte sont de 12 mg chez l'homme et 10 mg chez la femme [20].

Le zinc est retrouvé en abondance dans l'alimentation, notamment dans les viandes, poissons, fruits de mer, céréales, légumes secs, œufs et produits laitiers. Sa biodisponibilité dans l'alimentation dépend de la forme sous laquelle il est présent dans l'aliment. En effet, les protéines animales, riches en cystéine et histidine favorisent l'absorption alimentaire du zinc, alors que les protéines végétales, riches en phytates, l'inhibent [20].

Le zinc est reconnu comme nécessaire pour le fonctionnement physiologique du corps humain.

C'est en 1961 que Ananda Prasad, travaillant sur le métabolisme du zinc, découvrit qu'un défaut génétique d'absorption du zinc provoque un retard de croissance, du développement sexuel et une dépression immunitaire et fit la conclusion de la nécessité du zinc pour le métabolisme humain [20, 34].

Le zinc est présent, dans toutes les cellules végétales ou animales, principalement sous la forme de cofacteur, ou composant structurel d'enzymes, ce qui lui confère sa forte implication dans les processus biologiques.

Le zinc est nécessaire au fonctionnement de près de 300 métalloenzymes, et 2000 facteurs de transcription. Ces métalloenzymes sont des oxydoréductases, des transférases, des hydrolases, des ligases, des isomérases et des lyases, impliquées dans de très nombreuses réactions biochimiques [25, 34, 36, 44, 45, 46].

2.2.1.1 Le zinc et la cellule

Le zinc est nécessaire à la synthèse d'acides nucléiques, en étant le cofacteur de nombreuses enzymes telles que les ADN et ARN polymérases, les ribonucléases et la thymidine kinase. De plus, il stabilise la structure de l'ADN et de l'ARN. Il est également un élément majeur de nombreux facteurs de transcription, les protéines aux doigts de zinc. Il contribue ainsi à la prolifération cellulaire et à la synthèse protéique [20, 44, 47].

Il est impliqué dans le métabolisme énergétique de la cellule, en participant notamment au métabolisme des carbohydrates et à la respiration cellulaire.

Dans les érythrocytes, le zinc est nécessaire au fonctionnement de l'anhydrase carbonique, enzyme transformant le dioxyde de carbone en bicarbonates et inversement [25].

Le zinc est protecteur des membranes cellulaires en stabilisant les composants lipoprotidiques et les groupes thiols par déplacement des métaux à haut potentiel oxydo-réducteur provoquant une peroxydation lipidique [25, 45, 47].

Il est impliqué dans la structure et le fonctionnement de certaines enzymes membranaires qui contrôlent la structure cellulaire et affecte les interactions des récepteurs membranaires avec leurs cibles [46, 47].

Enfin, le zinc a un effet anti-radicalaire, par son implication dans l'activité et le maintien de la Super Oxyde Dismutase (SOD), qui a pour fonction de piéger les ions superoxydes.

De plus, dans la cellule, 20% du zinc est lié aux métallothionéines, protéines à groupement thiol qui neutralisent les radicaux libres [20, 25, 36, 44, 45, 46, 47].

2.2.1.2 Le zinc et les systèmes

Au niveau du système immunitaire, le zinc est un facteur de résistance aux infections. En effet, il influence plusieurs aspects de la réponse immunitaire :

- Par son activité stimulatrice de la synthèse protéique, il favorise la production d'effecteurs protéiques spécifiques et de protéines immunomodulatrices nécessaires à la réaction immunitaire (cytokines, interleukines, lymphokines, ...).
- Il stimule la prolifération des cellules de l'inflammation, notamment des lymphocytes en favorisant la production de thymuline (facteur favorisant la maturation et l'activation des lymphocytes T) [46, 47].

De plus, le zinc a un effet anti-inflammatoire :

- Il module l'activité des cellules inflammatoires. Il inhibe notamment la libération d'histamine et de sérotonine par les mastocytes et diminue la migration des polynucléaires vers le site inflammatoire.
- Il inhibe l'agrégation plaquettaire se produisant au cours de la réaction inflammatoire.
- Il maintient l'intégrité des cellules au niveau du site inflammatoire [44, 47].

Il est également impliqué dans la synthèse et module l'activité de nombreuses hormones telles que l'ACTH, les glucocorticoïdes, les oestrogènes et la gustine [46].

Le zinc est nécessaire à la fonction cérébrale. En effet, il est présent dans les vésicules synaptiques, où il module les influx nerveux. En effet, une carence en zinc diminuerait le nombre de neurones et favoriserait les crises d'épilepsies [20].

Il agit également sur la fonction reproductrice, en favorisant le métabolisme des androgènes. Il est en effet cofacteur de la 5 α -réductase et de l'adénylcyclase. Il stimule la spermogénèse en favorisant la capacitation des spermatozoïdes, la connexion tête-queue et la décondensation de la chromatine. Chez la femme, il stimule la production d'oestrogènes [20].

Le zinc a un rôle essentiel pour la vision, par son implication dans le métabolisme de la vitamine A, nécessaire au bon fonctionnement des cônes, des bâtonnets et du nerf optique. Il est également nécessaire à l'activité de la rétinol déshydrogénase (enzyme catalysant la

transformation du rétinol en rétinal, forme active) et à la synthèse de la Retinol Binding Protein (RBP), protéine de liaison du rétinol [20].

Il permet également le maintien de la fonction gustative. En effet il est impliqué dans le bon fonctionnement des récepteurs gustatifs et intervient dans la synthèse de la gustine, protéine du goût [20].

Enfin, le zinc est nécessaire à l'intégrité cutanée et au processus de cicatrisation. Cette implication sera détaillée dans le paragraphe 2.3.2. [20, 25]

2.2.1.3. Déficience en zinc

Une carence en zinc est très rare dans les pays occidentaux, où l'alimentation en procure une quantité suffisante.

Cependant, une carence en zinc provoque divers troubles, selon la sévérité du déficit, tel qu'un retard de croissance, un retard de maturation musculaire, squelettique et sexuel, une prédisposition aux infections, une alopécie, des diarrhées, une baisse d'appétit, une modification comportementale, ... [20]

2.2.2. Le zinc et la peau

2.2.2.1. Généralités

Le zinc est retrouvé dans tous les types de tissus. La peau contient environ 20% de la quantité totale de zinc du corps humain.

Dans la peau, le zinc est principalement localisé dans l'épiderme (11% de la quantité totale), et plus spécifiquement dans les couches germinatives et granuleuses [22, 34, 45, 46].

Dans la peau, le zinc est principalement intracellulaire. Dans la cellule, 20% du zinc est lié à des protéines, les métallothionéines. Ces protéines de bas poids moléculaire, riches en cystéine ont la capacité de stocker certains ions métalliques tels que le zinc. Elles séquestrent le zinc intercellulaire et le libèrent pour répondre au besoin des enzymes. Elles jouent un rôle important dans la régulation et le métabolisme du zinc, et prennent une part importante aux effets bénéfiques de cet oligo-élément sur la peau.

Elles sont exprimées de manière constitutive dans les cellules. Leur expression est augmentée dans les cellules à haute activité mitotique, telles que les cellules de la couche basale de l'épiderme, les cellules germinatives des follicules pileux et les cellules de marge des plaies [22, 36, 47].

2.2.2.2. Zinc et cicatrisation

2.2.2.2.1. Mécanisme

Le zinc est un cofacteur de nombreuses enzymes, il est par conséquent très impliqué dans le processus de cicatrisation, où l'activité cellulaire est très importante. Son mode d'action sur la cicatrisation est multifactoriel, mais toujours étroitement associé à l'activité des métallothionéines [22, 44].

2.2.2.2.1.1. Stimulation du processus de réparation

Lors d'une lésion, dans les kératinocytes en marge de la plaie, l'expression du gène des métallothionéines est significativement augmentée. Une accumulation de zinc est donc observée durant cette phase de réparation.

Cette augmentation de la concentration locale en zinc stimule l'activité de nombreuses enzymes de synthèse des acides nucléiques et de protéines, ce qui favorise la prolifération cellulaire.

Le zinc est nécessaire à l'activité des Métallo Protéases de Matrice (MMP) durant la phase précoce de cicatrisation. Ces protéines vont remodeler la Matrice Extra Cellulaire (MEC) afin de permettre la migration des kératinocytes.

De plus, le zinc stimule la migration des kératinocytes durant la phase précoce de la cicatrisation. En effet, selon une étude *in vitro*, le zinc augmente la synthèse des intégrines $\alpha 3$, $\alpha 6$ et αv par les kératinocytes. Ces intégrines sont nécessaires à la motilité des cellules dans la phase de prolifération de la cicatrisation [22, 25, 36, 46].

2.2.2.2.1.2. Diminution de l'inflammation

Le zinc a une action anti-inflammatoire par le biais des métallothionéines. Ces protéines jouent un rôle antioxydant durant la phase aigüe de la réponse inflammatoire induite par le processus de cicatrisation.

De plus, grâce à son effet stabilisateur de membrane, il protège les cellules en développement de la peroxydation lipidique par les radicaux libres.

Dans le derme, le zinc diminue la réponse inflammatoire en modulant les effets des polynucléaires, des mastocytes et des macrophages [35, 44, 47].

2.2.2.2.2. Efficacité d'un traitement topique

Lors de la cicatrisation, le besoin en zinc est augmenté. Cette demande peut être satisfaite par un traitement topique.

