

Skin Therapy Letter[©]

Volume 3 • Numéro 1 • Septembre-Octobre 2008

Évidence clinique. Conseils pratiques.

Rédacteur en chef: Dr Stuart Maddin

Dr Stuart Maddin, M.D., FRCPC

RÉDACTEUR EN CHEF

Le Dr Stuart Maddin, président de Skin Care Guide, est un des dermatologues le plus connu et le plus respecté d'Amérique du Nord. Il est aussi l'auteur de

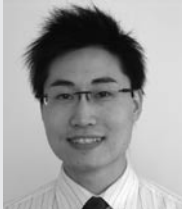


nombreux articles publiés dans des revues de dermatologie, de monographies et de manuels. En plus d'être un médecin consultant auprès d'un certain nombre de compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques, il est directeur du centre des essais cliniques au Département de dermatologie de l'Université de Colombie-Britannique. Dr Maddin a également agi en tant que conseiller auprès d'administrations et services gouvernementaux chargés de l'application des règlements sur les médicaments comme la Direction générale de la protection de la santé (Ottawa), le Comité de liaison de la AAD-FDA et l'OMS (Genève). Fondateur des Symposiums de mise à jour en dermatologie (ils ont déjà 24 ans), il est l'ancien président de l'Association canadienne de dermatologie et a été secrétaire général du Comité international de dermatologie pour la Ligue internationale des sociétés de dermatologie.

Alex H.Y. Cho, RPh, BScPharm

CONSEILLER PHARMACIEN

Alex est diplômé de la faculté des sciences pharmaceutiques de la University of British Columbia. Le vif intérêt qu'Alex porte à la dermatologie a été favorisé par son



rôle fondamental en tant que pharmacien en chef à la VGH Skin Care Center Pharmacy située à Vancouver, Colombie-Britannique. La pharmacie se trouve dans un des plus importants centres au Canada de dermatologie clinique et académique. Grâce à cette localisation idéale et à ses efforts de collaboration avec les dermatologues sur place, Alex a profité de constantes occasions de composer des médications topiques. De plus, il supervise l'inventaire pharmaceutique de la Psoriasis and Phototherapy Clinic au Vancouver General Hospital.

Les cosméceutiques : une approche pratique

J. S. Dover, M.D., FRCPC, FRCP

SkinCare Physicians, Chestnut Hill, Massachusetts, États-Unis

Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, États-Unis

Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, États-Unis

Introduction

Grâce en grande partie à une population vieillissante qui tient à conserver une apparence jeune, l'industrie des cosméceutiques a connu, au cours de la dernière décennie, une croissance phénoménale. On retrouve maintenant sur les étagères des pharmacies un nouveau groupe d'agents dont le degré d'efficacité, dans de nombreux cas, n'a pas été corroboré par la science et qui pour le moment échappe à la réglementation. Il s'agit d'un groupe de composés biologiquement actifs aux effets à la fois cosmétiques et pharmacologiques. Ainsi, l'acquisition d'une connaissance de base des principales classes d'ingrédients actifs que l'on retrouve dans les cosméceutiques permettra aux professionnels de la santé d'offrir aux consommateurs une information juste et instructive.

Catégorisation et réglementation des agents

Selon le Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938 accepté par la FDA américaine :

1. Un médicament est « prévu pour servir au diagnostic, la guérison, l'allègement, le traitement ou la prévention des maladies », i.e., il affecte la structure ou le fonctionnement du corps.
2. Un cosmétique est prévu pour être « frotté, versé, saupoudré ou vaporisé sur, introduit dans ou appliqué de toute autre manière sur le corps humain ou une de ses parties, pour nettoyer, embellir, rendre attrayante ou modifier l'apparence de la peau », i.e., le produit ne peut pas changer la structure ou le fonctionnement de la peau.

Albert Kligman a inventé le terme « cosméceutique » et l'a défini en 1984¹ comme une formulation qui est utilisée pour améliorer l'apparence de la peau mais non dans un but thérapeutique.

- De nombreux cosméceutiques contiennent des ingrédients biologiquement actifs.
- Certains changent la structure et / ou le fonctionnement de la peau et ainsi, selon la définition réglementaire, ceux-ci pourraient être catégorisés comme des médicaments.
- La plupart subissent des contrôles de sécurité mais leur efficacité n'est pas souvent évaluée.
- La catégorisation et la réglementation dépendront de la façon dont les déclarations du produit seront présentées au public.
- Le terme « cosméceutique » n'est pas reconnu par les agences de contrôle nord-américaines.
- Les produits considérés comme des cosméceutiques contournent les réglementations. Pour cette catégorie, les conditions de la mise en marché sont moins exigeantes.

