

**ESSAI CLINIQUE CONTROLE EN DOUBLE INSU CONTRE PLACEBO
D'UNE CREME CONTENANT UN EXTRAIT VEGETAL RICHE EN FLAVONOIDES
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNE ROSACEE**

ARUBIX S

RESUME

Les résultats de cet essai sur une crème contenant 1% d'un extrait de *Chrysanthellum Indicum* possédant une activité vitaminique P montrent qu'elle est efficace dans l'amélioration de l'érythème de la rosacée.

Méthode

246 sujets chez lesquels une rosacée de sévérité modérée avait été diagnostiquée ont été inclus dans l'essai. Les volontaires ont reçu selon une liste de randomisation la crème à base d'extrait de *Chrysanthellum Indicum* (n=125) ou son placebo (N=121).

Le score d'érythème, (degré de sévérité établi selon une collection de 6 photos de rosacée de sévérité croissante), la surface de l'érythème, le degré de sévérité global et le jugement final d'efficacité étaient établis par l'investigateur. En fin d'essai, les volontaires devaient juger l'efficacité globale du produit sur leur rosacée. La présentation des deux produits était identique, et la couleur du placebo était ajustée pour qu'elle soit semblable à celle de la crème contenant l'actif. Il était recommandé aux volontaires d'appliquer le produit qui leur était assigné quotidiennement deux fois par jour pendant 12 semaines. Les sujets étaient soumis à un examen clinique à la fin de chacune des périodes de 4 semaines. Les scores de sévérité de l'érythème, la surface de l'érythème et la sévérité globale de la rosacée étaient émis et recueillis à chacun des examens : à l'inclusion et à 4,8 et 12 semaines de l'essai. Le jugement final d'efficacité du volontaire était recueilli dans un questionnaire auto administré aussitôt avant l'examen à 12 semaines. Les événements indésirables étaient identifiés et jugés sur les données d'interrogatoire et d'examen complétées des commentaires libres des volontaires notés dans leur questionnaire.

Résultats

Le traitement pendant 12 semaines de cas de rosacée de sévérité modérée avec une crème contenant un extrait de *Chrysanthellum Indicum* s'est accompagné d'une amélioration significative ($p < 0.05$) de la sévérité de l'érythème et de la sévérité globale de la rosacée, en comparaison au placebo et à l'état initial. Les scores globaux d'efficacité émis en fin d'essai par l'investigateur et par les volontaires sont significativement meilleurs (respectivement $p = 0,046$ et $p = 0,001$) que ceux du groupe placebo.

Aucun événement indésirable sur les zones érythémateuses n'a été noté. Les événements indésirables ont été légers, et leur incidence n'a pas été significativement différente entre la crème contenant l'extrait de *Chrysanthellum Indicum* et le placebo.

Conclusion

Une crème contenant un extrait de *Chrysanthellum Indicum* s'est révélée au cours de cet essai être un agent topique efficace et bien toléré dans le traitement de l'érythème de la rosacée modérée. Le mode d'action de l'actif fait penser qu'une efficacité additionnelle pourrait être obtenue en employant cette crème en association avec d'autres topiques (métronidazole).

Mots clés

Rosacée – *Chrysanthellum Indicum* - Microcirculation - Flavonoïdes
Placebo

Cet essai a été financé par une allocation du Département de la Recherche de l'Union Européenne – 5^{ème} plan.

INTRODUCTION

La rosacée est une dermatose très commune, mettant en jeu des facteurs étiopathogéniques intriqués impliquant des facteurs endogènes, systémiques ou locaux, et des facteurs environnementaux. Sur la base de l'hypothèse bactérienne ou parasitaire de la rosacée, telle que suggérée par les résultats d'examen cutané, l'emploi d'antibiotiques et d'antiparasitaires s'est révélé être un moyen efficace de réduire certains signes cliniques de la rosacée, et continue d'être investigué en vue d'en améliorer l'efficacité (1, 2, 3, 4).

Des résultats d'essais cliniques suggèrent cependant que le mécanisme d'action de ces produits dans la rosacée n'est vraisemblablement pas lié à leur action antibactérienne. Des recherches biologiques ont identifié plusieurs médiateurs ou modifications vasculaires comme facteur causal de la rosacée (5). La dégradation du collagène et de l'élastine, en particulier par les métalloprotéinases est également avancé comme facteur physiopathologique de la rosacée, sous l'action d'agents comme les ultraviolets, aboutissant à la production de peptides qui en réagissant avec des récepteurs de cellules immunocompétentes, entraîne la libération d'enzymes et de radicaux libres. On pense que la présence de ces radicaux libres altère les fibres élastiques et les fibres collagènes des vaisseaux lymphatiques et sanguins, de ce fait facilitant ou déclenchant l'apparition de l'érythème.