De nombreuses études, *in vitro* [22] et *in vivo* [44], ont démontré l'efficacité d'un traitement topique par le zinc dans la cicatrisation, chez des personnes hypozincémiques ou normozincémiques. Un traitement topique par le zinc améliore la ré-épithélialisation et diminue les déchets de cicatrisation [36].

Des études *in vivo* ont montré que l'oxyde de zinc en topique influence favorablement la cicatrisation et qu'une concentration pharmacologique en zinc peut être atteinte par une application locale. En effet, chez l'Homme, il améliore significativement la cicatrisation d'ulcères artériels et veineux versus placebo dans une étude en double aveugle. Dans une étude chez le porc, l'oxyde de zinc améliore la cicatrisation de 30% par rapport à un traitement placebo. Il améliore la cicatrisation des maux perforants plantaires du diabétique utilisé en pansement occlusif [22, 36, 44, 48].

Les résultats d'amélioration de la cicatrisation par le sulfate de zinc sont bien plus modestes [44]. Utilisé en lotion, il favorise la granulation des ulcères. Son effet en topique semble essentiellement dû au caractère anti-inflammatoire du zinc [44]. Cependant, en prise orale, le sulfate de zinc améliore significativement la cicatrisation et l'allure de la plaie [35, 36].

2.2.2.3. Absorption du zinc en topique

Un traitement topique par sels de zinc augmente la teneur en zinc de l'épiderme jusqu'à une concentration pharmacologiquement active.

Ces sels de zinc libèrent des ions Zn^{2+} , qui pénètrent la peau et se lient aux groupes sulfhydriles de la kératine de l'épiderme, une partie peut être retrouvée dans le derme et le sang.

La pénétration du zinc dans une peau saine est lente, mais cette absorption est largement augmentée lorsque la barrière cutanée est altérée, par exemple dans le cas d'une irritation ou d'une lésion.

L'absorption du zinc par la peau est modulée par le caractère amphiphile du véhicule, ses propriétés physicochimiques (solubilité, pH, coefficient de partition, ...) et la concentration et la qualité en sels de zinc dans la préparation. Il a été montré que pour le traitement de la peau lésée, un vecteur pommade occlusif au pH légèrement acide augmente la pénétration du zinc et donc son effet pharmacologique [36, 44, 45, 46].

L'oxyde de zinc a longtemps été considéré comme biologiquement inerte par son caractère insoluble dans l'eau. Cependant ses bénéfices en topique dans l'amélioration de la cicatrisation sont aujourd'hui démontrés.

Par son caractère insoluble, il forme un dépôt à la surface de la peau qui s'hydrolyse au contact de la peau acide et libère des ions Zn^{2+} de manière très lente et constante au cours du temps. Cette libération prolongée de Zn^{2+} permet un apport biologiquement actif sans être toxique [36, 44].

Contrairement à l'oxyde de zinc, le sulfate de zinc appliqué en topique libère très rapidement les ions Zn^{2+} ce qui lui confère une action pharmacologique beaucoup plus modérée [44, 45].

2.3. Le zinc comme antimicrobien

Le zinc est un oligo-élément essentiel pour tous les organismes vivants, dont les micro-organismes. Cependant, une concentration en zinc légèrement supérieure à la norme inhibe la croissance de la plupart des bactéries. La concentration intracellulaire en zinc est maintenue par les métallothionéine et des protéines d'efflux membranaire. Le maintien de cette homéostasie doit être très précis pour assurer la survie du micro-organisme. La concentration optimale en zinc pour une bactérie est de 10^{-7} à 10^{-5} M.

Cette propriété antimicrobienne du zinc est mentionnée depuis longtemps dans beaucoup de pharmacopées, mais les données sur cette activité sont encore floues [44, 36, 37].

2.3.1. Mécanisme d'action

Plusieurs possibilités d'action antibactérienne du zinc ont été proposées.

Une hypothèse suggère que le zinc, entre 10^{-5} et 10^{-3} M s'associerait aux résidus sulfhydriles et histidine des enzymes cellulaires et en inhiberait l'activité.

L'activité antibactérienne d'une concentration trop élevée en zinc dans la cellule bactérienne résulterait d'une action multifactorielle par inhibition de toutes les enzymes nécessaires à la survie cellulaire (synthèse d'acides nucléiques et de protéines, métabolisme énergétique des sucres, transferts d'électrons, ...)

De plus, une trop forte concentration en zinc diminuerait l'agrégation et l'adhérence des bactéries aux matrices extracellulaires ou aux surfaces [37, 44].

2.3.2. Efficacité antimicrobienne

Les bactéries gram + sont plus sensibles que les gram -, sûrement dû à l'épaisseur de leur paroi.

Un test *in vitro* sur bactéries isolées de plaies a mis en évidence ces différences de sensibilités [36] :

- La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) est comprise entre 0,5 et 2 mmol/L pour les Streptocoques A, C et G.
- La CMI est comprise entre 2 et 4 mmol/L pour *Staphylococcus aureus* et les Streptocoques B.

- La CMI est comprise entre 4 et 8 mmol/L pour *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* et *Enterobacter sp.*

- La CMI est comprise entre 8 et 32 mmol/L pour *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus sp.*

Un test *in vitro* a montré que l'oxyde de zinc inhibait l'adhésion et la croissance de *S.aureus* [49].

De plus, l'activité antimicrobienne du zinc est également efficace sur les virus, par le même mécanisme d'action que les bactéries.

Une étude *in vitro* a montré qu'une concentration de 0,1mM inhibe la croissance du virus de la vaccine [36, 37].

Cependant bien que le zinc possède une activité antimicrobienne, cette activité n'est que modérée contre les principales bactéries de la microflore et ne peut résoudre à elle seule une infection cutanée [36, 37, 44, 50].

3. Conclusion sur l'association

Le cuivre et le zinc sont deux oligo-éléments nécessaires à la survie des organismes vivants.

Le zinc est impliqué dans le métabolisme de nombreuses protéines. Son efficacité en topique est bien connue, et utilisée depuis longtemps pour son pouvoir protecteur et calmant. Son activité, aujourd'hui largement étudiée, n'est plus à démontrer dans l'amélioration de la cicatrisation.

Le cuivre est lui aussi nécessaire au fonctionnement des protéines. L'analyse de son pouvoir cicatrisant a démontré une efficacité réelle, qui reste néanmoins en dessous de celle du zinc.

Si ces deux oligo-éléments sont nécessaires au métabolisme des êtres vivants, tous les organismes n'ont pas la même sensibilité et le rapport bénéfice/risque dépend d'une dose spécifique à chacun.

Si chez l'Homme un traitement topique apporte une concentration pharmacologique bénéfique pour la cicatrisation, cette même concentration chez un micro-organisme sera toxique et entraînera sa mort.

Le cuivre possède une forte activité antimicrobienne, utilisée depuis plusieurs siècles. Son mécanisme de toxicité a été longtemps étudié et est aujourd'hui élucidé. Son action est multifactorielle, ce qui conduit à la mort inéluctable du micro-organisme.

Le zinc possède une activité antimicrobienne efficace, mais plus modérée que celle du cuivre.

L'association du cuivre et du zinc dans un même traitement topique, comme l'eau de Dalibour est bénéfique pour la peau. Elle associe un composé à l'activité antimicrobienne puissante, qui inhibe le développement des micro-organismes pathogènes dans la plaie, à un composé cicatrisant et protecteur qui favorise la réparation des tissus.

III – Les dermites irritatives

1. Généralités

1.1. Définition

La dermatite, ou dermite ou eczéma est une inflammation de la peau. Elle est en général le résultat d'une prédisposition génétique (atopie) ou de facteurs externes (de contact) [51].

La dermite de contact est une réaction de la peau suite à une exposition à un ou plusieurs irritants ou allergènes [52].

La British Association of Dermatologists donne les définitions des dermites irritatives et allergiques de contact [53] :

- La Dermite Irritative de Contact (DIC) fait suite au contact avec une substance irritante agressant la peau et sa barrière.
- La Dermite Allergique de Contact (DAC) survient chez un individu ayant développé une sensibilité spécifique à une substance.

La Dermite Irritative représente 80% des dermites de contact [54].

La Dermite irritative est une réponse inflammatoire de la peau à des agents de l'environnement sans aucune sensibilisation au préalable. La source d'irritation peut être diverse et conduit à un état cutané érythémateux, douloureux, sec, et prurigineux [55, 56, 57].

L'intensité de la dermite dépend de la région du corps touchée et de la réponse de l'individu. De plus, les facteurs environnementaux et génétiques modulent la réponse inflammatoire [55].

1.2. Physiopathologie

1.2.1. Aspect clinique

Les lésions sont caractéristiques d'un eczéma. La dermite irritative aiguë prend la forme d'un placard rouge vif, prurigineux, squameux, en relief sur lequel peuvent apparaître de petites vésicules transparentes (*Figure 4*). Ces vésicules se percent spontanément et cicatrisent après une phase croûteuse. La lésion chronique devient sèche, se lichénifie et forme des fissures [51, 54, 58].



Figure 4 : Lésion d'eczéma [60]

1.2.2. Mécanisme irritatif

La peau forme une barrière protectrice de l'organisme contre les agressions du milieu extérieur. Cette barrière est formée par la couche cornée (*stratum corneum*) et du ciment inter-cornéocytaire, constitué de différents lipides (céramides, acides gras libres, triglycérides et cholestérol).

Lors d'un contact avec une substance irritante, cette barrière est altérée et n'assure plus sa fonction. Elle est donc plus sensible à la pénétration des molécules et aux infections [54, 58, 59] (Figure 5).