Les principales catégories de cosméceutiques

- Les écrans solaires
 - On les considère comme des médicaments en vente libre; le facteur de protection solaire doit être prouvé par des études *in vitro* et *in vivo*.
 - Les dermatologues les considèrent comme la plus importante formulation devant être appliquée quotidiennement.
 - Les produits qui cherchent à satisfaire les préférences individuelles quant à l'odeur et au toucher peuvent augmenter l'observance.
- Les rétinoïdes
 - Ce sont des dérivés naturels et synthétiques de la vitamine A.
 - Médicaments : acide rétinoïque (trétinoïne), adapalène et tazarotène
 - Des données scientifiques importantes confirment leurs caractéristiques anti-âge et antiacnéiques².
 - L'acide rétinoïque est considéré par les dermatologues comme étant l'étalon-or anti-âge.
 - Disponibles seulement sur ordonnance du médecin
 - Cosméceutiques : rétinol, rétinolaldéhyde, propionate de rétinyle, palmitate de rétinyle
 - Dans de nombreux cas leur biodisponibilité et leur activité, une fois qu'ils sont formulés, ne sont pas prouvées.
- Les hydratants
 - Ils comprennent les émoullissants, les occlusifs, les humectants.
 - On considère qu'ils sont les produits les plus utiles pour la gestion de divers problèmes de peau comme la dermatite atopique, le psoriasis, le prurit, le vieillissement cutané.
- Autres vitamines et minéraux
- Les antioxydants
 - Ils comprennent les vitamines A, C et E; l'acide alpha lipoïque; l'ubiquinone (coenzyme Q-10); l'idébonone; les polyphénols (catéchines et flavonoïdes); la kinétine; les agents botaniques (thés, pépins du raisin, peaux et queues du raisin, fruit du caféier).
 - Ils peuvent améliorer le système naturel de protection par les antioxydants de la peau en application topique.
 - Ils diminuent les dommages par les radicaux libres en enrayant les processus oxydatifs des cellules.
 - Ils inhibent l'inflammation qui mène à la détérioration du collagène.
 - Ils protègent contre l'agression solaire et le cancer de la peau.
- Les antioxydants ne renversent pas les signes du photovieillissement.
- Les hydroxyacides (alpha, bêta, poly)
 - Ils comprennent l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide pyruvique et l'acide malique.
 - Ils peuvent améliorer la texture de la peau et la dyspigmentation.
 - Ils peuvent induire de réels changements structurels dans la peau et ils pourraient ainsi faire l'objet d'un examen approfondi réglementaire.
- Les agents de dépigmentation
 - Dans le meilleur des cas, les agents de dépigmentation peuvent produire de modestes niveaux d'efficacité.
 - L'hydroquinone est considérée comme étant le plus efficace.
 - Présentement, elle est en réévaluation par la FDA américaine.
 - L'usage d'un écran solaire s'impose car elle provoque une photosensibilité médicamenteuse.
 - L'acide kojique, la glabridine (extrait de réglisse), l'arbutine, l'acide azélaïque, le N-acétyl glycosamine et la vitamine C sont aussi des agents de dépigmentation.
- Les agents botaniques / extraits de plantes
 - Ils ont connu une augmentation rapide due à la popularité des produits « naturels ».
 - Ils forment le plus grand groupe d'additifs dans les produits commercialisés.
 - Il existe peu de données scientifiques pour soutenir leur efficacité et leur innocuité.
- Les facteurs de croissance épidermiques
 - Ce sont des substances chimiques qui se trouvent naturellement dans le corps et qui influencent la prolifération et la différenciation cellulaires.
 - Parmi leurs applications potentielles, on compte la régénération de la peau endommagée ou vieillie.
- Les protéines / peptides
 - Elles peuvent déclencher la réparation cutanée au besoin. On possède quelques indications qu'elles peuvent diminuer les signes du vieillissement et accélérer le processus de guérison de la peau^{3,4}.

Des agents spécifiques d'intérêt récent

Les rétinoïdes en vente libre

- Ils réduisent les rides et les lentigines.
- Leurs effets secondaires courants sont la rougeur, l'irritation et une augmentation de la photosensibilité.
- Certains analogues des rétinoïdes, à l'intérieur de la même catégorie de molécules, ont démontré que, tout en maintenant des niveaux comparables d'efficacité, ils provoquent cependant moins d'irritation⁵.
- Trois catégories de rétinoïdes révélant des propriétés distinctes :
 - Les métabolites de la vitamine A – l'acide trans-rétinoïque, le rétinolaldéhyde, l'adapalène et le tazarotène.
 - La vitamine A – le rétinol
 - Les esters de la vitamine A – l'acétate de rétinyle et le palmitate de rétinyle.
- Dans des études humaines randomisées, contrôlées par véhicule, à double insu, avec application sur la moitié du visage comparant le rétinol, l'acétate de rétinyle, le propionate de rétinyle et l'acide trans-rétinoïque⁵ :
 - des résultats statistiquement significatifs ont démontré que le propionate de rétinyle produisait la plus haute appréciation en fait d'efficacité et de non irritation;
 - le propionate de rétinyle à 0,30 % a démontré une réduction supérieure des rides, de la rougeur et de l'hyperpigmentation vs le rétinol à 0,15 %.

