

Skin Therapy Letter[©]

Volume 6 • Numéro 2 • Novembre-Décembre 2011

Évidence clinique. Conseils pratiques.

Rédacteur en chef : Dr Stuart Maddin

Dr Stuart Maddin, MD, 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 27 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.

Karen Yan, RPh, BScPharm

CONSEILLÈRE PHARMACIENNE

Karen est pharmacienne à Vancouver, et elle est diplômée de la faculté des Sciences pharmaceutiques de l'Université de Colombie-Britannique. Karen s'intéresse



passionnément au développement permanent de la profession de pharmacien. De plus, au cours des dernières années de sa licence, elle a participé à la recherche et au développement de produits pharmaceutiques. Actuellement, Karen travaille en tant que pharmacienne communautaire à Laurel Prescriptions, une pharmacie qui se spécialise dans la fabrication de composés topiques et parentéraux.

Les verrues génitales externes : mise à jour thérapeutique

Marni C. Wiseman, MD, FRCP

Section de dermatologie, Université du Manitoba, Faculté de médecine, Winnipeg, Manitoba
CancerCare Manitoba, Winnipeg, Manitoba

Introduction

Les verrues génitales externes sont une infection courante causée principalement par le virus du papillome humain (VPH) des types 6 et 11. Les verrues génitales externes ont un impact négatif sur le fonctionnement psychosocial du patient, et constituent un co-facteur d'infection pour les autres infections transmises sexuellement (ITS), car elles permettent une porte d'entrée dans la peau plus facile. Les thérapies appliquées à la fois par le patient et le dispensateur des soins peuvent être utilisées en tandem pour le traitement efficace des verrues génitales externes. Plus récemment, des stratégies prophylactiques qui utilisent les vaccins ont été mises en place afin de prévenir l'acquisition du VPH et la maladie qui en résulte. Également, l'introduction récente d'un nouveau immunomodulateur topique a encore élargi le spectre des thérapies disponibles.

Pathogenèse

- Les verrues génitales externes sont causées par le virus du papillome humain (VPH).
- Le viron VPH est petit et sans enveloppe; son revêtement protéique (capside) est composé de deux protéines structurales.
- Le génome viral consiste en un seul ADN circulaire bicaténaire surenroulé de la taille d'environ 8000 paires de base¹.
- > 200 types de VPH ont été identifiés dont environ 40 infectent le tractus ano-génital².
- Les infections VPH sont classées en infections à faible risque ou à risque élevé selon leur potentiel oncogène^{3,4}.
- Les types à risque élevé comprennent les VPH 16, 18.
 - Responsables de 100 % des cas de cancer du col et de 80 % des cancers ano-génitaux
- Les types à faible risque comprennent les VPH 6, 11⁴.
 - Responsables de 95 % des cas de condylomes génitaux et périaux externes
 - VPH 6 : 74,4 %
 - VPH 11 : 14,2 %
 - VPH 6 et 11 : 3,7 %
- Les types de VPH à faible risque sont responsables de 10 % des néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 1, de 42 % des néoplasies intra-épithéliales vulvaires de faible grade apparentées, et de 100 % des papillomatoses respiratoires récurrentes.

Survol de la maladie**Épidémiologie**

- L'Organisation mondiale de la santé estime qu'il y a, dans le monde entier, 300 millions de cas d'infection au VPH ne présentant aucune anomalie visible, et 30 millions de cas actifs de verrues génitales externes.
- On compte 1 million de nouveaux cas de verrues génitales externes chaque année aux États-Unis⁵.
- La prévalence au Manitoba est (en 2004) de 165,2 par 100 000 hommes et 128,4 par 100 000 femmes⁶.
- L'incidence en Colombie-Britannique (en 2004) est de 1,54 par 1000 hommes et 1,23 par 1000 femmes⁷.
- Dans le Canada, on estime que l'incidence des verrues génitales était de 107 par 100 000 années-personnes en 1999 pour augmenter à 126 par 100 000 années-personnes en 2006⁷.
- L'incidence la plus élevée chez les femmes est entre 20 et 24 ans (3,38 par 1000 femmes).

- L'incidence la plus élevée chez les hommes est entre 25 et 29 ans (3,03 par 1000 hommes).

Le fardeau de la maladie

- Impact psychosocial⁸
 - Sentiments de colère, de dégoût, de gêne
 - Peur du cancer du col
 - Inquiétude par rapport à la récurrence, la transmission, et l'efficacité du traitement
 - Modification du style de vie
- Fardeau socioéconomique
 - Une augmentation de 60 % des visites chez le médecin au cours de la dernière décennie (É.-U.)⁹
 - Des coûts en soins de santé de 220 millions \$ (É.-U. 2004, assurance privée)¹⁰
 - Une étude basée sur la population du traitement des verrues génitales externes en Colombie-Britannique a confirmé que cette maladie cause un lourd fardeau pour le système de santé⁷ :
 - Entre 1998 et 2006, 39 493 patients ont été diagnostiqués avec des verrues génitales externes, avec 43 586 épisodes.
 - L'incidence globale était de 1,26 par 1000 personnes, au coût moyen de 190 \$ par épisode de traitement ce qui se chiffre à environ 1 million de dollars annuellement en coûts médicaux directs.
 - L'incidence et la prévalence des verrues génitales externes se comparent dans tout le Canada.

Histoire naturelle

- Dans 65 % des cas, ce sont les patients qui observent les verrues génitales externes (52 % de femmes; 79 % d'hommes)⁸.
- Dans 16 % des cas, c'est le médecin qui remarque les verrues génitales externes lors d'une visite (30 % de femmes; 1 % d'hommes)⁸.
- Transmises la majorité des fois par contact sexuel (par exemple : génital/génital; oral/génital; génital/anal).
- L'infection, rarement, peut aussi survenir lors d'une transmission périnatale (papillomatose laryngée) ou par des objets contaminés¹¹.
- Les VPH s'introduisent dans l'épithélium basal à travers les abrasions ou les microabrasions.
- Incubation (1 à 8 mois)
- La réponse immunitaire individuelle du patient débouche sur une croissance active ou l'endiguement de l'hôte (6 à 9 mois).
- L'évolution clinique des verrues génitales externes comprend la rémission ou une infection persistante avec récurrences.
- 30 % disparaissent spontanément en 4 mois, 50 % à 6 mois¹².

Options de traitement (Tableau 1)

- Pour le traitement initial, les patients risquent de préférer des thérapies qu'ils peuvent appliquer eux-mêmes.
- Une thérapie d'association peut être plus efficace qu'une monothérapie.
- Les mauvais répondeurs peuvent s'améliorer en changeant pour, ou en ajoutant, d'autres thérapies, ou en modifiant l'approche existante.
- Selon les Lignes directrices canadiennes sur les ITS¹³, on groupe les thérapies grosso modo en traitements appliqués par le patient ou par le médecin :
 - Traitements appliqués par le médecin :
 - Résine de podophyllum (quand aucun autre traitement n'est disponible)
 - Excision chirurgicale
 - Cryothérapie
 - Acides bichloroacétique ou trichloroacétique
 - Traitements appliqués par le patient