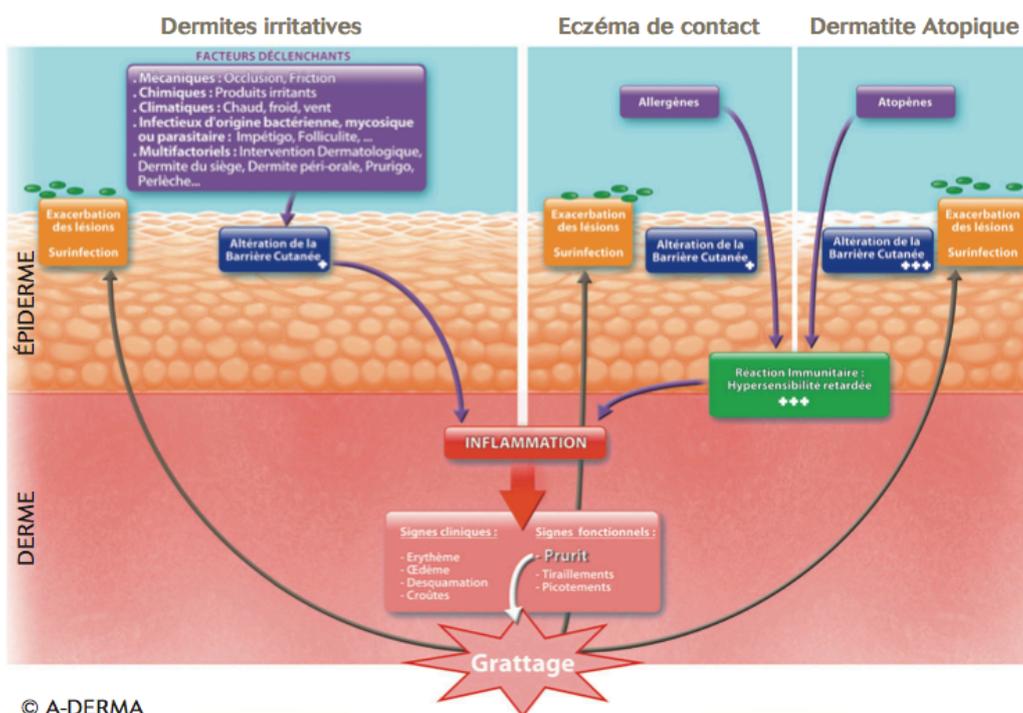


Figure 5 : Mécanisme inflammatoire des dermites [60]

1.2.2.1. Rupture de la fonction barrière

La perturbation de la barrière cutanée est la première étape du développement de la dermatite irritative. Une simple altération du *stratum corneum* augmente la pénétration cutanée des molécules de l'environnement. De plus, cette altération de la fonction barrière provoque une réaction inflammatoire, qui va se propager à l'ensemble de la structure de la peau [52, 56].

L'altération de l'intégrité de la barrière touche physiquement les kératinocytes et le ciment inter-cornéocytaire.

Un modèle *in vitro* de rupture de la barrière cutanée (irritation au lauryl sulfate de sodium) a montré une modification de la composition de la peau en lipides, kératine et enveloppes kératinisées [52].

L'altération des lipides du ciment inter-cornéocytaire constitue un facteur important dans la rupture de la barrière cutanée. En effet, ces lipides ont une fonction barrière importante, et empêche les molécules de pénétrer et migrer entre les cornéocytes. Cette altération lipidique provoque une augmentation de la Perte Insensible en Eau (PIE) de la peau, ce qui entraîne une sécheresse et une perte d'élasticité cutanée.

L'altération des protéines des kératinocytes, telles que la kératine ou les protéines de structure (cornéo-desmosomes) constitue un autre facteur de la rupture de la barrière cutanée.

L'hydratation du *stratum corneum* affecte également la perméabilité de la barrière et régule l'activité des enzymes impliquées dans le processus normal de la desquamation des kératinocytes.

Une augmentation de la PIE causée par une altération des lipides implique donc une incapacité de la peau à retenir l'eau et une sécheresse cutanée, et indirectement, induit la desquamation des cornéocytes.

Enfin, le pH de la peau influence lui aussi l'intégrité de la barrière cutanée. L'acidité du *stratum corneum* est un facteur indispensable à la bonne réparation de la barrière cutanée, en favorisant la sécrétion des lipides du ciment intercornéocytaire. En effet, les deux enzymes clés du métabolisme des lipides cutanés, la β -glucocérebrosidase et la sphingomyélinase acide fonctionnent de manière optimale à pH acide. Une augmentation du pH retarde donc la réparation de la barrière cutanée [52, 56, 61].

La rupture physique de la barrière cutanée induit un mécanisme inflammatoire impliquant la cascade des cytokines et la formation de radicaux libres. La réponse inflammatoire générée dépend de la nature et de la quantité d'irritant en contact avec la peau.

La sécrétion d'IL1 α joue un rôle clé dans le développement de la réponse inflammatoire. Cette libération d'IL1 α se produit suite à la dégradation des kératinocytes endommagés par l'irritant. L'IL1 α entraîne la libération d'autres médiateurs inflammatoires tels que le TNF α , le CCL20 et le CXCL8 qui stimulent la migration des cellules inflammatoires vers le site endommagé (Polynucléaires, cellules dendritiques, mastocytes et lymphocytes). Les mastocytes, au niveau du site irrité vont libérer différentes molécules, dont l'histamine, responsable du prurit [56].

1.2.2.2. Cercle vicieux

Les lésions de grattage, conséquences du prurit lié à l'inflammation cutanée, entraînent elles mêmes une irritation cutanée, ce qui entretient le phénomène. De plus, le contact des ongles, souvent porteurs de germes, au contact de la peau à la barrière cutanée lésée favorise le développement d'une sur-colonisation bactérienne ou fongique, facteur secondaire d'irritation [55, 61].

1.2.2.3. Réparation

La rupture de la barrière cutanée et le déclenchement de la lésion conduit à l'initiation du processus de réparation. La prolifération et la différenciation des kératinocytes est alors accélérée et la synthèse des lipides inter-cornéocytaires par les kératinocytes est augmentée.

Ces kératinocytes et le ciment inter-cornéocytaires reforment peu à peu la barrière cutanée, afin de retrouver une structure et un seuil de tolérance normal [52, 56, 61].

1.2.3. Dermites irritatives aiguës et chroniques

1.2.3.1. La dermatite irritative aiguë

La dermatite irritative aiguë résulte d'un contact unique avec un irritant fort. Cet irritant fort peut être par exemple un contact avec un acide ou une base à forte concentration. Ce contact avec un agent irritant fort provoque des signes subjectifs et cliniques rapides, tels qu'une sensation de picotement et brûlure ainsi qu'une rougeur et un œdème.

L'irritant fort, s'il est retiré immédiatement peut ne causer que des lésions minimales, mais si un contact prolongé survient, les sensations et la lésions progressent rapidement.

Dès que le contact entre l'agent irritant et la peau est rompu, la réparation de la peau commence, mais la cascade inflammatoire se perpétue.

La dermatite irritative aiguë causée par un contact unique avec un irritant fort correspond à une rupture brutale de l'intégrité cutanée et une diminution soudaine du seuil de tolérance cutanée. Le retour à l'intégrité cutanée et la fin de la dermatite irritative n'auront lieu qu'après le processus de réparation, lorsque le seuil de tolérance de la peau sera revenu à son état normal (Figure 6) [55].

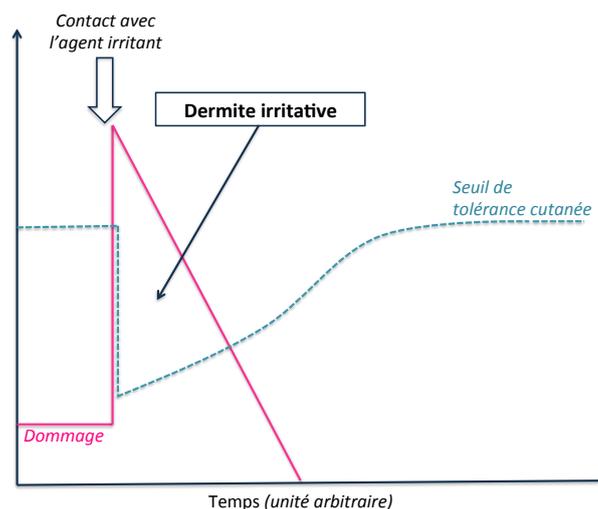


Figure 6 : Mécanisme de la dermatite irritative aiguë [32]

Une lésion de dermatite irritative aiguë se développe rapidement, généralement en moins de 24 heures et se résout normalement spontanément.

Lorsqu'une exposition devient répétée, la dermatite peut alors devenir chronique [57].

1.2.3.2. La dermatite irritative chronique

La cause de la dermatite irritative chronique résulte d'une exposition répétée à des agents irritants faibles sur une période plus ou moins longue.

Ce type d'irritation comporte une phase subclinique, la peau est altérée mais ne présente pas de signe clinique et le sujet ne perçoit pas ou peu de sensations.

Le passage en phase clinique est dû au cumul d'irritations faibles, qui altèrent l'intégrité de la peau à chaque contact et diminuent le seuil de tolérance cutané. Une fois ce seuil dépassé, l'irritation se déclare et les lésions se forment. Tout comme pour l'irritation aiguë, la réparation de la barrière débute dès l'altération cutanée par le premier contact avec l'irritant (Figure 7).