La niacinamide (vitamine B3)

La niacinamide est un précurseur de la nicotamide adénine dinucléotide hydrogéné (NADH) et de la nicotamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH) qui sont des coenzymes essentielles de diverses fonctions métaboliques. Cette vitamine du

Des agents spécifiques d'intérêt récent (suite)

complexe B peut améliorer la fonction barrière de l'épiderme et agir comme un inhibiteur du transfert du mélanosome ce qui se traduit par une hyperpigmentation réduite.

- Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, aléatoirement réparti à droite ou à gauche, chez des femmes âgées entre 25 et 60 ans :
 - Les patientes ont appliqué une formulation contenant de la niacinamide deux fois par jour pendant 8 à 12 semaines.
 - Les résultats ont démontré une diminution de la perte de l'eau transépidermique par le truchement d'une augmentation de la couche des lipides⁶ et des protéines⁷ dans la barrière cutanée.
- Une autre étude en double aveugle, contrôlée par placebo, aléatoirement réparti à droite ou à gauche, s'est penchée sur 60 femmes âgées entre 25 et 60 ans d'origine japonaise.
- Un traitement en héli-visage deux fois par jour pendant 8 semaines a démontré une amélioration considérable des lentigines⁸.
- Une méta-analyse a démontré une réduction importante des ridules, des rides, des tâches pigmentaires, de la rougeur cutanée, du jaunissement de la peau, de la production sébacée, de l'irritation et une amélioration de la fonction de la barrière cutanée⁹.

Les peptides topiques (rétinoïdes de rechange)

- On les considère comme des messagers cellulaires élaborés à partir des acides aminés conçus pour simuler des fragments peptidiques ayant une activité biologique endogène; l'un d'eux est un fragment de 5 acides aminés (les pentapeptides lysine-thréonine-thréonine-lysine-sérine [KTTKS]).

- Le KTTKS joue un rôle dans la signalisation aux fibroblastes de produire du collagène dans la peau¹⁰, ce qui peut améliorer l'apparence des rides.
- Une variation connue sous le nom de Pal-KTTKS (palmitoyle-lysine-thréonine-thréonine-lysine-sérine) a été testée dans une étude contrôlée, à double insu, aléatoirement répartie à droite ou à gauche, en héli-visage, sur 92 femmes photovieillies avec des types de peau I-III selon l'échelle de Fitzpatrick, âgées entre 35 et 55 ans.
- La concentration de Pal-KTTKS était de 3 ppm; les deux groupes étaient traités deux fois par jour pendant 12 semaines.
- On a observé des améliorations dans l'apparence et la longueur des rides.
- L'association de 3 ppm de Pal-KTTKS avec 3,5 % de niacinamide vs un placebo, a permis de noter une plus grande réduction encore de la longueur des rides.

Le N-acéthyl glucosamine (NAG)

Le NAG est une forme plus stable de glucosamine et les recherches indiquent qu'il peut prévenir l'apparition de nouveaux signes d'agression solaire et pâlir les imperfections existantes en interrompant les signaux chimiques qui activent la production de mélanine.

- Une étude contrôlée par placebo¹¹ comparant 3,5 % de NAG avec l'association de 3,5 % de NAG + 3,5 % de niacinamide sur des taches hyperpigmentées a démontré une réduction supérieure de la pigmentation dans le groupe recevant l'association vs les groupes tant placebo que NAG seulement.
- L'association a produit des effets synergiques.

Se servir des expérimentations scientifiques pour prévoir de futures découvertes

- On utilise présentement le criblage à haut débit pour identifier la prochaine génération d'ingrédients actifs pour des applications cosméceutiques. Cette méthode a la capacité de passer au crible des milliers de composés en quelques jours et même en quelques heures.
- Les analyses génomiques peuvent être utilisées pour définir tous les gènes exprimés dans la peau. Une application comprend l'identification des cibles pour la gestion ou la prévention des problèmes de peau ou autres.
- La protéomique est une méthode d'identification des protéines qui sont encodées par un génome. En favorisant la compréhension des mécanismes moléculaires qui causent les maladies humaines, elle nous permet d'entrevoir le développement de nouveaux agents thérapeutiques.
- La métabonomique analyse les altérations des produits finaux métaboliques et les voies actives qui résultent en réponse aux médicaments, aux influences environnementales et aux maladies.

Conclusion

Il est devenu important de se garder au courant au sujet des dernières découvertes et de l'offre des produits les plus récents afin de donner aux patients un avis éclairé. Les produits soutenus par la recherche scientifique peuvent être efficaces comme compléments à la thérapie ou dans le cadre d'un programme de soins de la peau. Les cliniciens qui évaluent activement les résultats cliniques des produits, qui expérimentent leur innocuité et qui révisent des sources indépendantes seront capables d'aider leurs patients à faire des choix de produits en toute connaissance de cause.

