

Traitement des lésions pigmentaires et vasculaires cutanées par lasers.

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du Cytolnat® Centella crème en soin post-opératoire à visée cicatrisante

M. BASPEYRAS¹, S. BECHAUX²,
A. BRIANT³, D. EGASSE⁴,
I. EGASSE-BROCA⁴,
C. GROGNARD⁴, T. MICHAUD⁵,
D. THIOLY-BENSOUSSAN⁴.

Les modifications de la couleur de la peau, acquises (que ce soit l'érythrocouperose ou les lentigos), ou provoquées comme les tatouages sont mal vécues malgré leur caractère bénin. Depuis quelques années les traitements par lasers vasculaires, de type KTP ou pulsés à colorant ou par lasers pigmentaires Nd:YAG déclanché sont fréquemment utilisés. Si leur efficacité est certaine, ils provoquent des effets secondaires bien répertoriés, parfois visibles et pouvant nécessiter une éviction sociale de quelques jours.

Dans l'une ou l'autre indication, les suites post-opératoires immédiates sont bien connues et attendues : sensations de cuisson, de tension, érythème, œdème, croûtes, suintement. Elles nécessitent des soins locaux pendant quelques jours, en particulier l'application d'une crème apte à contrôler les symptômes indésirables, pour soulager le patient et faciliter le processus de cicatrisation.

Dans cette étude, l'objectif principal est donc d'évaluer, sur des patients porteurs de lésions pigmentaires ou vasculaires relevant d'un traitement par laser, l'efficacité d'une crème Cytolnat® Centella utilisée en soin post-opératoire pour son effet apaisant et réparateur. L'évaluation de la tolérance clinique et de l'acceptabilité cosmétique constituent les objectifs secondaires.

MATERIEL ET METHODES

L'activité de Cytolnat® Centella crème a été évaluée par neuf investigateurs dermatologues à l'occasion d'une étude clinique multicentrique ouverte de phase IV avec bénéfice

individuel direct dont le protocole a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) du Groupe Hospitalier de Bordeaux. Avant leur inclusion tous les patients ont été informés des caractéristiques de l'étude et ont signé un formulaire de consentement éclairé.

1. – Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude des patients de sexe masculin ou féminin, âgés de 18 à 75 ans, présentant soit une érythrocouperose de stade 1 à 4, soit des lésions pigmentaires (lentigos, tâches café au lait du dos des mains ou de la face, tatouages), et devant être soumis à un traitement par laser vasculaire (KTP ou pulsé à colorant) pour les lésions vasculaires, par laser pigmentaire (Nd:YAG déclanché) pour les lésions pigmentaires.

2. – Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients présentant une dermatose intéressant ou susceptible d'intéresser le territoire à traiter, une maladie grave chronique ou évolutive, une intolérance connue à l'un des composants du produit à l'étude, poursuivant une corticothérapie, un traitement par AINS ou par anti-coagulants, ayant des antécédents connus de cicatrisation chéloïdienne, les femmes enceintes ou qui allaitaient.

3. – Le produit à l'étude : propriétés et mode d'emploi

Cytolnat® Centella crème résulte de l'association d'une émulsion huile dans eau aux propriétés filmogène, émolliente et hydratante, favorisant une cicatrisation sans croûte et d'un extrait de Centella asiatica purifié et titré contenant 60 % d'acide asiatique et madécassique et 40 % d'asiaticoside. Les

constituants de l'extrait de *Centella asiatica* contribuent à la mobilisation des systèmes biologiques anti-oxydants enzymatiques et biochimiques que la peau utilise pour lutter contre le stress oxydatif provoqué par radiation solaire ou ionisante, brûlure ou plaie. Il renforce en outre le processus réparateur de cicatrisation par stimulation de la biosynthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire : collagène et glycosaminoglycane, ainsi que de la néovascularisation.

L'investigateur, à l'issue de la séance laser, procède à une première application en couche épaisse sur le territoire traité. Le patient, le soir de l'intervention et les 7 jours suivants, procède à l'application de la crème en léger massage jusqu'à pénétration complète : 4 à 6 applications les 2 premiers jours, 2 à 4 applications quotidiennes les 5 jours suivants. Tout maquillage est proscrit pendant la durée de l'étude chez les patientes présentant des lésions du visage.

4. – Critères d'évaluation de l'efficacité

L'intensité de la douleur de l'érythème et de l'œdème a été jugée sur une échelle visuelle analogique avec repères intermédiaires (léger, modéré, important) par l'investigateur à l'issue de la séance laser (J0M) et lors de la visite de fin d'étude (J8) par le patient quotidiennement, matin (J1M à J7M) et soir (J0S à J7S), avant les premières et dernières applications.