La dermatite irritative chronique prend une forme identique à une irritation aiguë, c'est à dire une peau rouge, oedémateuse accompagnée d'une sensation de brûlure et picotement.

Dans la dermatite irritative chronique, la durée de l'exposition, l'intervalle de temps entre les expositions et le nombre total de contact avec l'agent modulent la gravité clinique de l'irritation [55, 57].

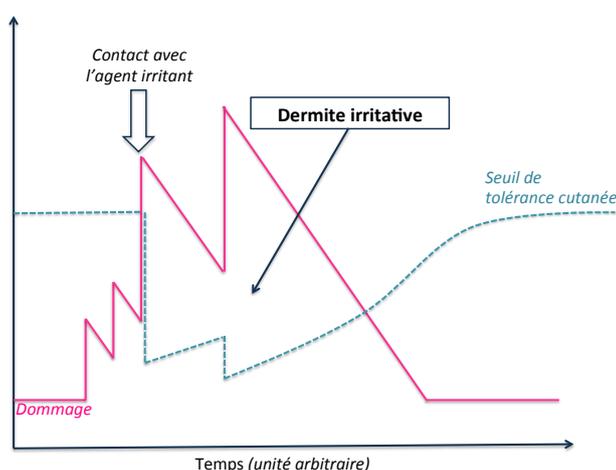


Figure 7 : Mécanisme de la dermatite irritative chronique [32]

1.2.4 Les agents irritants

Les dermatites irritatives sont dues à la présence dans l'environnement d'un agent irritant pour la peau. La réponse cutanée dépend des propriétés de l'agent irritant, de la quantité, de la durée d'exposition sur la peau, de la surface de peau touchée et du site exposé. De plus des facteurs propres à chaque individu modulent cette réponse : l'âge, le sexe, l'ethnie et les pathologies existantes [55].

1.2.4.1. Les types d'agents irritants

Divers types d'agents peuvent altérer la barrière cutanée. Ils peuvent agir seul ou en association pour conduire à la dermatite irritative. On en distingue 4 types :

1.2.4.1.1. Les agents chimiques

Les agents chimiques peuvent être forts ou faibles. Les agents chimiques forts sont des acides ou bases forts, capables de dégrader très rapidement la barrière cutanée, en un seul contact.

Les agents chimiques faibles sont beaucoup plus vastes, et plus fréquemment rencontrés dans le quotidien.

Le contact répété entre la peau et l'eau est un facteur très courant d'irritation cutanée. En effet, le lavage trop répétitif de la peau, surtout à l'eau chaude altère la barrière cutanée et augmente la pénétration d'autres agents irritants. De plus, une peau mal séchée peut subir un phénomène de macération, délétère pour la barrière cutanée.

De nombreuses molécules, rencontrées dans beaucoup de produits du quotidien sont irritantes lorsqu'ils sont trop souvent en contact avec la peau.

C'est le cas notamment des tensioactifs et des solvants organiques. En effet, les solvants organiques ont la capacité d'extraire les lipides du ciment inter-cornéocytaire. Les surfactants anioniques endommagent les protéines de structure des kératinocytes, telles que la kératine [52, 55, 56, 58].

1.2.4.1.2. Les facteurs mécaniques

Les facteurs mécaniques tels que la friction et la pression peuvent altérer la peau. En effet, un mécanisme de frottement altère la surface cutanée en endommageant les kératinocytes.

Ceci induit une réaction irritative pouvant conduire à la formation de phlyctènes voire de bulles.

Une pression prolongée sur un site cutané abîme la barrière cutanée par divers mécanismes impliquant une déstructuration de l'épiderme et du derme et une altération de la microcirculation vasculaire cutanée.

Enfin, un autre facteur physique, l'occlusion peut favoriser le développement de dermatites irritatives en association avec d'autres facteurs. En effet, le phénomène d'occlusion augmente l'hydratation du *stratum corneum* et donc le passage transdermique de molécules potentiellement irritantes [58, 62].

1.2.4.1.3. Les facteurs climatiques

Les facteurs climatiques tels que l'humidité et la température influencent l'état de la barrière cutanée et donc la réponse aux agents irritants. Le vent froid et sec de l'hiver est bien connu pour provoquer sècheresses, fissures et desquamation de la peau.

Une faible humidité du milieu entraîne une faible hydratation du *stratum corneum* et donc une fonction barrière imparfaite. Cette faible irritation de la couche supérieure de l'épiderme peut provoquer les craquelures et fissures.

De plus, une faible température de l'environnement entraîne des modifications du fonctionnement biologique de la peau. En effet, à faible température, le métabolisme des enzymes de synthèse des lipides inter-cornéocytaires et celui des kératinocytes est ralenti.

Ceci provoque une modification de la fonction barrière de la peau, qui est plus sensible aux irritations [55, 61, 63, 64, 65].

1.2.4.1.4. Les facteurs infectieux

La surinfection bactérienne ou fongique d'une lésion irritative constitue un facteur secondaire d'irritation. En effet, la peau irritée constitue un terrain de choix pour le développement d'espèces microbiennes. Les espèces les plus fréquemment responsables d'une sur-colonisation sont *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*. Cette sur-infection entretient l'inflammation causée par l'irritation primaire et aggrave la lésion [58].

1.2.4.2. Les facteurs modulant la réponse

1.2.4.2.1. Le site d'irritation

Le site cutané d'irritation influence la gravité de la lésion. En effet, une peau plus épaisse (paume des mains et plante des pieds) sera moins sensible aux agressions irritantes. Au contraire, une peau fine, comme celle du visage, du dos des mains, du cou et de l'intérieur des coudes est particulièrement sujette aux irritations, même les plus légères [55].

1.2.4.2.2. Les sujets à risque

Le seuil de tolérance de la peau à une irritation est un facteur propre à chaque individu. Certaines personnes sont particulièrement sensibles et touchées par les dermatites irritatives. Les personnes les plus sensibles sont les personnes aux âges extrêmes de la vie (nourrissons et personnes âgées) qui ont une peau plus fragile et sujette aux agressions.

D'autres personnes sont fréquemment touchées par les dermatites irritatives, ce sont des personnes qui sont très souvent exposées à des agents irritants dans leur activité professionnelle.

Les personnes travaillant dans l'industrie lourde, l'industrie du caoutchouc, des textiles, des métaux sont particulièrement à risque car exposées à des substances chimiques irritantes concentrées.

Les personnes travaillant dans le domaine de la santé (infirmiers, aides soignants, ...), dans le domaine de la beauté (coiffure, esthétique), et les agents d'entretien sont fréquemment en contact avec de l'eau et des produits d'hygiène, et sont donc particulièrement touchés par les dermatites irritatives.

Ces irritations rentrent dans le cadre des maladies professionnelles. Au Royaume Uni, la Health and Safety Executive a estimé que plus de 84000 personnes ont développé une Dermite Irritative Chronique dans le cadre de leur travail, ce qui représente 4 millions de jours de travail perdus chaque année [54, 55, 57 58].

1.3. Diagnostic différentiel

1.3.1. La dermatite allergique de contact

La dermatite allergique est une réaction inflammatoire eczématiforme tout comme la dermatite irritative, mais qui fait intervenir un processus allergique et non irritatif.

C'est une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV à un allergène de l'environnement. Lors du premier contact, l'allergène pénètre les premières couches de l'épiderme et est pris en charge par des cellules présentatrices d'antigène. Dans les ganglions lymphatiques, ces cellules présentent l'allergène aux lymphocytes T spécifiques, qui se multiplient et forment des lymphocytes T mémoire qui restent en latence dans les ganglions. Lors d'un second contact avec l'allergène les lymphocytes T migrent vers le site de contact ou ils initient une réaction inflammatoire semblable à celle de la réaction irritative.

La dermatite allergique présentant une lésion eczématiforme semblable à celle de la dermatite irritative, ces deux pathologies sont difficilement différenciables. Pour faire le diagnostic d'une dermatite allergique, il est nécessaire de faire un patch test. Cet examen consiste en l'application d'une ou plusieurs substances présumées comme étant l'allergène sous un patch occlusif en contact avec la peau pendant 48 heures. En cas de dermatite allergique, après 48 heures d'exposition à l'allergène la peau présente rougeurs et œdème [52, 54, 55].

1.3.2. La dermatite atopique

La dermatite atopique est une dermatite inflammatoire, aussi appelé eczéma atopique, apparaissant le plus souvent chez le nourrisson et l'enfant. Elle régresse et disparaît le plus souvent avec l'âge (dans 80% des cas).

La dermatite atopique fait partie de la triade atopique avec la rhinite allergique et l'asthme.

La peau du sujet atopique a une barrière cutanée défectueuse de manière constitutive (entre autre, un déficit en filaggrine) qui la rend perméable à des molécules chimiques, les atopènes. L'atopène ayant pénétré dans la peau y déclenche une réaction de type inflammatoire.

Lors d'une poussée, la dermatite atopique se présente sous forme de placard érythémateux, oedémateux, mal limités, plus ou moins suintants et très prurigineux. Le prurit lors d'une poussée aggrave la lésion par le phénomène de grattage et favorise les surinfections.

Entre les poussées, la peau est constamment très sèche, due à une déficience du film hydrolipidique et une anomalie de cohésion des cellules. La peau prend un aspect sec, desquamant, rugueux [57, 66].

1.4. Prise en charge et prévention

La prévention de la dermite irritative consiste en l'éviction, si possible, du facteur irritant. Par exemple, on peut choisir d'utiliser un savon sans tensioactifs anioniques si l'irritation a été causée par ces derniers. Si l'éviction du produit est impossible, il est conseillé de protéger la peau par des vêtements protecteurs, tels que des gants.