Références

1. Kligman A.M., et al., *J Am Acad Dermatol* 15(4 Pt 2) : 836-59 (octobre 1986).
2. Sorg O., et al., *Dermatol Ther* 19(5) : 289-96 (septembre-octobre 2006).
3. Gold M.H., et al., *J Drugs Dermatol* 6(10) : 1018-23 (octobre 2007).
4. Lupu M.P., *Dermatol Surg* 31(7 Pt 2) : 832-6 (juillet 2005).
5. Bissett D.L., Topical retinyl propionate – a clinical comparison: A low irritation retinoid for diminishing wrinkles and hyperpigmentation in photoaged human skin. Présenté à la 60^e réunion annuelle de la American Academy of Dermatology, New Orleans, LA, du 22 au 27 février 2002. Affiche #P78.
6. Tanno O., et al., *Br J Dermatol* 143(3) : 524-31 (septembre 2000).
7. Bissett D., *Cutis* 70(6 Suppl) : 8-12 (décembre 2002).
8. Hakozaki T., et al., *Br J Dermatol* 147(1) : 20-31 (juillet 2002).
9. Bissett D.L., et al., *Dermatol Surg* 31(7 Pt 2) : 860-5 (juillet 2005).
10. Katayama K., et al., *J Biol Chem* 268(14) : 9941-4 (15 mai 1993).
11. Kimball A.B., et al., Topical formulation containing N-acetyl glucosamine and niacinamide reduces the appearance of hyperpigmented spots on human facial skin. Présenté à la 64^e réunion annuelle de la American Academy of Dermatology, San Francisco, CA, du 3 au 7 mars 2006. Affiche #P235.

Les cosméceutiques : Un débat sur l'éducation du public

Introduction

Un panel sur les cosméceutiques a eu lieu lors de la réunion de 2008 du Dermatology Update tenu du 10 au 12 avril à Whistler, Colombie-Britannique. Les invités étaient quatre dermatologues qui discutaient sur les cosméceutiques et le rôle qu'ils jouent en traitement d'appoint et dans les régimes efficaces de soins cutanés dans la pratique actuelle de la dermatologie. Les panélistes : Jeffrey Dover, M. D., Charles Lynde, M. D., Catherine Zip, M. D. et Jason Rivers, M. D.

Ils ont ouvert la discussion en soulignant le fait que, chaque jour, leurs patients leur demandaient des recommandations sur des produits de soins cutanés. Afin d'être en mesure de mieux répondre aux questions des consommateurs et de leur fournir une information pratique, les professionnels de la médecine devraient obtenir une connaissance fondamentale des ingrédients actifs que l'on retrouve dans les divers produits disponibles. Les panélistes ont suggéré que le rôle des professionnels de la santé peut être double : fournir aux consommateurs une information élémentaire basée sur l'évidence quant à la science des divers agents actifs et faire des recommandations d'ordre général selon le type de peau du patient et ses antécédents médicaux personnels. À leur avis les dermatologues, grâce à leurs connaissances globales de la peau, des pratiques de fabrication des médicaments, de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique, sont dans une position unique d'influence des comportements des patients et ils doivent en conséquence adopter une approche complète, renseignée et impartiale. Bien qu'ils soient d'accord sur le fait que leur code de déontologie ne leur permette pas de faire de la publicité pour des produits spécifiques, les membres du panel ont affirmé qu'en général les patients recherchent activement leurs recommandations et ils font souvent des suggestions sur chaque classe de produits de soins cutanés. Ils se sont entendus sur le fait que le point central de leurs recommandations devrait être de fournir une éducation sur le bien-fondé d'incorporer des cosméceutiques dans les régimes de soins cutanés existants.

L'approbation du médecin

L'expression « recommandé par des dermatologues » est souvent placée sur les étiquettes des produits et à toute fin pratique, le message ainsi véhiculé est qu'un comité d'experts a évalué l'efficacité du produit et confirmé ses affirmations*. Tous les panélistes étaient d'accord sur la nécessité de posséder une évidence d'efficacité et non pas seulement les déclarations extravagantes si souvent faites.

Les besoins du consommateur

Les besoins personnels du consommateur et ses préférences peuvent grandement aider à donner la bonne information et à cibler les types de produits qui peuvent l'intéresser. Les comportements d'achat du consommateur sont complexes et dirigés par des informations glanées à de multiples sources mais ils sont aussi guidés par des facteurs comme l'efficacité du produit, l'emballage et l'acceptabilité cosmétique; par exemple, l'observance du patient peut être influencée par l'odeur, le toucher, etc., du produit. Il est indispensable de conseiller les patients sur les effets secondaires possibles ainsi que sur les facteurs atténuants étant donné que certains agents actifs comme les rétinoïdes, les médicaments antiacnéiques, les agents botaniques, etc., peuvent provoquer des réactions sensibilisantes.