Chrysanthellum Indicum est un végétal, contenant une association unique d'acide phenylpropionique, de flavonoides et de saponosides, et présentant un effet bien documenté sur la perméabilité des parois vasculaires, avec en particulier une augmentation de la résistance des capillaires (7,8,9,11,13,14).

Les propriétés d'un extrait standardisé de *Chrysanthellum Indicum* ont été investiguées au cours d'essai in vitro, et in vivo par la mesure de la variation de l'hyperperméabilité et la réduction de la dégradation de la résistance capillaire sous l'effet d'une pression mécanique chez des rats. Des études sur des flavonoides (12) ont montré que les flavonoides pénètrent dans les couches profondes de la peau.

Au vu des données précédentes, l'essai d'une crème contenant un extrait végétal pouvant améliorer les désordres micro circulatoires impliqués dans le mécanisme de survenue de l'érythème de la rosacée paraît intéressante, sous la condition expresse qu'elle soit bien tolérée par la peau sensible des sujets atteints de rosacée.

La formulation du produit fini soumis à l'essai ne devait pas être irritante, et la crème choisie fut la formulation la mieux adaptée à la rosacée (10), contenant 1% d'extrait de *Chrysanthellum Indicum*.

L'objectif de cet essai était donc de préciser l'efficacité et la tolérance d'une crème contenant 1% d'un extrait de *Chrysanthellum Indicum*, présentant une activité vitaminique P, dans le traitement de l'érythème de la rosacée de sévérité modérée.

METHODE

Cet essai randomisé, double insu, en groupes parallèles versus placebo a comparé une crème contenant un extrait d'un végétal riche en flavonoides - *Chrysanthellum Indicum* – contre placebo, chaque produit étant appliqué deux fois par jour, quotidiennement pendant 12 semaines.

Le produit fini a subi tous les tests requis par les directives européennes concernant la tolérance cutanée et oculaire (modèle animal), l'effet hydratant, le potentiel de sensibilisation, et le potentiel comédogène. Du fait que l'actif colore légèrement le produit fini, la couleur du placebo (véhicule sans actif) a été ajustée en conséquence.

Un consentement éclairé signé a été recueilli auprès de tous les volontaires avant inclusion dans l'essai.

Un album photographique a été remis à chaque investigateur pour servir de référence pendant la durée de l'essai, afin de réduire au sein de chaque groupe et entre les deux groupes la variabilité inter juges de la sévérité de l'érythème aux différents temps d'examen. Pour constituer cet album de photos, à partir d'une photo source d'un patient présentant une acné rosacée modérée, 5 copies de cette photo ont été retouchées sur ordinateur pour constituer une série ordonnée de 6 photos de sévérité croissante.

Avant production final de l'atlas photographique, la série ordonnée de photos a été soumise à plusieurs dermatologues pour vérifier si le gradient de sévérité était perçu comme linéaire. Si plus d'un tiers des dermatologues concluait à une linéarité insuffisante, les photos étaient ajustées puis re-soumises, ce processus étant reconduit jusqu'à ce que le gradient de sévérité soit accepté comme linéaire.

Du fait que des essais cliniques antérieurs avec d'autres produits ont montré que l'amélioration des télangiectasies n'est observée qu'après un traitement prolongé, et du fait que le mode d'action du *Chrysanthellum Indicum* ne semble pas devoir agir sur les télangiectasies, il a été décidé de laisser ces dernières hors du champ d'investigation de l'essai. Aucune télangiectasie n'a donc été représentée dans l'album photographique.

Il était demandé aux sujets de remplir leur questionnaire avant chaque examen, en particulier afin d'identifier les événements indésirables pouvant survenir entre deux examens.

Les critères d'inclusion consistaient en un diagnostic positif de rosacée de grade 2 à 4 de l'album photographique. Pas de contrainte sur le sexe. Les volontaires ne devaient avoir reçu aucun traitement topique sur le visage ni aucun traitement par voie orale dans les 6 semaines précédant l'inclusion, et ne devaient pas avoir appliqué un cosmétique destiné à améliorer leur rosacée dans les 2 mois précédant l'inclusion. Les femmes enceintes et allaitantes étaient exclues, de même que les sujets prévoyant une modification de leurs conditions de vie (activité en intérieur ou à l'extérieur).