Des règles d'hygiène strictes sont à observer lors d'une dermite irritative. La toilette de la zone doit se faire à l'eau tiède (ni chaude, ni froide), avec un pain dermatologique ou un nettoyant moussant sans savon qui doit être bien rincé. Le séchage doit ensuite être très doux, de préférence par tamponnement et non par frottement.

Enfin, aucun topique irritant ne doit être appliqué sur la zone.

Le site irrité doit être protégé par un topique protecteur, qui favorise la réparation de la barrière cutanée.

Ce type de produit, de type émollient forme une membrane à la surface de la peau, légèrement occlusive. Ces produits contiennent des lipides qui pénètrent dans la peau et stimulent le renouvellement du ciment inter-cornéocytaire ce qui améliore les signes de sécheresse. L'effet légèrement occlusif des lipides permet une meilleure hydratation du *stratum corneum*, ce qui favorise le métabolisme des lipides et constituants protéiques des kératinocytes.

Ces produits peuvent également contenir des humectants (urée, glycérine, acide lactique, pyrrolidone carboxylic acid) qui attirent et maintiennent l'eau dans la couche cornée.

Les émollients sont efficaces dans la prévention des dermatites irritatives et dans le traitement des lésions modérées [52, 54, 57, 58, 67].

2. Quelques dermatites irritatives de contact

2.1. Dermite irritative des mains

Les dermatites irritatives des mains (*Figure 8*) touchent 2 à 10% de la population au moins une fois dans leur vie. Ce sont des dermatites irritatives très fréquentes, en effet, 20 à 35% des dermatites irritatives de contact affectent les mains. Elle survient très souvent dans le cadre professionnel, et c'est la plus commune de toutes les maladies professionnelles (9 à 35%) et représente 80% des dermatites du travail.



Figure 8 : Dermite irritative des mains [60]

Un seul facteur ou plusieurs facteurs associés peuvent provoquer une dermatite irritative des mains.

La dermatite irritative des mains est souvent provoquée par des irritants chimiques. Les personnes travaillant au contact de l'eau ou des produits chimiques sont principalement touchées. Cette affection peut être ponctuelle, dans le cadre d'un contact unique, mais elle est souvent chronique, due à des contacts répétés. La dermatite irritative chronique des mains peut alors devenir très handicapante dans le cadre professionnel.

L'eczéma des mains peut être aussi provoqué par le climat froid et sec. En effet, la peau du dos des mains est fine et sensible, et souvent exposée au milieu extérieur.

La prise en charge d'une dermatite irritative des mains consiste à identifier le facteur causal et à protéger la peau par le port de gants lors d'une exposition au facteur irritant. Les mesures d'hygiène à observer sont les mêmes que pour l'ensemble des dermatites irritatives (laver à l'eau tiède, laver avec un nettoyant sans savon, bien rincer et sécher par tapotements). De plus, il est conseillé d'éviter les bagues et bracelets qui permettent une accumulation de produits sous leur surface [54, 69, 69].

2.2. L'érythème fessier

L'érythème fessier est une dermite irritative fréquente qui touche principalement les enfants en très bas âge portant des couches. Cette irritation touche 25% des nourrissons durant les 18 premiers mois. Mais cette pathologie peut également être rencontrée chez les personnes âgées portant des protections.

Cette dermite résulte d'une irritation multifactorielle sur la peau fragile du nourrisson ou de la personne âgée.

L'érythème fessier touche principalement les zones convexes (les fesses, les parties génitales, le bas de l'abdomen et le haut des cuisses) en épargnant les plis. Cette forme d'érythème est appelée dermite en « W ». Il se présente sous la forme d'un érythème rouge vif pouvant devenir suintant, vésiculeux voire érosif. Il est la conséquence d'irritation par frottements et macérations (*Figure 9*).



Figure 9 : Erythème fessier du nourrisson [60]

La dermite en Y touche le fond des plis inguinaux, la vulve et l'anus. Cet érythème, plus rare que la dermite en « W » est principalement rencontré en cas de diarrhée et est souvent associé à une surinfection, notamment à *C.albicans* [70, 71, 72].

L'érythème fessier est favorisé par des langes peu absorbants des matières, des selles fréquentes (diarrhées), des changes trop peu fréquents et l'utilisation de topiques irritants.

Le mécanisme irritatif se déroule en 3 étapes :

- Le facteur déclenchant est une altération de la fonction barrière par les enzymes enzymatiques et urinaires. Les enzymes présentes dans les matières fécales (protéases, uréases et lipases) ont un effet direct sur l'altération de la barrière cutanée. De plus, l'uréase fécale dégrade les constituants de l'urine et produit de l'ammoniac. Cet effet délétère sur la barrière cutanée augmente la pénétration d'autres agents irritants, ce qui empire la lésion. De plus, ces enzymes augmentent le pH cutané, qui en étant moins acide ne permet pas une réparation optimale.
- A ce premier facteur s'ajoute le facteur mécanique de friction des langes sur la peau altérée ce qui aggrave la lésion. De plus, l'effet occlusif des couches peu absorbantes stimule la pénétration cutanée d'autres irritants et augmente la sensibilité de la peau à la friction.
- Enfin, sur ce terrain de peau altérée, des micro-organismes tels que *C.albicans* prolifèrent et altèrent la lésion.

La prise en charge de l'érythème fessier est identique à celle des dermites irritatives. La toilette doit être effectuée avec un produit lavant doux, rincé et séché par tamponnement. Il est important d'utiliser des changes « respirant » qui ne provoquent pas d'occlusion qui doivent être changés très fréquemment. Enfin, il est conseillé d'utiliser une crème isolante protégeant la peau et facilitant la réparation [70, 71, 72].

2.3. Perlèche et chéilite

La perlèche et la chéilite sont des inflammations de la bouche. Ce sont des pathologies très courantes, survenant principalement chez des personnes sensibles à l'eczéma. La bouche est une zone très fragile, particulièrement sollicitée et exposée à divers facteurs chimiques et mécaniques.

La chéilite est une inflammation de l'ensemble des lèvres (vermillion) et du pourtour cutané de la muqueuse labiale.

La perlèche, ou chéilite angulaire est une inflammation de la commissure des lèvres.

Ce type de dermite se présente sous la forme d'un épaissement érythémateux de la commissure ou de la totalité de la muqueuse labiale. La perlèche peut toucher une seule commissure labiale ou les deux.

L'évolution de la lésion peut conduire vers une inflammation de l'ensemble des lèvres, avec un érythème plus prononcé, des squames, des croûtes voire des ulcérations (*Figure 10*). Cette dermite est douloureuse et prurigineuse associée à une sensation de brûlure.



Figure 10 : Chéilite [60]

La chéilite et la perlèche sont causées par divers facteurs irritants, agissant seuls ou en association.

Cette dermite peut être causée par des facteurs chimiques, principalement due à la macération par stase de salive. En effet, les enzymes digestives contenues dans la salive (amylase, maltase, lipase, catalase, sulfatase, hexokinase, anhydrase carbonique) digèrent la surface de la muqueuse et en altère la fonction barrière. D'autres substances chimiques peuvent dégrader la barrière de la muqueuse, comme par exemple l'application de produits topiques irritants.

Les facteurs climatiques peuvent également provoquer une perlèche ou une chéilite. En effet, le vent froid et sec assèche la muqueuse labiale qui peut desquamer et se craqueler pour former des gerçures voire des crevasses. Cette rupture de la fonction barrière rend la muqueuse labiale plus sensible à d'autres irritations, comme celles provoquées par les enzymes salivaires. En effet, ce type de lésion est souvent aggravé par le tic de léchage qui en découle.

Cette dermite irritative peut également être provoquée par des facteurs traumatiques, tel qu'un tic de mordillement.

La prise en charge de cette dermatite, tout comme les autres dermatites irritatives est une éviction, si possible de l'agent irritant, accompagnée de mesures d'hygiène (produit d'hygiène doux, rinçage, séchage par tamponnement). L'application d'un produit topique non irritant protecteur et réparateur est conseillée [73, 74].

IV – Les produits topiques au Cuivre/Zinc

Près de 300 ans après la création de l'eau de Dalibour, de nombreuses marques cosmétiques s'inspirent de sa formule et proposent des produits à base de cuivre et de zinc.

Inspirés de l'efficacité de cette eau, ces produits topiques utilisent les pouvoirs du cuivre et du zinc dans des préparations modernes, principalement sous forme de crème.

1. A-Derma – Dermalibour+

La marque A-Derma propose la gamme Dermalibour+ destinée à soulager, réparer et assainir les irritations modérées de la peau. Ces produits sont conçus pour traiter les irritations sèches, les rougeurs, les gerçures, les écorchures, ...

Les produits de la gamme Dermalibour+ peuvent être utilisés sur le visage, le corps et les muqueuses des nourrissons, enfants et adultes [75].

1.1. Actifs utilisés

Dans la gamme Dermalibour+, le cuivre et le zinc sont utilisés sous forme de sulfates de cuivre et de zinc en tant qu'antibactériens et d'oxyde de zinc comme protecteur.

De plus, tous les produits de la gamme sont formulés à base d'Avoine Rhealba®, actif apaisant et réparateur d'A-Derma [75].

1.2. Composition de la gamme

La gamme Dermalibour+ est composée de 3 produits : une crème réparatrice, un gel moussant et un stick réparateur (Figure 11).