- Podophyllotoxine
- Imiquimod
- Thérapies cytodestructrices qui impliquent l'élimination physique ou la destruction chimique des verrues génitales externes :
 - Cryothérapie (azote liquide)
 - Techniques chirurgicales ou d'ablation (excision chirurgicale, laser à gaz carbonique, électrocautère)
 - Acides trichloroacétique ou bichloroacétique
 - Résine de podophyllum
 - Podophyllotoxine (0,5 %) – concentration standardisée de podophyllin purifié
- Thérapie immunomodulatrice avec imiquimod topique
 - Modificateur de la réponse immunitaire
 - Effets antiviraux et antitumoraux
 - Antagoniste du TLR-7
 - Induit une réponse immunitaire de type Th1 et la génération de cytokines telles que l'interféron alpha
 - En cas de grossesse : catégorie C
 - Étant donné ses profils favorables d'efficacité, de sécurité et de tolérance, ainsi que de ses taux de récurrence les plus faibles, les Lignes directrices canadiennes sur les ITS¹⁴ recommandent l'utilisation de l'imiquimod avant d'initier des thérapies plus invasives telles que la destruction/excision ou les thérapies au laser.
- Imiquimod en crème à 5 % (Aldara™)
 - Approuvé par Santé Canada en 1999
 - Officiellement indiqué pour le traitement des verrues génitales et périanales externes chez des adultes immunocompétents
 - Appliquer trois fois par semaine pendant jusqu'à 16 semaines spécifiquement sur l'endroit à traiter
 - Dans une étude clinique en Phase III, 72 % des femmes et 33 % des hommes ont eu une guérison complète des verrues au départ (les analyses n'ont pas inclus les nouvelles verrues ou les verrues non ciblées)¹⁵.
 - Les effets indésirables ont été : l'érythème (67 %), l'érosion (32 %), l'excoriation/la desquamation (25 %), l'œdème (16 %)¹⁵.
- Imiquimod en crème 3,75 % (Vyloma™)
 - Approuvé par Santé Canada en mars 2011 pour le traitement topique des verrues génitales externes et des verrues anales (celles qui sont présentes au début de la thérapie ou qui apparaissent pendant la thérapie) chez des adultes immunocompétents
 - Développé dans le but de raccourcir la durée du traitement, simplifier le schéma posologique, et améliorer la tolérance, ce qui encourage l'observance
 - Deux récentes études identiques, stratifiées par sexe, randomisées, contrôlées par placebo portant sur 981 patients > 12 ans ayant de 2 à 30 lésions sur la zone inguinale, la région périanale, le corps pénien/le gland/le prépuce, le scrotum, ou la vulve, ont démontré que l'imiquimod 3,75 %, appliqué une fois par jour, pour jusqu'à 8 semaines, était bien toléré et efficace dans le traitement des verrues génitales externes (Tableau 2 et Figure 1)^{16,17}.
 - On a jugé son efficacité d'après le nombre de verrues génitales externes (présentes au départ et les nouvelles).
 - Des patients ayant eu une guérison complète, presque 70 % avaient maintenu leur guérison à la douzième semaine post-thérapeutique¹⁷.
 - Les effets secondaires courants comprenaient la douleur, l'irritation et le prurit à l'endroit traité.

Méthode	Traitement	Commentaires
Thérapies antiprolifératives	Résine de podophyllum 10 à 25 %	<ul style="list-style-type: none"> • Administrée par le médecin • Élimination des verrues par la destruction des tissus infectés • Potentiel de toxicité systémique, particulièrement si appliquée sur de grandes surfaces ou sur des patients ayant une insuffisance rénale • Tératogène (mort fœtale rapportée) • Antimitotique (cause la nécrose des tissus) • Les effets indésirables comprennent l'érythème, l'œdème, la douleur, les sensations de brûlure, les démangeaisons, une grave nécrose, et des cicatrices. • Efficacité et puissance faible; durée de conservation incertaine.
	Podophyllotoxine 0,5 % en solution ou gel	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être appliquée par le patient (deux fois par jour pendant trois jours, s'abstenir pendant quatre jours; on peut répéter le cycle du traitement pendant jusqu'à 4 semaines); l'utilisation d'un protecteur cutané, par exemple : vaseline, devrait être utilisé sur la peau normale avoisinante. • Faible coût, faible toxicité. • Ne contient aucune substance mutagène, contrairement à celles qui se trouvent dans la résine de podophyllum. • Toxicité systémique potentielle si appliquée sur de grandes surfaces; limiter l'utilisation sur les verrues génitales externes à trois fois par semaine pendant jusqu'à 4 semaines consécutives.
Thérapies immunomodulatrices	Imiquimod en crème	<ul style="list-style-type: none"> • Application par le patient, ce qui peut améliorer l'observance par le patient. • Améliore la réaction immunitaire cytotoxique qui se manifeste généralement sous forme d'une réponse inflammatoire. • Le faible taux de récurrence est dû à la diminution de la charge virale et/ou à l'induction d'une mémoire immunitaire cellulaire spécifique au VPH. • Les effets néfastes sont légers à modérés et comprennent un érythème local et une érosion au point d'application.
	Imiquimod à 5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer l'imiquimod 5 % directement sur la peau affectée trois fois par semaine pendant jusqu'à 16 semaines; utiliser un jour sur deux; laisser sur l'endroit affecté pendant 6 à 8 heures avant de l'enlever avec du savon et de l'eau. • Si le degré d'inflammation inquiète, diminuer la fréquence d'application ou interrompre temporairement la thérapie.
	Imiquimod à 3,75 %	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer l'imiquimod 3,75 % quotidiennement au coucher pendant jusqu'à 8 semaines. • Réduit la durée du traitement; une administration de doses simplifiée à une fois par jour améliore la tolérance.
Thérapies de destruction/excision <ul style="list-style-type: none"> • Pour une maladie plus étendue • Peut nécessiter une anesthésie locale ou générale • Les cicatrices et des modifications pigmentaires sont courantes 	Acide trichloroacétique topique 85 % ou acide bichloroacétique	<ul style="list-style-type: none"> • Caused une destruction cellulaire par cautérisation chimique • Très efficace pour le traitement des petites lésions humides • L'atteinte des tissus avoisinants peut être réduite au maximum en les protégeant avec de la vaseline • Si l'acide trichloroacétique est appliqué sur des tissus non affectés, instruire le patient sur la nécessité de les laver avec un savon liquide ou du bicarbonate de soude • Peut causer douleur et ulcération • Peu dispendieux; sécuritaire pendant la grossesse
	Cryothérapie locale	<ul style="list-style-type: none"> • Le mode le plus destructeur; peu dispendieux • Exige de geler avec de l'azote liquide • Facile à utiliser et sans effets systémiques • Peut provoquer douleur, ulcération et altérations pigmentaires • Sécuritaire pendant la grossesse
	Électrodessiccation	<ul style="list-style-type: none"> • Les verrues sont brûlées avec un courant électrique de faible voltage
	Excision avec ciseaux, curette ou scalpel	<ul style="list-style-type: none"> • Produit une élimination définitive des tissus anormaux • Particulièrement appropriée pour les plus grosses verrues exophytiques • Une anesthésie locale est obligatoire
	Destruction par ablation au laser	<ul style="list-style-type: none"> • La thérapie au laser à gaz carbonique est généralement réservée pour les verrues étendues ou résistantes au traitement • Peut exiger un long temps de guérison; est coûteuse
Thérapie d'association <ul style="list-style-type: none"> • Peut fournir un meilleur résultat que la monothérapie 	Destruction/excision + imiquimod	<ul style="list-style-type: none"> • La cryothérapie associée à l'imiquimod semble être très couramment utilisée • La thérapie initiale avec l'imiquimod peut diminuer la taille des verrues et améliorer les résultats chirurgicaux • Le traitement initial avec l'imiquimod suivi de l'excision des lésions résiduelles peut donner une guérison prolongée des verrues génitales externes, particulièrement si une monothérapie initiale a été insuffisante
	Destruction/excision + cidofovir	<ul style="list-style-type: none"> • Grâce à la forte activité antivirale du cidofovir, il a été utilisé avec succès sous forme de gel topique chez les patients réfractaires

Tableau 1 : Survol des options thérapeutiques pour les verrues génitales externes¹⁴⁻²⁰

Siège	Guérison complète (Sur la base du protocole)	Guérison complète (Intention de traiter - ITT)	Guérison partielle (> 75 %) (Sur la base du protocole)
Global	33,8	28,3	45,9
Global chez les femmes	43,1	36,6	56,2
Vulve	51,0		
Périnée	64,9		
Périanal	78,5		
Inguinal	45,0		
Global chez les hommes*	22,7	18,6	33,6

Tableau 2 : Taux de guérison globaux et par zone anatomique spécifique, selon sexe, à la suite d'un traitement avec la crème d'imiquimod à 3,75 %^{16,17}

* Les taux de guérison par zone anatomique spécifique chez les hommes n'ont pas encore été publiés.