Ces dermatologues recommandent pour le photovieillissement un régime de soins cutanés largement accepté qui consiste en l'application matinale d'un écran solaire et par l'usage au coucher d'une prescription de rétinoïdes, si la tolérance aux rétinoïdes ne pose pas de problème. Cependant, il est important de noter que ce programme de base ne peut pas s'étendre de façon indiscriminée à toutes les couches de la population. Les conseils doivent être personnalisés.

Les hydratants

L'évidence scientifique reproductible a démontré que les hydratants produisent des bienfaits thérapeutiques et cosmétiques. La plupart agissent en améliorant la fonction barrière avec des lipides et des huiles en diminuant la perte de l'eau transépidermale plutôt qu'en introduisant de l'humidité dans la peau. Les humectants comme l'urée et l'acide lactique ont une certaine capacité d'attirer l'eau du derme et de l'environnement externe. L'efficacité des hydratants est principalement due à leur capacité de sceller temporairement l'épiderme et de rompre le cycle de la peau sèche.

Les écrans solaires et la carence en vitamine D

Dernièrement, les médias et la littérature médicale ont beaucoup parlé de la carence en vitamine D. Les patients expriment donc une inquiétude face à l'usage des écrans solaires qui pourraient les exposer à une carence en vitamine D. De nombreux patients se tournent vers leur médecin pour vérifier le bien fondé cette pseudo controverse. L'évidence permettant de soutenir l'hypothèse que les écrans solaires modifient les taux de vitamine D est très faible. L'opinion générale de la communauté scientifique est que l'on peut obtenir suffisamment de vitamine D des sources naturelles, soit l'alimentation et une exposition modérée au soleil. Comme ce débat ne sera

Les écrans solaires et la carence en vitamine D (suite)

apparemment pas résolu d'ici longtemps, les panélistes recommandent de continuer l'usage régulier d'un écran solaire à spectre large avec un facteur de protection solaire FPS 30 au minimum tout en prenant un supplément oral de vitamine D de 800 à 1000 unités internationales par jour.

La FDA américaine est présentement en train de modifier sa monographie des écrans solaires et de nouvelles directives sont prévues d'ici deux à trois ans. Le système de classement actuel de l'indice de protection solaire (IP) ne s'applique qu'aux UVB. Les changements incluent une méthodologie supplémentaire qui détermine le facteur de protection UVA d'un écran solaire au moyen d'un système d'évaluation à quatre étoiles.

Sensibilité de contact

Les panélistes ont tous convenu que des sensibilités de contact survenaient avec les cosmétiques et les cosméceutiques. Par contre, celles-ci sont rarement rapportées au médecin surtout si elles sont légères. Les agents botaniques figurent parmi les allergènes de contact les plus puissants. Cependant cela est mal perçu et l'on pense généralement que parce que ces additifs cosmétiques sont naturels ou extraits de plantes, ils ne présentent qu'un risque faible ou même inexistant de causer des sensibilités cutanées. Les parfums sont aussi une source courante d'allergènes de contact. Le système actuel de l'étiquetage des ingrédients représente une source additionnelle de confusion lorsque les consommateurs essaient d'identifier ou d'éviter certains ingrédients. Par exemple, un produit peut déclarer être sans agent de conservation alors que l'étiquette peut en dissimuler un sous un parfum, celui-ci étant en réalité un agent de conservation avec parfum ajouté.

Les initiatives de l'industrie

Tous les panélistes ont été unanimes pour affirmer que le coût d'un quelconque cosméceutique n'est pas nécessairement le reflet de son efficacité ou de sa qualité. De plus en plus, les grands fabricants de cosméceutiques font un effort visible pour réaliser des études cliniques. Les données recueillies se retrouvent fréquemment dans les forums médicaux sous forme d'expositions sur affiche et elles sont présentées à des symposiums ou forums éducatifs commandités par l'industrie. Ces efforts pour susciter la confiance du consommateur sont un premier pas dans la bonne direction et ils formeront peut-être la base d'une représentation de produits plus fidèles.

Éducation et information

La plupart des compagnies de cosméceutiques profitant d'une bonne réputation rendent volontiers disponibles les données scientifiques à l'origine de leurs formulations. Cependant les panélistes ont insisté pour que les cliniciens tiennent compte du fait que, pour de nombreux cosméceutiques, une grande partie des données scientifiques utilisées pour étayer leurs affirmations sont basées sur des études *in vitro*, et si des études humaines sont faites, fréquemment la formulation finale du produit n'a pas été testée sur des humains. L'internet offre une mine d'or d'information mais les panélistes ont averti que les cliniciens doivent savoir qu'une grande partie de ce contenu est basé sur des conjectures et des déductions et qu'ils doivent porter une attention particulière aux sources de l'information ou des données qui soutiennent le contenu. Le panel a mentionné que l'on rencontre couramment des fabricants de cosméceutiques sérieux qui présentent leurs recherches aux réunions scientifiques. Ces occasions sont d'utiles opportunités de juger de la qualité des données utilisées pour soutenir les affirmations au sujet du produit. Le panel a encouragé les professionnels de la santé de profiter de ces occasions. Les réactions des participants suggèrent qu'il existe un réel besoin pour plus de ces formes d'éducation sur les traitements d'appoint.