Enfin, l'usage de tout médicament, en particulier les médicaments ayant une activité vasculaire ou sur le système nerveux central ne devait pas être pris pendant toute la durée de l'essai.

L'étude a été exécutée en Grèce –un centre -, en France – un centre – et en Allemagne – 4 centres-. Le nombre de cas inclus a été respectivement de 94, 56, et 96.

125 sujets ont reçu le crème contenant un extrait de *Chrysanthellum Indicum* et 121 sujets ont reçu le placebo. Les examens cliniques ont eu lieu à l'inclusion, à 4, 8 et 12 semaines d'essai.

Les critères principaux de jugement d'efficacité étaient :

A chaque examen :

Le niveau de sévérité de l'érythème (grade de la photo dont l'érythème correspond le mieux à l'érythème du sujet)

La surface de l'érythème : le contour de l'érythème est dessiné par l'investigateur sur un transparent contenu dans le dossier, puis scanné, vectorisé et soumis au calcul automatique de la surface sur ordinateur (logiciel AUTOCAD 2000)

Jugement global de sévérité de l'investigateur

En fin d'essai :

Jugement global d'efficacité par l'investigateur

Le critère secondaire de jugement d'efficacité était le jugement final d'efficacité par le patient.

La tolérance a été évaluée par comparaison de l'incidence des effets indésirables dans les deux groupes.

Les variations de sévérité de l'érythème, de la surface de l'érythème et du jugement global de sévérité de la rosacée ont été analysées par ANOVA pour mesure répétée. Le risque de première espèce était fixé à 5% en unilatéral. La variable ordinale des grades de sévérité de l'érythème a été transformée en variable numérique discrète – sur la base de la linéarité acceptée des grades de sévérité - pour la mise en oeuvre de l'ANOVA.

Les réponses aux questions modales à l'inclusion et à l'examen final ont été analysées par test du χ^2

Les analyses ont été faites en intention de traiter.

Tous les tests statistiques ont été faits avec le logiciel SPSS version 1.1 complété des modules GLM et tests exacts. (SPSS, Chicago, Ill, USA).

RESULTATS

Comparabilité des groupes à l'inclusion

Les volontaires inclus étaient de type caucasien, d'âge moyen 48,9 ans (+/-0,86 an) (âges extrêmes 18-80 ans)
Les données démographiques détaillées des deux groupes à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1 (moyennes +/- écart type de la moyenne).

Tableau 1

	groupe crème avec <i>Chrysanthellum Indicum</i> (n=125)	groupe avec placebo (n=121)	Probabilité p
Age	48.2 +/- 1,2 ans	47,8 +/- 1.2 ans	0.84
Sexe	34 hommes 91 femmes	36 hommes 85 femmes	0.66
Sévérité de l'érythème	2.74 +/- 0.07	2.88 +/- 0.07	0.17
Surface de l'érythème (cm ²)	22,7 +/- 1,29	21.6 +/- 1.36	0.54
Sévérité globale de la rosacée	3,20 +/- 0.09	3.34 +/- 0.08	0.27

Ni les critères principaux de jugement des investigateurs, ni les caractéristiques démographiques n'étaient différents entre les deux groupes.

Tableau 2

On demandait aux volontaires de juger à l'inclusion les mêmes paramètres de la rosacée sur une échelle ordinale en 7 points (sans recours à un album).

	groupe crème avec <i>Chrysanthellum Indicum</i> (n=125)	groupe avec placebo (n=121)	Probabilité p
Sévérité de l'érythème	3,46 +/- 1,08	3,54 +/- 1,05	0.57
Surface de l'érythème	3,43 +/- 1,23	3,32 +/- 1,00	0.47
Sévérité globale de la rosacée	3,59 +/- 1,26	3,57 +/- 1,07	0.91

A l'inclusion, les jugements des volontaires n'étaient significativement différents pour aucun des 3 jugements de la rosacée.

Du fait de l'interaction possible entre les caractéristiques de la peau et les conditions d'environnement, la comparaison des deux groupes a été effectuée également pour des variables pertinentes relativement à l'évolution des lésions en cours d'essai : type de peau, phototype, sensibilité de peau, en particulier parce que l'essai a eu lieu pour une partie notable en hiver.