ITT : intention de traiter; l'analyse immédiate comprend tous les sujets randomisés

Sur la base du protocole : seules les données des sujets adhérents ont été analysées

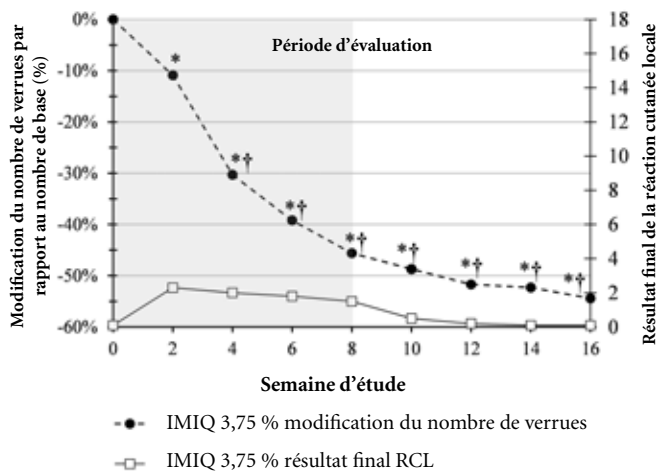


Figure 1 : Modification du nombre de verrues comparativement au nombre de base (axe de gauche, cercle) comparativement au résultat final de la réaction cutanée locale (RCL) (axe de droite, carré) pour l'imiquimod 3,75 % chez les femmes. Modifié de Baker et coll.¹⁶

Prévention

Deux vaccins pour la prévention de l'acquisition du VPH sont disponibles :

- Vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16, 18 du VPH) - Gardasil®²¹
 - Prévention des verrues génitales externes causées par le VPH 6, 11, du cancer cervical et autres cancers causés par les VPH 16, 18, y compris les cancers de la vulve et du vagin, la néoplasie intraépithéliale cervicale, la néoplasie intraépithéliale vulvaire, et la néoplasie intraépithéliale vaginale
 - Indiqué chez les femmes âgées de 9 à 45 ans
 - Indiqué chez les hommes âgés de 9 à 26 ans
- Vaccin bivalent (types 16,18 du VPH) - Cervarix®^{22,23}
 - L'adjuvant produit des taux très élevés d'anticorps sériques contre le VPH; excellente protection croisée contre les sous-types
 - Excellent pour la protection contre le cancer cervical et les autres cancers causés par les VPH 16,18
 - Ne protège pas contre l'acquisition des verrues génitales externes
 - Indiqué chez les femmes âgées de 10 à 25 ans

Conclusion

Les verrues génitales externes constituent un problème mondial. Le spectre des maladies, à la fois oncogènes et non oncogènes, causées par les VPH est large. Les verrues génitales externes sont une manifestation non oncogène des sous-types 6 et 11 du VPH. On a développé des stratégies thérapeutiques pour éliminer les verrues génitales externes, et des vaccins préventifs sont maintenant largement disponibles. Espérons que le développement de nouvelles molécules thérapeutiques ciblant les verrues génitales externes viendront s'ajouter aux outils actuels de l'arsenal thérapeutique pour le traitement contre le VPH, et faciliter l'éradication de cette maladie courante.

Références

1. Phelps W.C. et coll., *Ann Intern Med* 123 (5) : 368-382 (1 septembre 1995).
2. Wiley D. et coll., *Obstet Gynecol Surv* 61 (6 suppl1) : S3-14 (juin 2006).
3. Munoz N. et coll., *N Engl J Med* 348 (6) : 518-527 (6 février 2003).
4. Garland S.M. et coll., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (6) : 1777-1784 (juin 2009).
5. Fleischer A.B. jr et coll., *Sex Transm Dis* 28 (11) : 643-647 (nov. 2001).
6. Kliewer E.V. et coll., *Sex Transm Dis* 36 (6) : 380-386 (juin 2009).
7. Marra F. et coll., *Sex Transm Infect* 85 (2) : 111-115 (avril 2009).
8. Maw R.D. et coll., *Int J STD AIDS* 9 (10) : 571-578 (octobre 1998).
9. Centers for Disease Control and Prevention. STD Surveillance 2008. Table 43. Selected STDs and complications - initial visits to physician's offices, National Disease and Therapeutic Index: United States, 1996-2008. <http://www.cdc.gov/std/stats08/tables/43.htm>. Accédé le 20 juillet 2010.
10. Hoy T. et coll., *Curr Med Res Opin* 25 (10) : 2343-2351 (octobre 2009).
11. Handsfield H.H. et coll., *Am J Med* 102 (5A) : 16-20 (5 mai 1997).
12. Winer R.L. et coll., *J Infect Dis* 191 (5) : 731-738 (mars 2005).
13. Genital human papillomavirus (HPV) infections. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Public Health Agency of Canada (janv. 2008). Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/pdf/505hvp-vph-eng.pdf>.
14. Roy M. et coll., *J Obstet Gynecol Can* 29 (8 Suppl 3) : S37-41 (août 2007).
15. Edwards L. et coll., *Arch Dermatol* 134 (1) : 25-30 (janvier 1998).
16. Baker D.A. et coll., *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011 : 806105 (2011). Disponible à : <http://www.hindawi.com/journals/ido/2011/806105/cta/>.
17. Ferris D. et coll., Imiquimod 2.5 % and 3.75 % applied daily for up to 8 weeks to treat external genital warts. Poster (P-544) présenté à The 26th International Papillomavirus Conference, Montréal, Québec, juillet 3-8 2010.
18. Gunter J., *J Obstet Gynecol* 189 (3 Supp) : S3-11 (septembre 2003).
19. Scheinfeld N. et coll., *Dermatol Online J* 12 (3) : 5 (2006).
20. Gooderham M., *Skin Therapy Lett FP* 5 (2) : 1-4 (juin 2009).
21. Gardasil: monographie de produit. Kirkland, Québec : Merck Canada Inc.; 26 août 2011.
22. Cervarix: monographie de produit. Mississauga, Ontario : GlaxoSmithKline Inc.; 12 juillet 2010.
23. Hsueh P.R., *J Microbiol Immunol Infect* 42 (2) : 101-106 (avril 2009).