La présence ou non d'un suintement et de croûtes a été estimée par le patient quotidiennement matin et soir avant les premières et dernières applications, par l'investigateur lors de la visite de fin d'étude.

Le jugement global de l'investigateur et du patient sur l'efficacité a été apprécié à l'issue de l'étude sur une échelle à 4 points : nulle, légère, importante, très importante.

Le nombre d'applications par jour du produit à l'étude a été noté par le patient quotidiennement du jour de la séance laser au dernier jour de traitement.

5. – Critères d'évaluation de la tolérance

La tolérance a été appréciée quotidiennement par le patient sur la survenue d'effets secondaires, notamment de caractère allergique ou irritatif : prurit, eczématisation...

Le jugement global de l'investigateur et du patient sur la tolérance a été apprécié à l'issue de l'étude sur une échelle à 4 points : mauvaise, assez bonne, bonne, très bonne.

6. – Critères d'évaluation de l'acceptabilité

L'acceptabilité cosmétique du produit à l'étude a été appréciée par le patient en fin d'étude, portant sur la facilité d'application et de pénétration, l'effet apaisant, le caractère agréable ou non de la texture et de l'odeur.

7. – Méthodologie statistique

Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par le test "t" de Student avec un seuil de probabilité $p \leq 0,05$; lorsque la taille de l'échantillon était supérieure à 30, la loi normale réduite a été utilisée tant pour les tests uni- que bi-latéraux (epsilon = 1,64 et 1,96 respectivement).

Pour quantifier la cinétique de disparition des signes douleur, érythème, œdème, la comparaison de leur moyenne "m" de la cotation obtenue à chaque échéance a été effectuée :

– d'une part par rapport à la valeur "m₀" obtenue à J0M afin de déterminer l'échéance à partir de laquelle la différence devient significative (TS),

– et d'autre part par rapport à "m₀/2" afin de déterminer l'échéance à partir de laquelle la cotation du signe a diminué de 50 % par rapport à J0M de façon statistiquement significative (T 50 %).

La comparaison des effets des deux types de lasers a été effectuée de même par comparaison des moyennes à chaque échéance pour un signe donné afin de déterminer l'intervalle de temps pendant lequel il existe une différence significative.

L'étude de la corrélation entre la diminution des effets sur l'érythème et l'œdème "y" et le nombre d'applications quotidiennes "x" a été effectuée par régression linéaire (méthode des moindres carrés), la linéarité de la régression de type :

$$y = ax + b$$

a été testée d'une part par un test de "t" de Student portant sur la pente "a" de la droite (significativité par rapport à "0") et d'autre part par détermination du coefficient de corrélation "r".

La détermination de la dose efficace 50 (DE50), dose permettant une diminution de 50 % du signe "y₀" mesuré à J0M, a été calculée à partir des équations des droites de régression obtenues pour une valeur de "y" égale à "y₀/2".

Pour les paramètres suintements, croûtes, effets indésirables, un pourcentage a été calculé par rapport à la population considérée.

RESULTATS

1. – La population étudiée

70 patients ont été inclus dans l'étude, 12 de sexe masculin, 58 de sexe féminin. L'âge moyen était de 49,8 ans. 41 (58,6 %) présentaient une érythrocouperose (indice de sévérité moyen : 2,9) relevant du laser vasculaire ; 29 (41,4 %) présentaient des lésions pigmentaires, dont 4 tatouages, relevant du laser pigmentaire (tableau I).

2. – Evaluation de l'efficacité

>>> **La douleur**, initialement peu importante : 3,6 sur une échelle de 10, mais significativement plus marquée après laser pigmentaire, diminue rapidement (différence significative par rapport à JOM dès la 12^e heure) avec une baisse d'au moins 50 % en 24 heures et une disparition totale en fin d'étude (fig. 1). Cette évolution est identique qu'il s'agisse de laser vasculaire ou pigmentaire.

>>> **L'érythème**, initialement modéré : 5,3 sur une échelle de 10, diminue assez rapidement, la différence étant significative par rapport à JOM dès la 24^e heure. La baisse est de 50 % à J3S et une quasi-disparition est obtenue en fin d'étude. L'érythème résultant de l'intervention par les deux types de lasers est statistiquement comparable mais sa régression est plus lente dans le cas du laser vasculaire, la différence demeurant significative de J1M à J2M, soit 24 heures (fig. 2).