Étant donné la multiplicité des sources d'information, les panélistes ont conclu en se mettant d'accord sur la nécessité d'avoir une approche curieuse et judicieuse alors qu'ils évaluent l'information disponible sur les cosméceutiques. Les professionnels de la santé ont besoin de rechercher activement et d'évaluer sérieusement l'information, qui circule, par exemple, à travers des études cliniques *in vitro* et *in vivo* bien conçues. Ces efforts éducatifs contribueront, on l'espère, à une juste diffusion de l'information par les professionnels de la santé et à des prises de décisions éclairées de la part des consommateurs.

* Note du rédacteur: Pour soulager la confusion du consommateur au sujet des produits cosméceutiques, Skin Care Guide a formé un nouveau processus de révision professionnelle pour les produits de soins cutanés en vente libre dans le but de fournir des révisions professionnelles des déclarations des produits de soins cutanés. Le but global est double : Premièrement, le Comité de révision en dermatologie (CRD) aide les consommateurs et les professionnels médicaux à facilement identifier les produits de soins de la peau en vente libre qui satisfont aux normes de recommandation indépendantes par rapport aux déclarations des produits; et deuxièmement, le CRD encourage les fabricants à faire plus de recherche clinique. Pour plus de renseignements, visitez <http://www.dermatologyreviewpanel.ca>.

Nouveaux éléments probants pour le traitement et la gestion des kératoses actiniques

M. Sapijaszko, M.D., FRCPC

Service de dermatologie, Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta
Western Canada Dermatology Institute, Service de chirurgie, Edmonton, Alberta

Contexte

De plus en plus de patients consultent pour la prise en charge des atteintes provoquées par l'exposition solaire, des kératoses actiniques et du cancer de la peau non mélanotique qui a maintenant pris les proportions d'une épidémie mondiale. Les deux formes les plus courantes du cancer de la peau non mélanotique sont le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire.

- La manifestation clinique la plus précoce du carcinome spinocellulaire est la kératose actinique.
- L'impact des affections malignes est considérable. Elles entraînent généralement des délabrements cutanés importants qui découlent de la maladie elle-même ou qui sont la conséquence des thérapies choisies.
- La fréquence des kératoses actiniques et du carcinome spinocellulaire continue à augmenter.

Les kératoses actiniques

Les kératoses actiniques sont des néoplasmes cutanés qui reflètent l'effet cumulatif de l'exposition aux UV sur l'épiderme. Toutes les kératoses actiniques devraient être traitées; elles sont la preuve que les patients ont subi une agression épidermique par les rayons UV suffisante pour causer des anomalies cutanées visibles et une altération de la structure de l'ADN.

- On estime que leur risque de progression vers un carcinome spinocellulaire varie entre 0,025% et 16% par an¹.
- Les facteurs à risque de leur apparition sont les cheveux blonds, les yeux bleus, la peau claire, la difficulté à bronzer, une histoire d'expositions solaires accumulées et une immunosuppression telle que celle des receveurs d'une transplantation d'organe.

Le traitement

Le succès du traitement des kératoses actiniques repose sur les choix suivants :

- la modalité appropriée
- le statut médical du patient
- le nombre de lésions du patient

- les caractéristiques de la lésion (par exemple : la taille, la durée et l'évolution)
- la localisation anatomique.

Il existe présentement plusieurs options de traitement disponibles pour les kératoses actiniques dont la pharmacothérapie topique et la destruction locale.

Les procédés de destruction locale

Les thérapies de destruction locale sont spécialisées, pratiquées dans le cabinet de consultation, administrées par le médecin lui-même et bien adaptées pour le traitement des :

- lésions individuelles (par exemple : cryochirurgie, curetage, électrochirurgie ou excision)
- maladies diffuses extensives (par exemple : peelings chimiques, dermabrasion ou ablation laser).

Cryochirurgie

- Elle est considérée comme l'étalon-or des procédés de destruction locale.
- Elle peut être douloureuse ou désagréable.
- Elle peut produire des cicatrices ou une dyschromie (couleur anormale de la peau).
- Le taux de réussite est étroitement lié à l'habileté du praticien.

La pharmacothérapie topique

Imiquimod

- C'est le seul modificateur de la réponse immunitaire topique approuvé par Santé Canada et la FDA américaine pour le traitement topique des kératoses actiniques et du carcinome basocellulaire superficiel.
- Il améliore la réponse immunitaire innée et acquise en augmentant les activités antivirales, antitumorales et immunorégulatrices régionales.
 - Il stimule la production des cytokines, particulièrement l'interféron, ce qui explique son succès dans le traitement des kératoses actiniques et du carcinome basocellulaire superficiel.
- L'érythème, les démangeaisons et les brûlures sont certains des effets secondaires.
- Il peut produire une meilleure observance par le patient parce que le régime des dosages est simplifié.