Analogues de la vitamine D dans le traitement du psoriasis

Adam Natsheh, BScPharm, MD, FRCPC (Dermatologie)^{1,2,3}

Cindy Truong Natsheh, BScPhm, ACPR, PharmD^{4,5}

¹Division de dermatologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario

²Women's College Hospital, Toronto, Ontario

³The Dermatology Group, North York, Ontario

⁴Département de pharmacie, University Health Network, Toronto, Ontario

⁵Leslie Dan Faculty of Pharmacy, Université de Toronto, Ontario

Introduction

Le psoriasis est une maladie cutanée courante, chronique, récurrente, et inflammatoire qui peut avoir un impact psychosocial important. Actuellement, on ne peut pas en guérir, mais il existe beaucoup de bonnes options de traitement pour le contrôler. Cet article va passer en revue le rôle d'une très récente catégorie de médicaments, connus comme étant des analogues de la vitamine D, dans la gestion du psoriasis.

Qu'est-ce que le psoriasis?

- Le psoriasis affecte environ 2 % de la population nord-américaine¹.
- Sa cause exacte est inconnue mais elle est d'origine multifactorielle – avec une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (par exemple : infections streptococciques, stress, ou médicaments).
 - Les médicaments qui peuvent exacerber le psoriasis comprennent les sels d'or, les bêtabloquants, l'interféron, les antipaludéens comme l'hydroxychloroquine, le lithium, les stéroïdes oraux.
 - Un tiers des individus environ ont une histoire familiale positive².
- L'anxiété, le tabac, et les traumatismes cutanés peuvent exacerber le psoriasis.
- Il peut survenir à n'importe quel âge, mais il connaît une distribution bimodale maximale de l'âge de son apparition, soit dans la vingtaine et la soixantaine.
- Le psoriasis est caractérisé par une évolution chronique marquée par des flambées récurrentes et des périodes de rémission.
- Les lésions typiques apparaissent sous forme de plaques roses qui démangent avec des squames argentées/brillantes qui peuvent être très épaisses et qui se retrouvent le plus fréquemment sur :
 - les surfaces d'extension des membres (genoux, coudes, fesses)
 - les mains et les pieds (habituellement les paumes et la plante); les patients se plaignent d'une peau très sèche avec rupture et parfois douleur
 - les ongles (jaunissement), ponctuations (bosselures), onycholyse (détachement de l'ongle du lit unguéal)
 - oreilles et cuir chevelu (le plus souvent à l'arrière et sur les côtés)
- Il y a des démangeaisons, mais généralement moins que pour la dermatite atopique et d'autres genres de dermatites (eczéma)
- Parce qu'il est chronique, son impact sur les fonctions physiques et mentales est similaire à celui du cancer, de l'arthrite, de l'hypertension, de la maladie cardiaque, du diabète et de la dépression³.
- Il y a une accumulation de preuves suggérant que le psoriasis sévère peut être un facteur de risque indépendant pour la maladie cardiovasculaire⁴⁻⁶.

Justification du traitement

- Le psoriasis est dominé par quatre anomalies cutanées : la rougeur ou l'érythème, l'inflammation, l'hyperprolifération de la couche des kératinocytes, et une pigmentation épidermique modifiée⁷.
- Le traitement du psoriasis est souvent multimodal, utilisant une association de modalités non médicamenteuses et pharmacologiques.
- Comme pour les autres maladies chroniques telles que l'hypertension, le diabète, l'asthme, le traitement exige du patient une observance à long terme, et plus important que tout, le choix d'une thérapie que le patient accepte. Les cliniciens ne devraient pas seulement choisir des thérapies qui sont efficaces, mais surtout des thérapies que le patient va accepter et maintenir⁸.
- Les traitements topiques varient selon la zone du corps, les caractéristiques du psoriasis traité, y compris l'épaisseur des lésions, le degré de rougeur, la quantité des squames, ainsi que les préférences du patient.
- Le but de la thérapie est de contrôler rapidement les flambées, provoquer et prolonger la rémission, maintenir une peau normale, tout en prévenant les complications à long terme découlant de la thérapie.

Options de traitement

Corticostéroïdes topiques

- Les corticostéroïdes à dose forte jouent un rôle central dans le traitement topique du psoriasis. Leurs multiples mécanismes d'action comprennent des effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et antiprolifératifs¹.
- Les corticostéroïdes sont les agents les plus utilisés pour le traitement topique du psoriasis et ont été le support de la thérapie. Ils sont bien tolérés et se présentent dans une variété de véhicules : pommades, crèmes, gels, mousses, lotions, vaporisateurs et solutions.
- Différentes puissances pour le traitement aux corticostéroïdes sont disponibles (Tableau 1) allant de la Classe 1 (la plus haute puissance) à la Classe 7 (la plus faible puissance).
- De façon typique, les stéroïdes topiques de la plus haute puissance sont couramment prescrits pour une guérison rapide des flambées aiguës. Une fois le contrôle initial du psoriasis obtenu, on recommande d'instaurer une diminution graduelle des doses.

- Les stéroïdes très puissants (Classe 1 ou 2) sont indiqués pour la corticothérapie à doses en perfusions intraveineuses rapides, les plaques récalcitrantes chroniques, le contrôle des flambées, ou des lésions épaissies (sur les paumes des mains et la plante des pieds). Il ne faut pas les utiliser sur la peau plus mince comme sur le visage, le cou, ou les régions intertrigineuses (aisselles ou aines).
- Le risque d'effets indésirables augmente s'ils sont utilisés continuellement sur de plus longues périodes de temps.
- La peur d'avoir des effets indésirables est la raison principale pour laquelle les patients utilisent les stéroïdes moins souvent que prescrits, ce qui conduit à l'échec du traitement. Tout comme les antibiotiques oraux, les stéroïdes topiques doivent être utilisés tels que prescrits.
- On peut trouver une discussion plus détaillée sur les stéroïdes topiques à : <http://www.skintherapyletter.ca/fp/2010/6.3/1.html>

Les analogues de la vitamine D (Tableau 2)

- Les analogues de la vitamine D provoquent la différenciation et freinent la prolifération des kératinocytes, faisant ainsi rétrocéder les changements anormaux des kératinocytes psoriasiques⁹.
- Contrairement à leur équivalent oral, les analogues de la vitamine D topique exercent un effet négligeable sur le métabolisme calcique systémique. Cependant, s'il y a présence de facteurs de risque pour l'hypercalcémie (maladie rénale ou métabolisme calcique défectueux), il faut surveiller les taux de calcium sériques.
- Au Canada, on retrouve deux analogues de la vitamine D : le calcitriol et le calcipotriol. Des produits d'association avec dipropionate de bétaméthasone sont aussi disponibles.

- Selon une étude sur 250 sujets ayant un psoriasis léger à modéré, traités deux fois par jour, sur une période de 12 semaines, le calcitriol et le calcipotriol ont une efficacité comparable¹⁰.
- Les lignes directrices du Consensus canadien sur le psoriasis, en plus des corticostéroïdes, recommandent les analogues de la vitamine D, soit le calcipotriol ou une association calcipotriol/dipropionate de bétaméthasone, comme options de première intention pour le psoriasis léger⁸.
- Les composés de la vitamine D peuvent produire un effet d'épargne sur les stéroïdes, et ainsi diminuer les réactions indésirables telles l'atrophie cutanée, la tachyphylaxie et d'autres effets dus à l'utilisation des corticostéroïdes.

Calcitriol (Silkis™)

- Il s'agit du métabolite naturel et biologiquement actif de la vitamine D3 (1 alpha-25-dihydroxyvitamine D3, abrégé en 1,25 (OH) 2 D3), et qui est produit avant tout dans la peau exposée à la lumière ultraviolette.
- Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré chez les adultes ≥ 18 ans ayant jusqu'à 35 % de la surface corporelle touchée, et il convient pour une thérapie à long terme⁹.
- Le calcitriol est très bien toléré sur les zones intertrigineuses et produit un minimum d'irritation à l'application⁷. Il ne convient pas à une utilisation sur le visage.
- Une étude ouverte, non contrôlée, sur 52 semaines, de 324 patients, a révélé que son efficacité ne diminuait pas avec le temps¹¹.
- Il est disponible en pommade et on recommande deux applications par jour. La dose hebdomadaire maximale ne devrait pas excéder 200 g.