Figure 11 : La gamme Dermalibour+ [75]

La crème Dermalibour+ est un soin réparateur des irritations cutanées pouvant être utilisée seule, ou en association avec le gel nettoyant.

Sa formule grasse (eau/huile) s'inspire largement de la formule de la pommade de Dalibour de la pharmacopée XI^e édition contenant également des sulfates de cuivre et de zinc et de l'oxyde de zinc.

Le stick réparateur Dermalibour+ est le format nomade et compact de la crème. Il est destiné aux irritations de petites étendues. Il est composé des mêmes actifs que la crème, dans un format stick (formule grasse).

Le gel moussant Dermalibour+ est un produit d'hygiène nettoyant et assainissant, conçu pour les peaux fragilisées et irritées. Formulé avec des tensioactifs doux et des agents surgraisants il ne dessèche pas la peau et s'intègre parfaitement dans la prise en charge des dermatites irritatives.[75]

2. Avène – Cicalfate

La marque Avène a développé la gamme Cicalfate, destinée aux irritations cutanées sèches ou suintantes.

2.1. Actifs utilisés

La gamme Cicalfate contient du cuivre et du zinc sous forme de :

- Sulfates de cuivre et de zinc, antibactériens
- Oxyde de zinc, protecteur

A ces actifs s'ajoutent l'eau thermale d'Avène apaisante et le sucralfate réparateur. [76]

2.2. Composition de la gamme

La gamme se compose de 3 produits : une crème réparatrice, une crème réparatrice pour les mains et une lotion asséchante.

La crème réparatrice Cicalfate est un soin indiqué dans les irritations sèches des nourrissons, enfants et adultes. Elle peut être appliquée sur la peau du visage, du corps et des muqueuses. La crème réparatrice Cicalfate associe les 3 actifs de la pommade de Dalibour (l'oxyde de zinc et les sulfates de cuivre et de zinc) à une formule grasse adaptée pour les irritations cutanées sèches.

La lotion asséchante Cicalfate est indiquée dans les irritations cutanées suintantes (peau lésée, zone de macération). Elle peut être appliquée sur la peau et les muqueuses externes des nourrissons, enfants et adultes. En plus des actifs de la gamme, la lotion asséchante contient également des silicates qui permettent d'assécher les suintements.

La crème mains Cicalfate est une crème réparatrice. Ce produit est indiqué dans les irritations des mains très sèches, gercées, fendillées et irritées par des agressions diverses (climatiques, professionnelles). [76]

3. La Roche Posay - Cicaplast

La marque La Roche Posay propose la gamme Cicaplast conçue pour favoriser la reconstruction des peaux irritées, gercées ou suites à un acte dermatologique.

3.1. Actifs utilisés

La Roche Posay a utilisé le cuivre et le zinc sous forme de gluconates. En association avec le gluconate de manganèse, ils forment un complexe qui favorise la réparation en stimulant la production des kératinocytes.

En plus de ce complexe minéral, la gamme contient du madécassoside, un actif réparateur.

[77]

3.2. Composition de la gamme

La gamme Cicaplast se compose de 5 produits : une crème accélératrice de réparation épidermique, un baume réparateur, un gel moussant assainissant apaisant, une crème réparatrice pour les mains et un baume pour les lèvres. Parmi ces produits, seuls 3 contiennent du cuivre et du zinc, ce sont la crème accélératrice de réparation, le baume réparateur et le gel moussant.

La crème réparatrice Cicaplast est conçue pour favoriser la reconstruction de la barrière cutanée des peaux aux irritations modérées.

Cicaplast baume B5, dont la texture est plus onctueuse que celle de la crème réparatrice est destiné aux irritations plus intenses que celles traitées par la crème. Cicaplast baume B5 peut s'appliquer sur la peau du visage et du corps des nourrissons, des enfants et des adultes. En plus du complexe minéral et du madécassoside, il contient du panthénol à 5% (apaisant) du beurre de karité et de la glycérine (nourrissant et hydratant). [77]

Le gel moussant assainissant apaisant Cicaplast Lavant B5 est un produit d'hygiène permettant le nettoyage des zones de la peau irritées ou fragilisées chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson.

Ce produit moussant est formulé à partir de tensio-actif doux qui nettoient sans dessécher la peau. Tout comme le baume, en plus du complexe minéral et du madécassoside il contient du Panténol à 5%, apaisant. [78]

4. Bioderma – Cicabio

Bioderma propose la gamme de soin réparateur Cicabio destinée à la réparation des peaux irritées.

4.1. Actifs utilisés

Dans la gamme Cicabio le cuivre et le zinc sont retrouvés sous deux formes :

- Le sulfate de cuivre comme réparateur épidermique.
- Le sulfate et le stéarate de zinc comme antibactérien.

Cicabio comprend également d'autres actifs réparateurs (le resveratrol et l'extrait de Centella asiatica), un actif apaisant (L'Antalgicine®, actif breveté par Bioderma) et l'acide hyaluronique pour ses propriétés filmogènes protectrices. [79]

4.2. Composition de la gamme

La gamme se compose de deux produits : Cicabio pommade et Cicabio crème.

Cicabio Pommade est indiquée dans la réparation de la peau irritée, abîmée, des agressions cutanées majeures (post-acte dermatologique) et des atteintes cutanées très sèches (dartres, gerçures, ...).

Cicabio Crème est indiquée pour la réparation des agressions cutanées mineures (post-acte dermatologique léger, peeling superficiel, laser non-abrasif) et des atteintes cutanées sèches telles que les irritations, les rougeurs, les échauffements et les desquamations. [79]

5. Uriage – Cu-Zn+

La marque Uriage propose une gamme de produit réparateur au cuivre et au zinc appelée « CU-ZN+ ».

5.1. Actifs utilisés

Uriage utilise dans sa gamme CU-ZN+ le cuivre et le zinc sous forme de gluconates pour leurs propriétés assainissantes.

La gamme contient également deux actifs apaisants : l'eau thermale d'Uriage et l'actif TLR2-Regul®, breveté par Uriage. [80]

5.2. Composition de la gamme

La gamme CU-ZN+ comprend 3 produits : une crème anti-irritations, un gel nettoyant et un spray (*Figure 12*).



Figure 12 : La gamme CU-ZN+ [80]

La crème anti-irritation est conçue pour apaiser, réparer et assainir les zones sèches, irritées et susceptibles de se surinfecter. Elle s'applique sur la peau du visage et du corps.

Le gel nettoyant anti-irritations CU-ZN+ est un produit d'hygiène formulé pour les peaux irritées. Sa texture riche en lipides permet une hygiène douce de la peau abîmée.

Le spray anti-irritation CU-ZN+ est destiné au soin de la peau fragile des bébés, particulièrement sur les zones humides, irritées, susceptibles de se surinfecter comme la zone du siège. Le spray contient de la smectite qui absorbe les suintements. [80]

6. Saint Gervais – MB Dermo

La marque Saint-Gervais (Laboratoire Rivadis) propose dans sa gamme MB Dermo la crème cuivre-zinc-manganèse.

Ce produit contient du sulfate de cuivre assainissant et réparateur, du sulfate de manganèse et de l'oxyde de zinc, favorisant la cicatrisation.

La crème cuivre-zinc-manganèse est indiquée pour réparer, calmer et assainir les peaux irritées, desquamantes, fissurées, sujettes aux rougeurs, à la sécheresse, aux rugosités et aux tiraillements. Elle s'applique sur les peaux du visage et du corps, du nourrisson, enfant et adulte. [81]

7. SVR - Hydracuire

Le laboratoire SVR propose dans sa gamme bébé la crème Hydracuire (*Figure 13*).

Ce produit à base de cuivre et de zinc (sous forme de sels de cuivre et de zinc de l'acide pyrrolidone carboxylique) répare, apaise et assainit les peaux irritées et fragiles des bébés. La crème hydracuire est principalement indiquée dans les rougeurs du siège du nourrisson. Elle peut être appliquée également sur tout le corps et le visage. [82]



Figure 13 : La crème Hydracuire [82]

8. Topicrem - Cica

Topicrem propose la crème réparatrice Cica destinée à réparer, assainir et apaiser les peaux sensibles et irritées des nourrissons, enfants et adultes. Ce produit est indiqué dans les irritations cutanées, dartres, gerçures, échauffements, rougeurs du siège, post-acte dermatologique. Il associe le complexe cuivre-zinc-manganèse (sous forme de gluconates) ayant une action assainissant et l'acide hyaluronique facilitant la réparation. [83]

9. Mustela - Stelatria

La marque Mustela propose la gamme Stelatria, conçue pour la peau irritée des nourrissons, des bébés et des enfants.

9.1. Actifs utilisés

La gamme Stelatria utilise le cuivre et le zinc sous forme de sels de l'acide pyrrolidone carboxylique pour leurs propriétés assainissantes et réparatrices.

La gamme contient également l'actif BioEcolia® assainissant, l'Aloe vera apaisante et adoucissante, et la glycine qui diminue les sensation de tiraillements. [84]

9.2. Composition de la gamme

La gamme Stelatria contient deux produits : une crème et un gel lavant.

La crème réparatrice est indiquée dans les irritations du visage et du corps des nourrissons, bébés et enfants. Elle est particulièrement indiquée pour le soin des irritations et rougeurs susceptibles d'être le siège d'une prolifération bactérienne : dermite périorale, lèvres, gerçures, dartres, irritations des plis, éraflures, piqûres d'insectes, cicatrices de varicelle, ...