Tableau 3

Sensibilité de la peau (déclaratif des volontaires, non contrôlé par stinging test)

	groupe crème avec <i>Chrysanthellum Indicum</i> (n=124)	groupe avec placebo (n=121)	Probabilité p
normale	63	35	0.001
sensible	61	86	

Dans le groupe avec produit avec actif, un pourcentage plus élevé de volontaires déclare avoir la peau sensible comparativement au groupe placebo. La différence est hautement significative.

Tableau 4
Type de peau (jugé par l'investigateur)

	groupe crème avec <i>Chrysanthellum Indicum</i> (n=124)	groupe avec placebo (n=121)	Probabilité p
Normale	16	14	0.07
Sèche	62	56	
Grasse	12	26	
Mixte	35	25	

La distribution des types de peau n'est pas significativement différente entre les deux groupes en essai.

Phototype (identifié par l'investigateur)

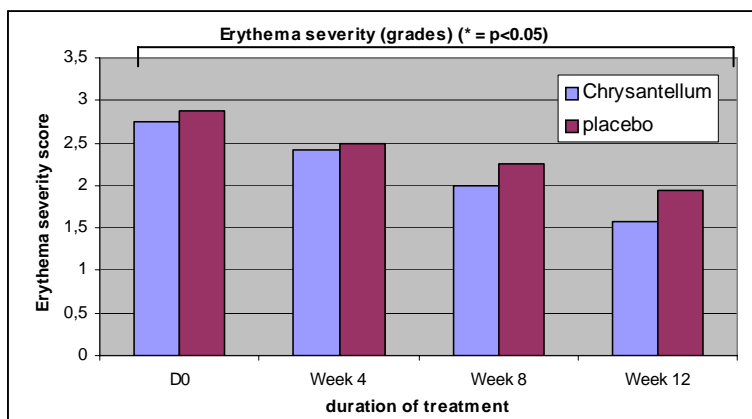
	groupe crème avec <i>Chrysanthellum Indicum</i> (n=124)	groupe avec placebo (n=121)	Probabilité p
I	8	6	0.86
II	58	61	
III	54	48	
IV	5	6	

Sévérité de l'érythème (selon album photographique)

A l'inclusion, tous les volontaires avaient un grade de sévérité de l'érythème de 2 à 4 (critère d'inclusion). Après 12 semaines de traitement, l'amélioration du grade de sévérité d'au moins un grade (sujet défini comme « répondeur ») était présente chez 73,3% des sujets ayant appliqué la crème contenant un extrait de *Chrysanthellum Indicum* contre 67.6% dans le groupe placebo.

Le score moyen de sévérité de l'érythème était respectivement de 2,71 +/- 0,07 dans le groupe traité et 2.86 +/- 0.07 dans le groupe témoin. Après 12 semaines de traitement, le score moyen de sévérité de l'érythème était passé respectivement à 1.12 +/- 0.09 (41.3% de réduction) et 93 +/- 0.10 (32.5% de réduction) dans les groupes recevant le produit avec actif ou le placebo.

Les résultats de l'ANOVA sur mesures répétées montrent qu'il existe une amélioration significative de la sévérité de l'érythème dans les deux groupes au cours de l'essai (p<0.001), et que la diminution du score de sévérité est significativement plus élevée dans le groupe traité que dans le groupe témoin (p=0.014) sur l'ensemble de la durée de l'essai. La différence entre la sévérité de l'érythème des deux groupes est significative en fin d'essai (p= 0.018).



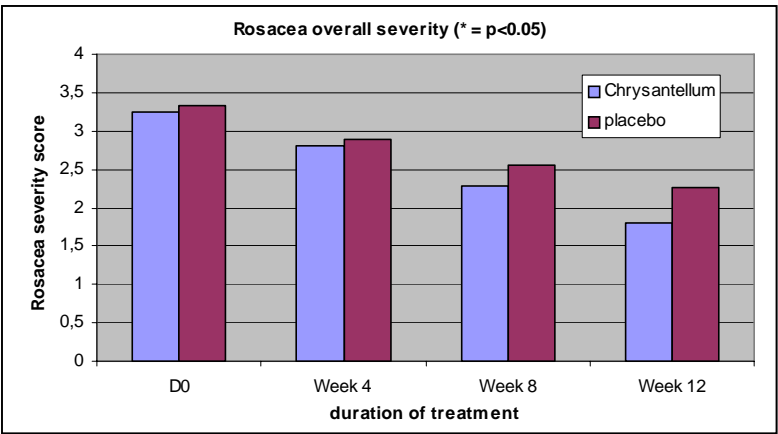
Jugement global de la rosacée

Le % de cas avec disparition ou amélioration nette de la rosacée était de 84,4% dans le groupe traité et de 70,0% dans le groupe placebo.