Classe de puissance relative	Corticostéroïde	%	Préparation
1	Dipropionate de bétaméthasone glycol	0,05	Crème, pommade, lotion
	Propionate de clobétasol	0,05	Crème, pommade, lotion, vaporisateur, shampoing
	Propionate de halobétasol	0,05	Crème, pommade
2	Amcinonide	0,01	Crème, pommade, lotion
	Dipropionate de bétaméthasone	0,05	Pommade
	Désoximétasone	0,05	Gel
	Désoximétasone	0,25	Crème, pommade
	Valérate de diflucortolone	0,1	Crème, crème en huile, pommade
	Fluocinonide	0,05	Crème, pommade, gel
3	Halocinonide	0,1	Crème, pommade, lotion
	Dipropionate de bétaméthasone	0,05	Crème
	Valérate de bétaméthasone	0,1	Pommade
	Furoate de mométasone	0,1	Pommade
	Acétonide de triamcinolone	0,5	Crème
4	Désoximétasone	0,05	Crème
	Acétonide de fluocinolone	0,025	Pommade
	Valérate de hydrocortisone	0,2	Pommade
	Furoate de mométasone	0,1	Crème, lotion
	Acétonide de triamcinolone	0,1	Pommade
5	Valérate de bétaméthasone	0,1	Crème, lotion
	Propionate de fluticasone	0,05	Crème
	Acétonide de fluocinolone	0,025	Crème
	Valérate d'hydrocortisone	0,2	Crème
	Acétonide de triamcinolone	0,1	Crème, lotion
6	Désonide	0,05	Crème, pommade, lotion
	Acétonide de fluocinolone	0,01	Crème, lotion, huile
7	Acétate d'hydrocortisone	0,5 à 2,5	Crème, pommade, lotion

Tableau 1: Classements par ordre d'importance de la puissance relative des corticostéroïdes topiques au Canada

- La pommade de calcitriol entraîne une faible absorption systémique du calcitriol et ne provoque pas une hypercalcémie systémique, même lorsqu'elle est appliquée sur environ un tiers de la surface corporelle¹¹.

Calcipotriol (Dovonex®)

- C'est un dérivé de la vitamine D3 naturelle, et il est aussi puissant que la 1,25 (OH) 2 D3 pour réguler la prolifération et la différenciation cellulaires.
- On a comparé le calcipotriol aux pommades de corticostéroïdes de Classe 2 (puissant), et on a trouvé qu'il était légèrement plus efficace que ces agents¹².
- Comparativement aux autres thérapies topiques, les analogues de la vitamine D3 ont été associés à un taux plus faible d'événements fâcheux. L'effet fâcheux le plus courant qui est associé au calcipotriol est une dermatite de contact irritante légère¹³. Éviter d'appliquer sur le visage.
- On a rapporté une hypercalcémie, mais elle est rare avec les doses utilisées cliniquement et qui devraient se limiter à 100 g de calcipotriol en crème ou en pommade par semaine¹⁴.
- Disponible en crème, en pommade et en solution pour le cuir chevelu.
- Le calcipotriol est cliniquement efficace chez les enfants avec très peu de risques d'effets néfastes locaux ou systémiques⁸.

Traitement d'association

Calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone (Dovobet®, Xamiol®)

- En général, une thérapie d'association est plus efficace, et peut avoir pour résultat une moindre incidence d'effets fâcheux comparativement à une monothérapie, car plus d'un facteur pathogène est ainsi ciblé.
- Des études ont démontré que les deux agents associés ont un début d'action plus rapide, et une plus grande efficacité qu'une monothérapie avec l'un ou l'autre agent seul¹⁵⁻¹⁷.
- En tant qu'association fixe, les différents modes d'action des deux molécules deviennent synergiques, ce qui améliore leur efficacité et diminue les effets indésirables¹⁷.
- Dans une étude sur 52 semaines comparant l'usage une fois par jour a) d'un produit d'association, b) d'une association en alternance avec du calcipotriol, et c) du calcipotriol seul, le produit d'association a constamment été plus efficace que les autres groupes de traitement. De plus, les patients traités

uniquement avec le produit d'association ont eu le moins d'effets indésirables¹⁸.

- Dans la même étude, le produit d'association a aussi été sécuritaire et bien toléré par les patients qu'il ait été utilisé seul ou en alternance avec le calcipotriol¹⁹.
- Le dipropionate de bétaméthasone est un corticostéroïde de Classe 2, et donc, pour minimiser les effets fâcheux cutanés locaux, le produit d'association ne devrait pas être utilisé sur le visage ni sur les zones intertrigineuses.
- Disponible en pommade ou en gel pour le cuir chevelu. Le gel pour le cuir chevelu est sans alcool, donc moins irritant pour les patients.
- Une étude investiguant la formulation en gel pour le cuir chevelu a démontré que 92 % des patients ont obtenu une guérison marquée de leur psoriasis du cuir chevelu avec une utilisation une fois par jour, pendant jusqu'à 8 semaines, avec très peu d'effets fâcheux²⁰.
- C'est une thérapie de première intention qui est efficace et bien tolérée dans tous les degrés de gravité du psoriasis⁸.
- Le traitement est indiqué pour une application par jour, pendant 4 semaines, mais des études à long terme des formulations en pommade¹⁹ et en gel pour le cuir chevelu¹³ ont démontré une tolérance et une sécurité adéquates avec une utilisation en fonction des besoins pendant plus de 52 semaines.

Conseils pour le pharmacien

Conseiller les patients sur la quantité à appliquer

- La quantité de crème à appliquer est la quantité qui tient sur le bout du doigt jusqu'à la première articulation (environ 500mg de crème), et cela devrait être suffisant pour couvrir la surface cutanée de la grandeur de la main du patient, soit 1 % de la surface corporelle.
- Appliquer une quantité suffisante du médicament sur les plaques dans un mouvement circulaire jusqu'à ce qu'il soit étalé de manière uniforme (soit un mince film visible recouvrant la lésion psoriasique).
- En conseillant les patients sur l'utilisation correcte (soit une dose suffisante, l'application et la durée) et les objectifs thérapeutiques, on peut optimiser l'observance et les résultats.
- Ne pas utiliser l'expression « utiliser avec modération », particulièrement en relation avec les topiques, ce qui peut faire

Marque de commerce	Composition	Disponibilité	Posologie recommandée
Dovonex®	• Calcipotriol 50 mcg par g/ml	• Pommade : 60 g • Crème : 120 g • Solution pour le cuir chevelu : 60 g et 120 cc	• Deux fois par jour • Une fois par jour pour entretien • Dose hebdomadaire maximale : 100 g
Dovobet®	• Calcipotriol 50 mcg/g • Propionate de bétaméthasol 0,5 mg/g	• Pommade : 60 g et 120 g	• Une fois par jour pour jusqu'à 4 semaines continues • Dose hebdomadaire maximale : 100 g
Xamiol®	• Calcipotriol 50 mcg/g • Dipropionate de bétaméthasone 0,5 mg/g	• Gel pour le cuir chevelu : 60 g	• Une fois par jour sur les zones affectées • Durée de 4 semaines continues • Dose maximale de 15 g par application • Jusqu'à 30 % de la surface corporelle • 100 g par semaine
Silkis™	• Calcitriol 3 mcg/g	• Pommade : 60 g	• Deux fois par jour • Pour un psoriasis léger à modéré sur jusqu'à 35 % de la surface corporelle • Dose quotidienne maximale : 30 g • Dose hebdomadaire maximale : 200 g

Tableau 1 : Analogues de la vitamine D disponibles au Canada⁹

croire aux patients que le médicament prescrit est dangereux, et peut par mégarde contribuer à une médiocre continuation du traitement.