- L'administration des doses est 2 ou 3 fois par semaine pour l'imiquimod vs 2 fois par jour pour le 5-FU.

5-fluorouracile (5-FU)

- Le 5-FU est un traitement topique fréquemment utilisé.
- C'est un analogue structural de la thymine, un précurseur de l'ADN.
- La majorité des individus traités au 5-FU auront un érythème modéré à grave.
- Il agit par inhibition de l'enzyme thymidylate synthase et :
 - cela gêne la synthèse de l'ADN;
 - cela perturbe la croissance et cause la mort cellulaire;
 - l'effet le plus important a lieu au sein des cellules qui se divisent le plus rapidement.

Thérapie photodynamique

- Elle est basée sur l'activation par la lumière visible d'agents photosensibilisants.

La pharmacothérapie topique (suite)

- Elle produit des espèces d'oxygène cytotoxique et des radicaux libres qui détruisent sélectivement les cellules qui se divisent rapidement.
- L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) est une formulation topique d'un agent photosensibilisant qui :
 - est absorbé de façon préférentielle par les cellules qui se divisent rapidement
 - est converti au sein de la cellule en protoporphyrine IX, un puissant photosensibilisant. L'activation de la protoporphyrine IX par l'exposition à une source de lumière visible produit de l'oxygène singulet et des radicaux libres qui détruisent les cellules.

La thérapie d'association

En clinique, les médecins associent fréquemment une modalité de traitement physique/ destructrice telle que la cryothérapie à l'azote liquide pour cibler des kératoses actiniques visibles et l'imiquimod pour traiter la cancérisation des tissus sous-jacents. Cette association de la cryothérapie et d'un immunorégulateur topique rassemble une approche ciblée visuellement avec la destruction intrinsèquement précise par le système immunitaire des lésions subcliniques, ce qui permet sans doute une meilleure guérison des kératoses actiniques. Dans une étude récente, on a rapporté ce qui suit² :

- L'imiquimod ou un excipient furent appliqués deux fois par semaine pendant 8 semaines après une cryothérapie de 3 à 5 secondes sur les kératoses actiniques ciblées à l'intérieur d'une surface de 50cm² sur le visage ou le cuir chevelu.
- À 12 semaines, plus de sujets traités avec l'imiquimod étaient débarrassés de leurs kératoses actiniques subcliniques et cliniques.

Étude européenne «Head-to-Head»

Une récente étude comparée par Krawtchenko, Stockfleth et collègues³ a évalué l'imiquimod à 5% avec la cryothérapie et le 5-FU pour le traitement des kératoses actiniques. Cette étude cardinale examine plusieurs éléments critiques pour la gestion thérapeutique des kératoses actiniques comme l'observation clinique, l'évaluation histologique, les conséquences cosmétiques et la guérison prolongée. Des kératoses histologiquement corroborées ont été traitées de la façon suivante :

| Patients | Thérapie employée | Détails de la thérapie |
|-------------|---------------------------------|---|
| 26 patients | Imiquimod à 5% | 3 fois par semaine pendant 4 semaines, période de repos de 4 semaines suivie d'un second cycle de 3 fois par semaine pendant 4 semaines |
| 24 patients | 5-FU à 5% | 2 fois par jour pendant 4 semaines |
| 25 patients | Cryothérapie avec azote liquide | 20 à 40 secondes pour chaque lésion pour jusqu'à 2 traitements |

L'évaluation a été faite après les traitements (Test of Cure – évaluation de la guérison lors de la visite du suivi médical - [TOC] 6 semaines après la cryothérapie, 4 semaines après la thérapie avec le 5-FU et 8 semaines après la thérapie avec l'imiquimod), et 12 mois après la fin du traitement. Les posologies du traitement s'appuient sur les taux approuvés par l'Agence Européenne du Médicament.

| Groupe de la thérapie | Guérison clinique lors de la visite TOC | Guérison histologique lors de la visite TOC | Guérison prolongée à 12 mois | Excellents résultats cosmétiques |
|-----------------------|---|---|------------------------------|----------------------------------|
| Cryothérapie | 68% (17 sur 25) | 32% (8 sur 25) | 4% (1 sur 25) | 4% des patients |
| 5-FU à 5% | 96% (23 sur 24) | 67% (16 sur 24) | 33% (8 sur 24) | 4% des patients |
| Imiquimod à 5% | 85% (22 sur 26) | 73% (19 sur 26) | 73% (19 sur 26) | 81% des patients |

- Le taux de guérison TOC était similaire entre le 5-FU et l'imiquimod.
- En termes d'efficacité prolongée, l'imiquimod démontrait des taux de guérison soutenue plus grands à 12 mois.
- Les résultats cosmétiques à 12 mois favorisaient également l'utilisation de l'imiquimod.