>>> **L'œdème**, initialement peu important : 3,3 sur une échelle de 10, diminue rapidement en 48 heures (échecance à laquelle la différence est significativement inférieure par rapport à JOM) avec une baisse de 50 % à J3S et une disparition quasi totale en fin d'étude. L'œdème initial (JOM) résultant du traitement par laser pigmentaire est maximum et statistiquement plus important (cotation 3,8) que celui généré par

	Nombre de patients	Femmes	Hommes	Age moyen
Total	70	58 soit 82,9 %	12 soit 17,1 %	49,8 (2,7)
Laser pigmentaire	29 soit 41,4 %	24	5	51,1 (2,8)
Laser vasculaire	41 soit 58,6 %	34	7	48,9 (2,6)

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée.

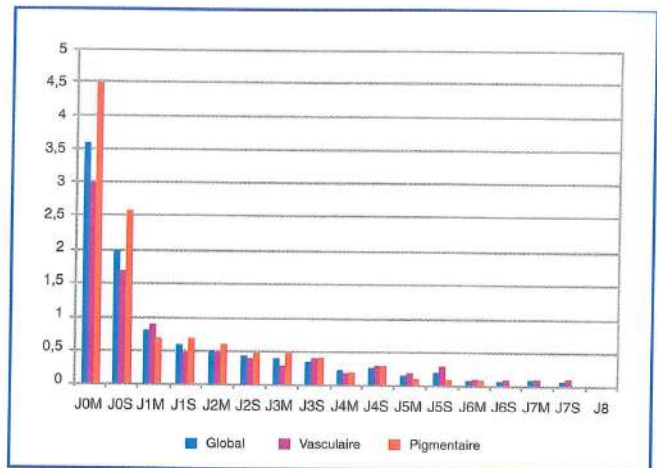


Fig. 1 : Evolution de la douleur. JOM : fin de la séance laser ; J8 : fin de l'étude ; J1M à J7M : évaluation de J1 à J7 le matin ; J1S à J7S : évaluation de J1 à J7 le soir (échelle de 0 à 10).

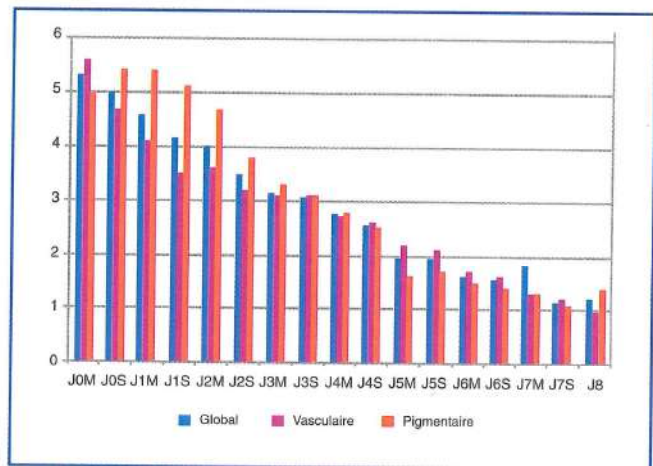


Fig. 2 : Evolution de l'érythème (échelle de 0 à 10).

laser vasculaire (2,9) dont cependant l'acmé (4,1), comparable en intensité à celle obtenue avec le laser pigmentaire n'est atteinte que 24 heures plus tard, ce qui peut expliquer que sa régression soit sensiblement plus lente (la différence par rapport au laser pigmentaire demeure significative de J1M à J5M, soit pendant 4 jours) (fig. 3).

>>> **Les suintements et croûtes** ont été prioritairement mis en évidence après laser pigmentaire, le taux de suintement atteignant 7,1 % après 24 heures pour atteindre 3,6 % au 7^e jour, le taux de croûtes atteignant 60,7 % au 5^e jour pour régresser à 34,5 % lors de l'évaluation finale faite à J8 par l'expérimentateur. Après laser vasculaire, le taux de suintement est maximal après 24 heures à 7,5 % pour devenir nul au 4^e jour, le taux de croûtes maximal à 20 % au 3^e jour atteignant 8 % en fin d'étude (fig. 4 et 5).

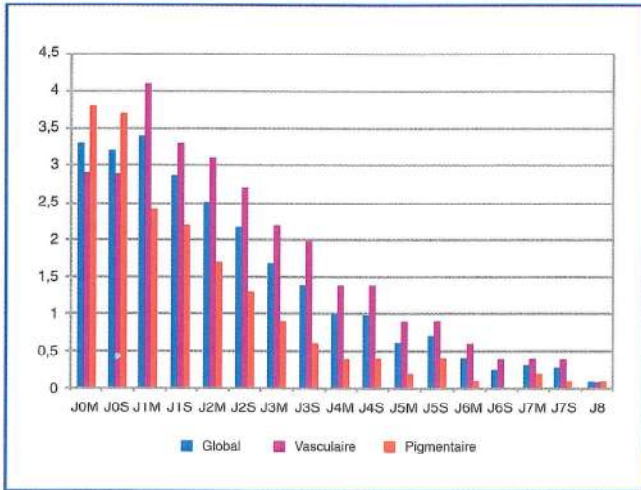


Fig. 3: Evolution de l'œdème (échelle de 0 à 10).