Éviter les facteurs déclenchants

- Encourager les patients à cesser de fumer, si possible, et passer en revue les facteurs de risque cardiaques.
- Éviter les facteurs déclenchants connus ou les médicaments qui peuvent exacerber le psoriasis.

Composition

- Le calcipotriol peut être instable dans certaines circonstances, particulièrement quand il est combiné avec un produit plus acide comme l'acide salicylique²¹. Ainsi d'autres produits devraient être appliqués à un autre moment, par exemple la pommade de Dovobet® devrait être appliquée au coucher et le produit contenant de l'acide salicylique, le matin.
- Le calcipotriol ne devrait pas être reconditionné dans des plus petits contenants (par exemple 30 g) parce que ce produit perd sa stabilité. Le Dovobet® devrait être distribué dans son contenant d'origine, et une fois ouvert, il est stable pour un an²².
- Les ingrédients particuliers ne devraient pas être combinés (par exemple le calcipotriol combiné avec le dipropionate de bétaméthasone ou un corticostéroïde d'une plus forte puissance) car le composé qui en résulte est instable et n'équivaut pas au produit d'association, le calcipotriol se dégradant.
- De la même façon, aucune étude pour le moment n'a démontré l'efficacité du calcipotriol utilisé en même temps qu'une autre crème de corticostéroïde à dose forte. Il ne devrait pas être appliqué directement en même temps.

Conclusion

Les analogues de la vitamine D sont une classe de médicaments plus récente qui ont démontré leur efficacité et leur sécurité dans le traitement du psoriasis. Le traitement du psoriasis connaît un progrès marqué grâce à une thérapie topique d'association avec un

seul produit, une dose fixe, une fois par jour. Les effets synergiques de thérapies avec deux agents tels que le calcipotriol/dipropionate de bétaméthasone, capables de cibler de multiples facteurs pathogènes (par exemple l'érythème, l'inflammation, l'hyperprolifération et la différenciation épidermique) fournissent une posologie simplifiée et une plus grande efficacité et sécurité, ceci pouvant mener à une meilleure observance de la part du patient et de meilleurs résultats pour le traitement.

Références

1. Menter A. et coll., *J Am Acad Dermatol* 60 (4) : 643-659 (avril 2009).
2. Andressen C. et coll., *Hautarzt* 33 (4) : 214-217 (avril 1982).
3. Rapp S.R. et coll., *J Am Acad Dermatol* 41 (3Pt 1) : 401-407 (septembre 1999).
4. Mehta N.N. et coll., *Am J Med* 124 (8) : 775-776 (août 2011).
5. Abuabara K. et coll., *Br J Dermatol* 163 (3) : 586-592 (septembre 2010).
6. Mehta N.N. et coll., *Eur Heart J* 31 (8) : 1000-1006 (avril 2010).
7. Bhalerao J. et coll., *Hum Mol Genet* 7 (10) : 1537-1545 (1998).
8. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of Plaque Psoriasis, 1re édition. Juin 2009. Accédé le 14 septembre 2011 à : <http://www.dermatology.ca/guidelines/cdnpsoriasisguidelines.pdf>
9. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS). Ottawa: Canadian Pharmacists Association (2011).
10. Zhu X. Et coll., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21 (4) : 466-472 (avril 2007).
11. Leibold M. et coll., *Cutis* 83 (4) : 205-212 (avril 2009).
12. Kragballe K. et coll., *Lancet* 337 (8735) : 193-196 (26 janvier 1991).
13. Leibold M. et coll., *J Am Acad Dermatol* 45 (4) : 487-498 (octobre 2001).
14. Mortensen L. et coll., *Acta Derm Venereol* 73 (4) : 300-304 (août 1993).
15. Luger T.A. et coll., *Dermatology* 217 (4) : 321-328 (2008).
16. Jemec G.B. et coll., *J Am Acad Dermatol* 59 (3) : 455-463 (septembre 2008).
17. Vissers W.H. et coll., *Exp Dermatol* 13 (2) : 106-112 (février 2004).
18. Kragballe K. et coll., *Dermatology* 213 (4) : 319-326 (2006).
19. Kragballe K. et coll., *Br J Dermatol* 154 (6) : 1155-1160 (juin 2006).
20. Buckley C. et coll., *Dermatology* 217 (2) : 107-113 (2008).
21. Patel B. et coll., *J Am Acad Dermatol* 38 (6 Pt 1) : 1010-1011 (juin 1998).
22. Dovobet® (calcipotriol et bétaméthasone), monographie de produit, version 2.0 LEO Pharma Inc., Thornhill, Ontario (5 novembre 2008).



Skin Therapy Letter®

Édition médecine familiale

Disponible pour iPad, iPhone, et iPod touch

L'application vous donne accès immédiat à tous les articles indexés publiés jusqu'à ce jour.

Une fonctionnalité de recherche puissante et des outils de navigation intuitive permettent à l'utilisateur de trouver rapidement les informations appropriées. Cette application est mise à jour automatiquement pour toujours inclure les articles les plus récents.



Le contenu et les instructions sont disponibles à :

<http://itunes.apple.com/us/app/skin-therapy-letter-family/id457954435>

Traitement topique optimal pour l'acné

Maha Dutil, MD, MEd, FRCPC

Département de dermatologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Women's College Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Introduction

L'acné vulgaire est une maladie du follicule pilo-sébacé caractérisée par des lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) et inflammatoires (papules, pustules et nodules). Sa pathogénèse est multifactorielle - la production des lésions acnéiques est provoquée par l'interaction des facteurs hormonaux, bactériens et immunologiques (inflammatoires). Bien que l'acné ne soit pas une maladie mortelle, elle peut néanmoins causer des effets nuisibles sur la qualité de vie des individus touchés. Heureusement, il existe une vaste variété de médicaments pour traiter l'acné, ayant pour objectif d'éliminer les lésions, de prévenir les séquelles cicatricielles et de limiter les effets secondaires et psychologiques reliés aux traitements. Les nouvelles combinaisons de remèdes à doses fixes ciblent les multiples facteurs pathogènes responsables de l'acné et offrent des dosages simplifiés, qui peuvent potentiellement augmenter à la fois l'efficacité et l'adhésion du patient comparativement à une monothérapie.