Le score de sévérité à l'inclusion était respectivement de 3.21 +/- 0,10 pour le groupe appliquant la crème avec extrait de *Chrysanthellum Indicum* et 3.30 +/- 0.08 pour le groupe placebo. Après les 12 semaines de traitement, le score moyen de sévérité de la rosacée avait diminué respectivement de 1.39 +/- 0.10 (43.3% de réduction) dans le groupe traité et de 1.06 +/- 0.09 (31.8% de réduction) dans le groupe témoin.

Les résultats de l'ANOVA pour mesure répétée montre une réduction significative de la sévérité de la rosacée dans les deux groupes (p<0.001), et montre que cette diminution est significativement plus importante dans le groupe traité que dans le groupe témoin (p=0.028).

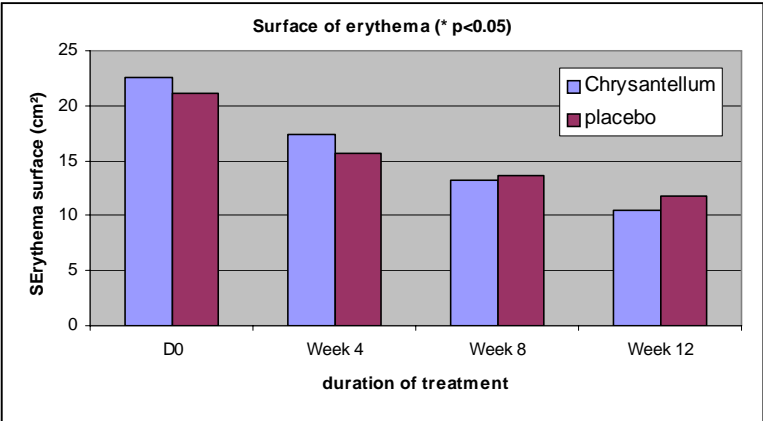
La différence entre les scores de sévérité globale était significative entre les deux groupes à la semaine 12. (p=0.024).



Surface de l'érythème

Après 12 semaines de traitement, une réduction de la surface de l'érythème comparativement à la valeur initiale était retrouvée dans 90,8% des cas traités et dans 87,3% des cas sous placebo. La surface moyenne à l'inclusion était respectivement de 22,5 +/- 1,45 cm² et 21,1 +/- 1,46 cm² dans le groupe traité et le groupe placebo. Après 12 semaines de traitement, la surface de l'érythème avait diminué respectivement de 12,1 +/- 1,23 cm² (diminution de 53,7%) et 9,4 +/- 1,0 cm² (44,3% de réduction) dans le groupe traité et dans le groupe placebo.

L'ANOVA pour mesure répétée avec la valeur initiale comme co-variable montre une diminution significative de la surface de l'érythème au cours de l'essai dans les deux groupes (p<0,001), mais ne montre pas de différence significative entre l'évolution des deux groupes (p=0,21).



Jugement final d'efficacité par l'investigateur

Après 12 semaines de traitement, les investigateurs ont émis un jugement positif d'efficacité dans 67% des cas traités avec la crème contenant l'extrait de *Chrysanthellum Indicum* et dans 51,5% des cas sous placebo. La différence est statistiquement significative. (Khi^2 , $p=0.046$)

Jugement final d'efficacité des volontaires

Après 12 semaines de traitement, un jugement positif sur l'efficacité du produit a été émis par 60,9% des sujets ayant appliqué le produit avec actif, et par 38,8% des sujets ayant utilisé le placebo. La différence est statistiquement très significative (Khi^2 , $p=0.001$).

Evènements indésirables.

Durant les 12 semaines de l'essai, 13 des 125 sujets recevant le produit contenant l'actif ont présenté un évènement indésirable pour lequel l'imputabilité du produit en test n'a pu être exclue. Dans onze cas la sortie d'essai a été décidée.

Pendant la même période, 8 des 121 sujets recevant le placebo ont présenté un évènement indésirable pour lequel l'imputabilité du produit en test n'a pu être exclue. Dans six cas la sortie d'essai a été décidée.