Le gel lavant Stelatria est un produit d'hygiène du visage et du corps destiné à la peau des zones irritées et fragile des nourrissons, bébés et enfants. Il nettoie les zones irritées de la peau (parties intimes, gerçures, dartres, varicelle, contour de la bouche, plis, ...). [84]

Conclusion

L'eau de Dalibour a longtemps été considérée comme efficace et très utilisée pour désinfecter et favoriser la guérison des plaies. Cependant, son utilisation a fortement diminué au XX^e siècle avec l'arrivée des antiseptiques modernes, plus puissants.

Cette « eau de merveille » associe deux actifs majeurs utilisés en dermatologie depuis l'Égypte ancienne. Le pouvoir de ces deux minéraux a été aujourd'hui largement étudié et leurs propriétés réparatrices et assainissantes ont été démontrées.

De nos jours, les laboratoires dermo cosmétiques développent de nombreuses préparations topiques, principalement sous forme de crème, à base de cuivre et de zinc inspirées de l'eau de Dalibour. Dans la même lignée que leur ancêtre, ces produits sont indiqués dans la réparation et l'assainissement des peaux irritées et lésées.

Dans ce travail, nous avons vu que lorsque la peau est irritée, la barrière cutanée est rompue, ce qui rend la peau plus vulnérable et sujette à la prolifération microbienne.

Dans ce contexte, l'application d'un produit topique au cuivre/zinc semble tout particulièrement adapté puisqu'il associe des actifs réparateurs et assainissants.

De plus, l'utilisation actuelle de ces produits sous forme de crème s'adapte parfaitement à ce type de pathologie cutanée car il permet un contact prolongé des actifs sur la peau, apporte lipides et hydratation et forme une barrière protectrice favorable à une bonne réparation.

Liste des figures

Figure 1 : Portrait de Jacques Dalibour [2]

Figure 2 : L'Officine de Dorvault en 1844 [5]

Figure 3 : Mécanisme d'action du cuivre. Schéma inspiré de « Copper as a biocidal tool » [32]

Figure 4 : Lésion d'eczéma [60]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire A-Derma

Figure 5 : Mécanisme inflammatoire des dermites [60]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire A-Derma

Figure 6 : Mécanisme de la dermite irritative aiguë. Schéma inspiré de « Chronic, irritant contact dermatitis: mechanisms, variables, and differentiation from other forms of contact dermatitis » [32]

Figure 7 : Mécanisme de la dermite irritative chronique. Schéma inspiré de « Chronic, irritant contact dermatitis: mechanisms, variables, and differentiation from other forms of contact dermatitis » [32]

Figure 8 : Dermite irritative des mains [60]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire A-Derma

Figure 9 : Erythème fessier du nourrisson [60]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire A-Derma

Figure 10 : Chéilite [60]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire A-Derma

Figure 11 : La gamme Dermalibour+ [75]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire A-Derma

Figure 12 : La gamme CU-ZN+ [80]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire Uriage

Figure 13 : La crème Hydracuire [82]

Image obtenue avec l'accord du laboratoire SVR

Liste des tableaux

Tableau I : Formule mère de l'eau de Dalibour par le Dr Sabouraud en 1913 [4]

Tableau II : Formule de la pâte d'Alibour [4]

Tableau III : Formule de la pommade d'Alibour [4]

Tableau IV : Formule de la crème d'Alibour [4]

Tableau V : Formule de l'eau de Dalibour faible [4]

Tableau VI : Formule de l'eau de Dalibour forte [4]

Tableau VII : Formule de la crème de Dalibour de A.Sézary [4]

Tableau VIII : Formule de l'eau de Dalibour de François-Alexandre de Garsault en 1741 [3]

Tableau IX : Formule de l'eau de Dalibour de Charles-Louis Cadet de Gassicourt en 1812 [3]

Tableau X : Formule de l'eau de Dalibour de Virey en 1819 [3]

Tableau XI : Formule de l'eau de Dalibour forte du Dr Sabouraud en 1913 [4]

Tableau XII : Formule de l'eau de Dalibour faible du Dr Sabouraud en 1913 [4]

Tableau XIII : Formule de l'eau de Dalibour faible du Dorvault 23^e édition [6]

Tableau XIV : Formule de l'eau de Dalibour forte du Dorvault 23^e édition [6]

Tableau XV : Formule d'origine de l'eau de Dalibour selon le Dorvault 23^e édition [6]

Bibliographie

[1] Le Larousse Médical, Edition 2006

Paris : Larousse ; 1996

[2] Portrait de Jacques Dalibour

Site de la Bibliothèque Inter - Universitaire de santé de Paris

http://www2.biusante.parisdescartes.fr/img/?refphot=impharma_fi001x064

[3] DORVEAUX P.

Historique de l'eau d'Alibour.

Bulletin des sciences pharmacologiques, 1915, T. XXII, 234-248.

[4] DENISART Frédéric.

Historique de l'eau de Dalibour.

Thèse 3^e cycle : Méd : Amiens : 1980 ; 21.

[5] Couverture de L'Officine de Dorvault en 1844

Site « Gallica » de la Bibliothèque Nationale de France

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k58310944>

[6] DORVAULT F.L.M.

L'Officine, 23^e Ed.

Paris : Vigot ; 1996

[7] PHARMACOPEE FRANCAISE, XI^e édition.

[8] Dermalibour, la saga

Site de la marque A-Derma

<http://www.aderma.fr/dermalibour-la-saga>

[9] Le sulfate de cuivre

Fiches internationales de sécurité chimique du Center for Diseases Control and Prevention
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0751.html>

[10] Le sulfate de cuivre pentahydraté

Fiches internationales de sécurité chimique du Center for Diseases Control and Prevention
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn1416.html>

[11] Le sulfate de zinc heptahydraté

Fiches internationales de sécurité chimique du Center for Diseases Control and Prevention
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0349.html>

[12] Le camphre

Fiches internationales de sécurité chimique du Center for Diseases Control and Prevention
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn1021.html>

[13] DOLLWET H.H.A., SORENSON J.R.J.

Historic uses of copper compounds in medicine
Trace Elem. Med., 1985 ; Vol.2, N°2 : 80–87

[14] O’GORMAN J., HUMPHREYS H.

Application of copper to prevent and control infection. Where are we now?
Journal of Hospital Infection, 2012 ; Vol.81, N°4 : 217-223

[15] BORKOW G., GABBAY J.

Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections
Current Chemical Biology, 2009 ; Vol.3, N°3 : 272 - 278

[16] BORKOW G.

Using copper to fight microorganisms
Current Chemical Biology, 2012, Vol.6, N°2 : 93-103

[17] BRYAN C.B.

The Papyrus Ebers

London, 1930, The Garden City Press

[18] BORKOW G., GABBAY J.

Copper as a biocidal tool

Current Medicinal Chemistry, 2005, Vol.12, N°18 : 2163-2175

[19] Registration Eligibility Decision for Coppers

United States Environmental Protection Agency (EPA)

EPA 738-R-06-020, July 2006

[20] MARRADES Camille

Oligo-éléments et santé: le conseil à l'officine

Thèse : Pharm : Nantes : 2008 ; 44

[21] CHAN S., GERSON B., SUBRAMANIAM S.

The role of copper, molybdenum, selenium and zinc in nutrition and health

Clinics in Laboratory Medicine, 1998, Vol.18, N°4 : 673-685

[22] POLEFKA T.G., BIANCHINI R.J., SHAPIRO S.

Interaction of mineral salts with the skin : a literature survey

International Journal of Cosmetic Science, 2012, Vol.34 : 416-423

[23] GRASS G., RENSING C., SOLIOZ M.

Metallic copper as an antimicrobial surface

Appl. Environ. Microbiol., 2011, Vol.77, N°5 : 1541-1547

[24] BORKOW G.

Copper's role in wound healing : Review of literature

Cupron Inc., 2004

- [25] TENAUD I., LEROY S., CHEBASSIER N., DRENO B.,
Zinc, copper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins
Exp. Dermatol., 2000, Vol.9 : 407-416
- [26] DRENO B.
Carences en oligo-éléments
Therapeutique Dermatologique, 23 Février 2009
- [27] BORKOW G., GABBAY J. LYAKHOVITSKY A. HUSZAR M.
Improvement of facial skin characteristics using copper oxide containing pillowcases : a double blind, placebo controlled, parralel, randomized study.
International Journal of Cosmetic Science, 2009, Vol.31 : 437-443
- [28] HOSTYNEK J.J., MAIBACH H.I.
Copper hypersensitivity : dermatologic aspects – an overview
Reviews on environmental health, 2003, Vol.18, N°3 : 153-183
- [29] HOSTYNEK J.J., MAIBACH H.I.
Copper hypersensitivity : dermatologic aspects
Dermatologic Therapy, 2004, Vol.17, 328-333
- [30] HOSTYNEK J.J., MAIBACH H.I.
Skin penetration by metal compounds with special reference to copper
Toxicology Mechanisms and Methods, 2006, Vol.16 : 245-265
- [31] KUHN P.J.
Doorknobs : source of nosocomial infection?
Diagnostic Medicine, Nov/Dec 1983
- [32] Collection personnelle

- [33] IBRAHIM M., WANG F., LOU M.M., *et al*
Copper as an antibacterial agent for human pathogenic multidrug resistant *Burkholderia cepacia complex* bacteria
Journal of Bioscience and Bioengineering, 2011, Vol.112, N°6 : 570-576
- [34] BAE Y.S., HILL N.D., BIBI Y., *et al*
Innovative uses for zinc in dermatology
Dermatologic clinics, 2010, Vol.28, N°3 : 587-597
- [35] PORIES W.J., HENZEL J.H., ROB C.G., STRAIN W.H.
Acceleration of healing with zinc sulfate
Annals of Surgery, 1967, Vol.165, N°3 : 432-436
- [36] LANSDOWN A.B.G., MIRASTSCHIJSKI U., STUBBS N., *et al*
Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects
Wound Repair and Regeneration, 2007, Vol.15, N°1 : 2-16
- [37] SUGARMAN B.
Zinc and infection
Clin Infect Dis. (1983) 5 (1): 137-147.
- [38] SARKAR P.K., DAS S., PRAJAPATI P.K.
Ancient concept of metal pharmacology based on Ayurvedic literature
Anc Sci Life., 2010, Vol.29, N°4 : 1-6
- [39] JOBERT Clément
Essai sur Paracelse et sa reforme médicale au XVI^e siècle
Thèse : Méd : Paris : 1866 ; 251
- [40] MAC CORMAC H.
Skin diseases and their treatment under war conditions
Proc. Roy. Soc. Med., 1917, Vol.10 (Section of Dermatology), N°9 : 121-156

[41] INGRAM J.T.