Aperçu général de l'acné

Pathogénèse

- Toutes les formes d'acné sont associées à un ou plusieurs de ces facteurs physiopathologiques suivants :
 - Hyperkératose de l'épithélium folliculaire avec formation de comédons
 - Hyperproduction de sébum
 - Prolifération du *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)
 - Troubles immunitaires locaux causant de l'inflammation
- Les hormones sont reconnues pour affecter la production de sébum, mais elles pourraient également jouer un rôle dans l'hyperkératinisation folliculaire indépendamment de leur effet sur la glande sébacée. Durant la puberté une augmentation d'androgènes surrénaliens conduit à :
 - L'augmentation des glandes sébacées entraînant une augmentation de la production de sébum
 - La desquamation anormale et l'augmentation de l'adhésion des kératinocytes éliminés dans le follicule sébacé, entraînant une obstruction du follicule et ayant des effets dans la production d'un microcomédon (un bouchon de sébum et de kératine – précurseur de toutes les lésions acnéiques)
- La colonisation de l'appareil pilo-sébacé par le *P. acnes* se produit dans l'environnement anaérobie où le sébum fournit l'apport nutritif pour sa survie. Cette bactérie Gram positif provoque l'inflammation par :
 - Libération des enzymes
 - Activation de la libération de cytokines par les autres cellules
 - Déclenchement d'une réponse immunitaire (par exemple : production des anticorps)

Prévalence et caractéristiques de la maladie

- L'acné touche 85 % des jeunes de 12 à 24 ans¹. L'acné persistant (passée l'adolescence) et à l'âge adulte devient plus importante².
- Le classement pour déterminer la gravité de l'affection cutanée est en soi subjectif, en raison de son processus basé sur des observations cliniques. Plusieurs systèmes de classification ont été élaborés. Ceux-ci évaluent le type de lésion ainsi que le degré d'implication du patient pour classer la sévérité de l'acné. Selon la technique priorisée, les échelles de mesure peuvent varier d'un degré de 1 à 4 et de 1 à 12. L'acné peut être classée selon la prédominance des lésions cutanées et le nombre de lésions détermine la catégorie d'intensité, de légère à sévère.
 - Comédons (non inflammatoires) - légère, modérée, sévère
 - Papules (inflammatoires) - légère, modérée, sévère
 - Pustules (inflammatoires) - légère, modérée, sévère
 - Nodules - légère, modérée, sévère
- L'acné peut être physiquement et émotionnellement cicatricielle. Elle peut causer des troubles psychologiques, entraînant une perte d'estime de soi et de confiance en soi, selon la gravité de l'affection cutanée.

Aperçu du traitement

- La majorité des patients avec des comédons d'intensité légère à modérée ou avec de l'acné papulo-pustuleuse, peuvent être traités avec des agents topiques. (Tableau 1)
- Les cas sévères avec nodules, kystes, cicatrices, nécessitent l'ajout d'un traitement systémique.
- Les composés anti-acnéiques topiques ont une influence directe ou indirecte sur les facteurs pathogènes mentionnés au-dessus.
- Le traitement est choisi en fonction du type de lésion acnéique prédominant chez le patient.
- Étant donné que la majorité des agents antiacnéiques préviennent la formation des microcomédons (les précurseurs des lésions acnéiques), il faudrait instruire les patients d'appliquer les médicaments sur toutes les zones où l'acné peut se développer, et ne pas limiter leur usage aux lésions visibles seulement. Ainsi, il est possible de ne pas voir d'amélioration pendant plusieurs semaines, tandis que le traitement agit pour inhiber la formation des microcomédons et donc leur progression en lésions acnéiques.

Type de médicament	Agent topique pour l'acné	Commentaires
Agents antimicrobiens	<ul style="list-style-type: none"> Peroxyde de benzoyle (PB) Clindamycine Érythromycine Sodium de sulfacétamide 	<ul style="list-style-type: none"> Agit sur le <i>P. acnes</i> Formules : crèmes, onguents, lotions, gels et mousses Peut provoquer des irritations ou de la sécheresse PB a une faible activité comédolytique PB peut blanchir les couleurs des tissus
Association de plusieurs médicaments	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotique topique + PB <ul style="list-style-type: none"> érythromycine + PB clindamycine + PB Rétinoïde topique + antibiotique <ul style="list-style-type: none"> trétinoïne + érythromycine trétinoïne + clindamycine Rétinoïde topique + PB <ul style="list-style-type: none"> adapalène + PB 	<ul style="list-style-type: none"> Facilite le traitement des facteurs pathogènes L'association est plus efficace qu'un agent individuel Formulation gel PB + antibiotique peut inhiber la résistance bactérienne Simplifie les traitements, réduit la fréquence des doses (par exemple, application une fois par jour) et réduit l'exposition à la médication Rétinoïde + antibiotique peuvent augmenter la tolérance Potentiellement plus rentable
Rétinoïdes	<ul style="list-style-type: none"> Adapalène Tazarotène Trétinoïne 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être utilisé pour toutes les formes d'acné et pour le traitement d'entretien Le rétinol topique est le meilleur traitement contre l'acné non inflammatoire (comédons); une amélioration significative peut prendre plusieurs mois Les effets indésirables courants comprennent l'irritation (par exemple, sensations de brûlure ou de piqûre), la rougeur ou l'inflammation, la desquamation ou la sécheresse, et la photosensibilité Formules : sous forme de crèmes, de gels et de solutions Les avancements dans les composantes des formules réduisent l'irritation et améliorent l'efficacité (exemple : crème émoullente, gel micro éponge)

Tableau 1 : L'échelle de traitements topiques approuvés contre l'acné²⁻⁴

Justification du PB / association d'antibiotiques

Un traitement efficace considère tous les facteurs pathogènes. La monothérapie ne traite pas les quatre caractéristiques physiopathologiques de l'acné.

- Les antibiotiques topiques contre l'acné sont utilisés depuis plus de 40 ans et sont encore très populaires à ce jour. L'efficacité des antibiotiques réside dans leurs effets inhibiteurs sur la prolifération du *P. acnes* et sur les médiateurs inflammatoires.
- L'échec du traitement antibiotique a été, dans certains cas, associé à l'émergence de souches résistantes. Cette résistance a, préalablement, été rapportée avec l'usage topique de clindamycine et l'érythromycine³.
- L'utilisation de peroxyde de benzoyle réduit l'apparition de souches résistantes et peut être efficace dans le traitement des souches de *P. acnes* résistantes et non résistantes⁴.
- Le peroxyde de benzoyle ne favorise pas la résistance antimicrobienne. D'ailleurs, il a été prouvé qu'il peut prévenir cette résistance lorsqu'il est utilisé en même temps que l'érythromycine topique ou la clindamycine topique.
- Un certain nombre d'études cliniques ont démontré qu'une association de PB / antibiotique pour gérer et traiter l'acné est sans danger et augmente l'efficacité (Tableau 2).

Combinaison de traitements	Étude clinique/Résultats
PB 5 % / érythromycine 3 % (PB/E) en gel vs. érythromycine seule en application pendant 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Étude en double aveugle chez des patients atteints d'acné légère à modérée⁵ Le nombre de souches résistantes à l'érythromycine de <i>P. acnes</i> a été réduit de façon significative dans le groupe PB/E comparativement au groupe qui recevait l'érythromycine seule.
PB 5 % / érythromycine 3 % (PB/E) en gel vs. érythromycine seule application pendant 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Étude ouverte chez des patients avec des souches de <i>P. acnes</i> résistantes à l'érythromycine⁵ Des réductions significatives relatives au degré d'acné et au nombre de lésions ont été remarquées avec l'association de PB/E.
Association de PB / clindamycine, PB, clindamycine, ou véhicule, en gels appliqués une fois par soir pendant 11 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Deux études avec contrôle, parallèles, randomisées en double aveugle, chez des patients acnéiques⁶ La formule en gel a été nettement supérieure aux deux autres agents individuels. Une amélioration globale de l'état des patients et une réduction des lésions inflammatoires ont été aperçues avec le gel.
PB 5 % / clindamycine 1 %, PB 5 % / érythromycine 3 % ou PB 5 % appliqués deux fois par jour pendant 10 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Essais randomisés, multicentriques, à simple aveugle chez des patients souffrants d'acné modérée à sévère⁷ L'association PB/C et l'association PB/E ont tous les deux donné des réductions plus grandes des lésions inflammatoires et ont prouvé qu'elles étaient plus efficaces que PB utilisé seul.