Dans tous les cas, la sévérité des évènements indésirables a été jugée comme légère ou modérée. 2 des 7 sujets sous placebo ayant présenté un évènement indésirable en cours d'essai avaient déclaré avoir la peau sensible à l'examen d'inclusion. Les valeurs correspondantes pour le groupe traité sont respectivement 7 et 13. On rappelle que la prévalence des cas avec peau sensible à l'inclusion était significativement plus élevée dans le groupe traité ($p=0,001$)

Discussion et conclusion

La diminution du score de sévérité d'érythème, 41,3% dans le groupe traité et 32,5% dans le groupe placebo est dans les limites des résultats observés au cours d'essai sur le métronidazole (35-90%), et reste assez proche de résultats récemment publiés sur le métronidazole (respectivement 42% pour le métronidazole et 27% pour le placebo), même si dans le présent essai les investigateurs établissent leur jugement en se référant à une échelle de sévérité d'érythème, ce qui ne semble pas être le cas dans les essais publiés.

Le graphique 1 montre une diminution progressive des scores de sévérité de l'érythème jusqu'à la fin de l'essai, ce qui suggère au vu de la pente, qu'un effet plus important pourrait être attendu de la poursuite de l'utilisation du produit au delà de 12 semaines.

La réduction de la surface de l'érythème n'a pas été significativement différente entre les deux crèmes testées. Au vu de la différence significative entre les deux produits des jugements d'efficacité des investigateurs aussi bien que des volontaires, on peut penser que la sévérité de l'érythème joue un rôle plus important que sa surface dans l'établissement d'un jugement global d'efficacité.

Le jugement final d'efficacité est nettement différent entre les investigateurs et les volontaires dans chaque groupe, et entre les groupes, avec respectivement 67,0% et 60,9% dans le groupe traité et 51,5% et 38,8% dans le groupe placebo. La différence des jugements au sein d'un même groupe suggère que d'autres facteurs que ceux explorés par l'essai ont pu intervenir dans la construction des jugements.

Le *Chrysanthellum Indicum* contenu dans la crème avec actif possède des propriétés vitaminiques P, dont on a posé l'hypothèse qu'elles peuvent présenter un intérêt dans le traitement de la rosacée en réduisant ou prévenant les désordres vasculaires et plus particulièrement les problèmes de microcirculation impliqués dans l'étiologie de l'érythème.

Dans cet essai, une crème contenant 1% d'un extrait de *Chrysanthellum Indicum* s'est révélée significativement plus efficace qu'un placebo pour réduire la sévérité de l'érythème de sujets présentant une rosacée modérée, ce qui suggère que son association à un filtre UV ou avec des médicaments agissant par d'autres mécanismes mériterait d'être étudiée. Les présents résultats devraient également inciter à faire d'autres essais avec des produits connus pour avoir un effet favorable sur la microcirculation.

Bibliographie

- 1 Mc Clellan KJ, Noble S. Topical metronidazole : A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2000 ; 1(3) : 191-199
- 2 Rebora A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002 ; 3(7) : 489-496
- 3 Del Rosso JQ. A status report on the medical management of rosacea : focus on topical therapies. *Cutis* 2002 ; 70 : 271-275
- 4 Tan JKL. Randomized placebo-controlled trial of metronidazole 1% cream with sunscreen SPF 15 in treatment of rosacea. *J Cutan Med Surg* 2002 ; 529-534
- 5 Bamford JT. Rosacea : Current thoughts on origin. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2001 ; 20 : 199-206
- 6 Msika P, Choulot JC, Courty J, et al. Novel formulation combining both genistein and a matrix metalloproteinase inhibitor for rosacea treatment. Poster. 59th Annual Meeting of American Academy of Dermatology
- 7 Couderc P. Chrysanthellum americanum, *Phytoter* 1984 ; 10 : 5-7
- 8 Delaveau P. Chrysanthellum. *Actual. Pharm*, May 1991
- 9 Larive G. Chrysanthellum americanum. *Annales Pharmaceutiques Belges*, 1992
- 10 Draelos AD. Cosmetics in acne and rosacea. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2001 ; 20 : 209-214
- 11 Guillot B. Chrysanthellum in vascular ophtalmological manifestations. 1st intern. Congress on ethnopharmacology. Srasbourg . June 1990.
- 12 Merfort I. In vivo skin penetration studies of camomile flavones. *Pharmazie*, 1994 ; 49 : 509-511
- 13 Cros J. Etudes pharmacologiques et toxicologiques de Chrysanthellum, Paul-Sabatier University. Toulouse. On file.
- 14 Larive G. De l'hypolipidémie à la protection vasculaire : apport moderne de Chrysanthellum americanum. *Pl Médec* ; March 1987 : 9-13