Les différences dans les résultats peuvent être expliquées par le mode d'action des différentes thérapies.

- La cryothérapie détruit indifféremment les bonnes et les mauvaises cellules.
- Le 5-FU entrave la synthèse de l'ADN et donc lui aussi, des bonnes et des mauvaises cellules.
- L'imiquimod stimule de façon sélective le système immunitaire pour qu'il agisse à la fois contre les cellules anormales subcliniques et contre les cellules anormales visibles cliniquement.
- Un traitement des lésions ciblées avec une cryothérapie en association avec une thérapie avec l'imiquimod pourrait donner des taux optimums de guérison.

Les études antérieures n'incluaient pas l'approche comparative approfondie de cette étude factuelle dans l'exploration de ces traitements courants des kératoses actiniques. Les données présentées confirment qu'un traitement avec un modificateur de la réponse immunitaire assure une guérison prolongée et des résultats cosmétiques supérieurs en comparaison des autres thérapies couramment employées. Par ailleurs, les résultats de cette nouvelle étude suggèrent que les médecins devraient envisager l'imiquimod comme une des premières options de thérapie dans le traitement des kératoses actiniques.

Références

1. Glogau R.G., *J Am Acad Dermatol* 42(1 Pt 2) : 23-4 (janvier 2000).
2. Tan J.K., et al., *J Cutan Med Surg* 11(6) : 195-201 (novembre-décembre 2007).
3. Krawtchenko N., et al., *Br J Dermatol* 157(Suppl 2) : 34-40 (décembre 2007).

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT !

Visitez le www.SkinTherapyLetter.ca et abonnez-vous dès aujourd'hui !

Skin Therapy Letter[®]

Édition des pharmaciens

Editor-in-Chief: Dr Stuart Maddin

Lisez en ligne cette nouvelle publication de dermatologie pour les pharmaciens :

- Contenu vérifié par des pairs
- Conseils pour l'éducation du patient
- Information sur les traitements actuels

Sites pour les patients :

| | | | |
|-----------------|--------------------|-------------------|----------------------------|
| AcneGuide.ca | BotoxFacts.ca | ColdSores.ca | DermatologyCare.ca |
| EczemaGuide.ca | FungalGuide.ca | HerpesGuide.ca | Lice.ca |
| MildCleanser.ca | MohsSurgery.ca | PsoriasisGuide.ca | PsoriaticArthritisGuide.ca |
| RosaceaGuide.ca | SkinCancerGuide.ca | Sweating.ca | UnwantedFacialHair.ca |

Sites pour les professionnels en médecine :

| | | |
|-------------------|----------------------|-------------------|
| SkinPharmacies.ca | SkinTherapyLetter.ca | Dermatologists.ca |
|-------------------|----------------------|-------------------|

Nous désirons vos commentaires ! Veuillez nous les faire parvenir ainsi que des suggestions de thèmes à développer à l'adresse suivante : skintherapyletter@skincareguide.com

Les compagnies suivantes nous ont accordé une subvention à l'éducation sans restriction pour la distribution de cette publication en 2008 :

*Dermik - The Dermatology Division
of sanofi-aventis Canada Inc.*

Graceway Pharmaceuticals LLC

Johnson & Johnson Inc.

LEO Pharma Inc.

Procter & Gamble

Stiefel Laboratories

© 2008 par SkinCareGuide.com Ltd. Skin Therapy Letter[®] - Édition des pharmaciens est publiée tous les trimestres par SkinCareGuide.com Ltd., 1107-750 West Pender, Vancouver, Colombie britannique, Canada, V6C 2T8. Tous droits réservés. Toute reproduction en tout ou en partie, par quelque procédé que ce soit, est strictement interdite sans l'autorisation préalable par écrit de l'éditeur. Bien que tous les efforts nécessaires soient faits pour qu'il n'apparaisse dans la Skin Therapy Letter[®] - Édition des pharmaciens, aucune donnée, opinion ou déclaration inexacte ou trompeuse, les éditeurs et le comité de rédaction insistent pour déclarer que les données et les opinions exprimées dans les articles ci-inclus sont l'entière responsabilité du collaborateur. Par conséquent, les éditeurs, le comité de rédaction, leurs employés, fonctionnaires et agents respectifs n'accepteront aucune responsabilité pour les conséquences d'une de ces quelconques données, opinions ou déclarations inexactes ou trompeuses. Bien que tous les efforts nécessaires soient aussi faits pour s'assurer que les posologies et autres dosages indiqués sont exactes, nous recommandons à nos lecteurs de ne suivre ces nouvelles méthodes et techniques d'utilisation des médicaments décrites dans les articles ci-inclus que conjointement avec les données internes publiées par le fabriquant.