Tableau 2 : Essais cliniques démontrant l'efficacité des traitements en association avec le PB et la clindamycine ou l'érythromycine

Éléments à considérer lors d'association de traitements

- De façon générale, l'acné inflammatoire légère à modérée peut être traitée par deux médicaments topiques. Habituellement, l'un est appliqué le matin et l'autre au coucher.
- Un rétinoïde est utilisé pour traiter le précurseur de toutes les lésions acnéiques (par exemple, le microcomédon) et un agent antibactérien pour ses effets sur le *P. acnes*. Le PB ou une association de PB et d'un antibiotique font partie des options d'antibactériens topiques.
- Le PB est extrêmement efficace contre le *P. acnes*, mais il peut être irritant. L'irritation peut être minimisée par l'emploi de la plus faible concentration efficace de PB dans un véhicule à base d'eau, qui ne diminue pas son efficacité. Une autre façon de réduire l'irritation provoquée par le PB est de l'associer avec un autre antibiotique.
- Les associations de PB et d'un antibiotique réduisent également l'irritation qui peut être provoquée par un rétinoïde topique. Un rétinoïde topique peut être utilisé avec un antibiotique topique seul, seulement si le patient est allergique au PB (estimation moyenne 1 à 2 % de la population⁸). La dose d'antibiotique topique doit être arrêtée le plus tôt possible et le rétinoïde peut être utilisé seul pour le traitement d'entretien.

Recommandations pour minimiser la résistance bactérienne

- Évitez d'utiliser les antibiotiques en monothérapie et dans les cas d'acné légère.
- Évitez les antibiotiques topiques si des préparations topiques non antibiotiques suffisent.
- Utilisez d'autres alternatives aux antibiotiques pour le traitement d'entretien.
- Cessez les traitements antibiotiques si la peau se normalise ou si le traitement ne donne pas les résultats escomptés.
- Changez de stratégie si aucune réaction ne se produit lors de la prise des antibiotiques par voie orale et si une rechute rapide survient après l'arrêt du traitement. À ce moment, pensez à une autre thérapie. (ex : rétinoïdes systémiques, anti-androgènes chez les femmes)
- Utilisez le même produit s'il faut à nouveau un antibiotique.
- Respectez la dose recommandée des antibiotiques et évitez l'arrêt prématuré
- Évitez l'utilisation simultanée de différents antibiotiques topiques et oraux afin de réduire les risques de développer une résistance aux deux agents.
- Si le patient ne répond pas à l'antibiotique, évitez de changer ou de rajouter un autre antibiotique.
- Utilisez le PB au cours du traitement antibiotique

Autres conseils à donner lors de la prescription

- Le PB blanchit les tissus et les cheveux : les patients doivent être avertis lors de la prescription.
- Durant la nuit, limitez la quantité de PB sur la poitrine et le dos, en raison de ses effets blanchissants sur les tissus. Sinon, recommandez aux patients de porter un chandail blanc en dessous de leurs vêtements, lors de l'application de jour.

La non adhésion

- La non adhésion du patient au traitement peut influencer les résultats, ce qui est particulièrement vrai avec les médicaments topiques. (exemple : bonne application, dose précise)
- Il existe certaines stratégies cliniques pour favoriser l'adhésion du patient au traitement, incluant
 - Encouragez l'implication du patient dans la prise de décision relative au traitement
 - Consacrez du temps au patient pour lui expliquer l'évolution de l'acné, les différents traitements et leur mode d'emploi, les effets secondaires potentiels, et le taux d'amélioration espéré
 - Choisissez des traitements simples, faciles à utiliser (dose quotidienne)
 - Si le patient semble insatisfait du traitement, modifiez-le

Conclusion

Étant donné les multiples facteurs dans la pathogénèse de l'acné, les traitements qui neutralisent la majorité de ces facteurs entraîneront de meilleurs résultats. Au moment de considérer les différentes options pour diminuer la population de *P. acnes*, il est préférable de choisir des agents thérapeutiques qui ne favorisent pas l'apparition d'une résistance. Les traitements en combinaison ont démontré qu'ils améliorent l'efficacité, qu'ils sont sans danger, qu'ils agissent vite, et qu'ils ont une rémission rapide. Les progrès dans l'association de composés à doses fixes offrent des traitements plus simples, qui favorisent l'adhésion du patient. De plus, les bénéfices de ces avancées peuvent conduire à l'amélioration des résultats thérapeutiques et à l'amélioration de la qualité de vie des patients acnéiques.

Références

1. Krowchuk D.P., et coll., *Adolesc Med* 12 (2) : vii, 355-374 (juin 2001).
2. Tan J.K., *Skin Therapy Lett Pharm* 4 (2) : 1-3 (juillet-août 2009).
3. Crawford W.W., et coll., *J Invest Dermatol* 72 (4) : 187-190 (avril 1979).
4. Dutil M., *Skin Therapy Lett* 15 (10) : 5-7 (novembre-décembre 2010).
5. Eady E.A., et coll., *Br J Dermatol* 134 (1) : 107-113 (janvier 1996).
6. Lookingbill D.P., et coll., *J Am Acad Dermatol* 37 (4) : 590-595 (octobre 1997).
7. Leyden J.J., et coll., *J Cutan Med Surg* 5 (1) : 37-42 (janvier-février 2001).
8. Lindemayr H., et coll., *Contact Dermatitis* 7 (3) : 137-140 (mai 1981).

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT !

Skin Therapy Letter[®]

Édition des pharmaciens

Rédacteur en chef : Dr Stuart Maddin

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

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

Pour plus d'information, les professionnels en médecine et les consommateurs canadiens peuvent avoir accès à tous nos sites à www.skincareguide.ca ou visiter directement :

Sites pour les patients :

AcneGuide.ca	BotoxFacts.ca	ColdSores.ca	CosmeticProcedureGuide.ca
DermatologyCare.ca	EczemaGuide.ca	FungalGuide.ca	GenitalWarts.ca
HandEczema.ca	HerpesGuide.ca	Lice.ca	MildCleanser.ca
MohsSurgery.ca	PsoriasisGuide.ca	PsoriaticArthritisGuide.ca	RosaceaGuide.ca
SkinCancerGuide.ca	SkinCoverup.com	Sweating.ca	StaphInfection.com
UnwantedFacialHair.ca			

Sites pour les professionnels en médecine :

Dermatologists.ca	PASItraining.com	SkinInformation.com	SkinPharmacies.ca
SkinTherapyLetter.ca	SkinTherapyLetter.com		

Sites de réseaux d'entraide sociale pour les patients et les professionnels de soins de santé :

GenitalWartsPatients.com	PsoriasisPatients.com
--	--

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

Les compagnies suivantes nous ont accordé une subvention à l'éducation sans restriction pour la distribution de cette publication en 2011 :

Astellas Pharma Canada, Inc.	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	Methapharm Inc.
Dermik, the dermatology division of sanofi-aventis Canada Inc.	Graceway Pharmaceuticals LLC	Stiefel, a GSK company
Galderma Canada Inc.	LEO Pharma Inc.	Triton Pharma Inc.
		Valeant Canada Limited

© 2011 par SkinCareGuide.com Ltd. Skin Therapy Letter[®] - Édition des pharmaciens est publiée tous les trimestres par SkinCareGuide.com Ltd., 1004-750 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.