Some aspects of the treatment of skin diseases

Br Med J., 1948, Vol.2, N°4568 : 187–191

[42] MAC CORMAC H.

Three skin diseases in war time

Br Med J., 1943, Vol.2, N°4325 : 667–669.

[43] Outsmarting poison ivy and other poisonous plants

Site de la Food and Drug Administration (FDA) en 2008

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm049342.htm>

[44] AGREN M.S.

Studies on zinc in wound healing

Acta. Derm. Venereol. Suppl., 1990, Vol 154 : 1-36

[45] ROSTAN E.F., DEBUYS H.V., MADEY D.L., PINNELL S.R.

Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin

Int. J. Dermatol., 2002, Vol.42, N°9 : 606-611

[46] DRENO B., VANDERMEERENM A., RIGOU V.

Le zinc et la peau

Ann Dermatol Venereol, 1988, Vol.115 : 741-746.

[47] NORRIS D.

Zinc and cutaneous inflammation

Arch Dermatol. 1985, Vol.121, N°8 : 985-989

[48] MITCHNICK M.A.

Zinc oxide, an old friend to the rescue

Cosmetics and toiletries, 1992, Vol.107, N°10 : 111-116

[49] SUNZEL B., LASEK J., SÖDERBERG T, *et al*

The effect of zinc oxide on *Staphylococcus aureus* and polymorphonuclear cells in a tissue cage model

Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery,
1990, Vol.24, N°1 : 31-35

[50] AKIYAMA H., YAMAKASI O., HANZAKI H. *et al*

Effects of zinc oxide on the attachment of *Staphylococcus aureus* strains

Journal of dermatological science, 1998, Vol.17, N°1 : 67-74

[51] DELAMARE J., DELAMARE F., GELIS MALVILLE E. *et al*

Dictionnaire illustré des termes de médecine, 29^e Ed.

Paris : Maloine ; 2006

[52] PROKSCH E., BRASCH J.

Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of contact dermatitis

Clinics in dermatology, 2012, Vol.30, N°3 : 335-344

[53] Contact dermatitis

Site de la British Association of Dermatologists – Mise à jour Mars 2014

www.bad.org.uk/for-the-public/patient-information-leaflets/contact-dermatitis#.VE4kvf0agb8

[54] SMITH A.

Contact dermatitis: diagnosis and management

British journal of community nursing, 2004, Vol.9, N°9 : 365-371

[55] DAHL M.V.

Chronic, irritant contact dermatitis: mechanisms, variables, and differentiation from other forms of contact dermatitis

Advances in dermatology, 1987, Vol.3 : 261-275

[56] FLUHR J.W., DARLENSKI R., ANGELOVA-FISCHER I. *et al*

Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment
Skin Pharmacology and Physiology, 2008, Vol. 21, N° 3 : 124-135

[57] GOULD D

Occupational irritant contact dermatitis
Nursing standard, 2003, Vol.17, N°31 : 53-60

[58] FAUCHER N.

Dermites irritatives et mycoses
Soins Gériatrie, 2007, N°66

[59] Barrière cutanée – Absorption percutanée

Les grandes fonctions de la peau
Ann. Dermatol. Venereol, 2005, 132, 8S : 51-52

[60] Dossier Scientifique Dermalibour+

Dossier remis au Dermatologues par la marque A-Derma, 2013.

[61] PARISH W.E.

Chemical irritation and predisposing environmental stress (cold wind and hard water).
The environmental threat to the skin
London : Martin Dunitz, 1991 : 185-193

[62] SANDERS J.E., GOLDSTEIN B.S., LEOTTA D.F.

Skin response to mechanical stress : Adaptation rather than breakdown—A review of the literature
Journal of Rehabilitation Research and Development, 1995, Vol.32, N°3 : 214-226

[63] UTER W., GEFELLER O., SCHWANITZ H.J.

An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands

British Journal of Dermatology, 1998, Vol.138, N°2 : 266-272.

[64] COOPER M.D., JARDINE H., FERGUSON J.

Seasonal influence on the occurrence of dry flaking facial skin

The environmental threat to the skin, 1992, Vol.159 : 64

[65] MIDDLETON J.D., ALLEN B.M.

The influence of temperature and humidity on stratum corneum and its relation to skin chapping

J Soc Cosmet Chem, 1973, Vol.24 : 239-43

[66] DE PROST Y., DUBERTRET L.

Dermatite atopique

Thérapeutique Dermatologique, 18 Aout 2008

[67] ZHAI H., MAIBACH H.I.

Moisturizers in preventing irritant contact dermatitis : an overview

Contact dermatitis, 1998, Vol.38 : 241-244

[68] ELSTON D.M., AHMED D.D.F, WATSKY K.L., *et al*

Hand dermatitis

Journal of the American Academy of Dermatology, 2002, Vol.47, N°2 : 291-299

[69] WARSHAW E., LEE G., STORRS F.J.

Hand dermatitis: a review of clinical features, therapeutic options, and long-term outcomes.

American journal of contact dermatitis: official journal of the American Contact Dermatitis Society, 2003, Vol.14, N°3 : 119-137

[70] FLAGOTHIER C., PIERARD-FRANCHIMONT C., PIERARD G.E.

Comment j'explore... les dermites des langes

Rev. Med. Liege, 2004, Vol.59, N°2 : 106-109

[71] MARUANI A., LORETTE G.

Dermites du siège chez le nourrisson

Thérapeutique Dermatologique, 30 Avril 2013

[72] RAVANFAR P., WALLACE J.S., PACE N.C.

Diaper dermatitis : a review and update

Current opinion in pediatrics, 2012, Vol.24, N°4 : 472-479

[73] VAILLANT L., GIRONET N.

Chéilites

Thérapeutique Dermatologique, 15 Septembre 2005

[74] PARK K.K., BRODELL R.T., HELMS S.E.

Angular cheilitis, part 1 : local etiologies

Cutis, 2011, Vol.87 : 289-295

[75] Site de la marque A-Derma

<http://www.aderma.fr>

[76] Site de la marque Avène

<http://www.eau-thermale-avene.fr>

[77] Site de la marque La Roche Posay

<http://www.laroche-posay.fr>

[78] La Roche Posay Cicaplast Lavant B5 Gel Moussant Assainissant Apaisant

Site Cocooncenter

<http://www.cocooncenter.com/la-roche-posay-cicaplast-lavant-b5-gel-moussant-assainissant-apaisant-125-ml/20668.html>

[79] Site de la marque Bioderma

<http://www.bioderma.fr>

[80] Site de la marque Uriage

<http://www.uriage.com>

[81] Site de la marque Saint Gervais

<http://www.rivadis.com>

[82] Site de la marque SVR

<http://fr.labo-svr.com>

[83] Site de la marque Topicrem

<http://www.topicrem.com>

[84] Site de la marque Mustela

<http://www.mustela.fr>

Résumé

L'eau de Dalibour est une préparation antiseptique externe créée au XVIII^e siècle utilisée pour guérir les plaies et blessures.

Ce produit a traversé les siècles et est encore enseigné sur les bancs des Facultés de Pharmacie, bien que sa notoriété ait beaucoup diminué.

Cette eau réunit deux actifs, le cuivre et le zinc, bien connus en dermatologie pour leurs propriétés réparatrices et assainissantes.

De nos jours, les laboratoires dermo cosmétiques se sont inspirés de l'eau de Dalibour pour développer des produits topiques au cuivre et au zinc, principalement sous forme de crème, indiqués dans le traitement des irritations et agressions cutanées.

Mots clés :

Eau de Dalibour

Cuivre

Zinc

Irritations cutanées

Dermite irritative

Serment de Galien

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.

Résumé

L'eau de Dalibour est une préparation antiseptique externe créée au XVIII^e siècle utilisée pour guérir les plaies et blessures.

Ce produit a traversé les siècles et est encore enseigné sur les bancs des Facultés de Pharmacie, bien que sa notoriété ait beaucoup diminué.

Cette eau réunit deux actifs, le cuivre et le zinc, bien connus en dermatologie pour leurs propriétés réparatrices et assainissantes.

De nos jours, les laboratoires dermo cosmétiques se sont inspirés de l'eau de Dalibour pour développer des produits topiques au cuivre et au zinc, principalement sous forme de crème, indiqués dans le traitement des irritations et agressions cutanées.

Mots clés :

Eau de Dalibour

Cuivre

Zinc

Irritations cutanées

Dermite irritative