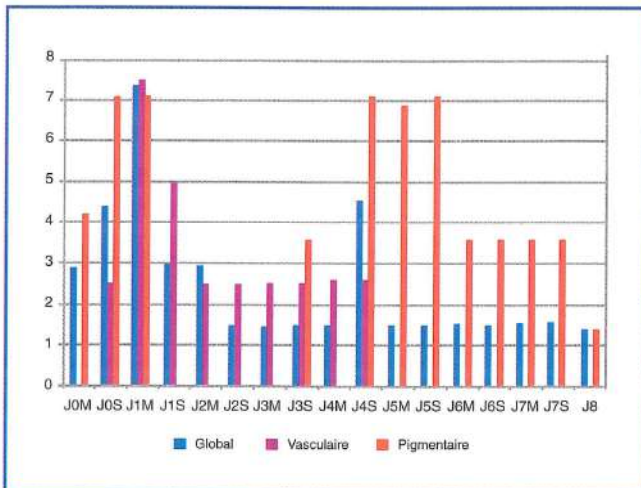


Fig. 4: Pourcentage des suintements.

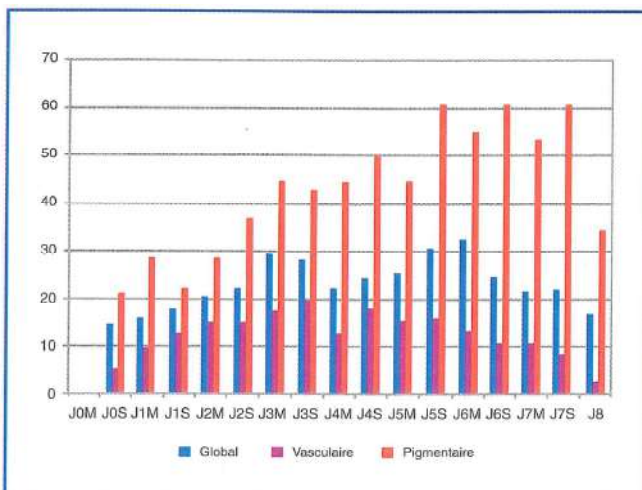


Fig. 5: Pourcentage des croûtes.

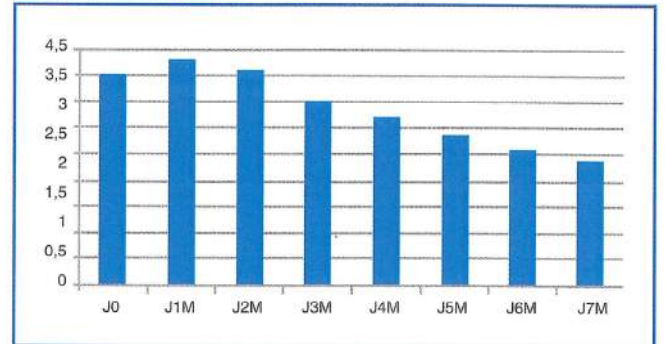


Fig. 6: Nombre d'applications par jour.

>>> **Le jugement global** sur l'efficacité, qu'il soit porté par l'investigateur ou le patient, est comparable qualifiant celle-ci de satisfaisante à très satisfaisante: indice moyen = 3,7 et 3,6, la satisfaction maximale étant de 4.

>>> **Le nombre d'applications** quotidiennes du produit à l'étude diminue de façon concomitante à la diminution de l'érythème et de l'œdème (fig. 6).

Il est donc apparu opportun d'étudier l'éventuelle corrélation entre chacun de ces deux paramètres et le nombre d'applications quotidiennes, afin d'établir l'existence d'une relation entre la dose et l'effet (la rapidité de la diminution de la douleur ne permet pas cette étude) (tableau II et fig. 7). L'étude de la régression linéaire tant pour l'érythème que l'œdème montre que la linéarité de la réponse clinique (y) en fonction du nombre d'applications quotidiennes (x) est acceptée avec une excellente probabilité (p), le calcul de dose efficace 50 (DE 50, dose qui réduit de 50 % l'intensité initiale de l'érythème et de l'œdème) conduit tant pour l'érythème que pour

Effet	Equation corrélation $y = ax + b$	r	P	DE 50
Œdème (Global)	$y = 1,7 x - 4,1$	0,967	9 E-05	3,35
Œdème (Laser vasculaire)	$y = 1,84 x - 4,25$	0,983	1,20 E-05	3,1
Œdème (Laser pigmentaire)	$y = 1,51 x - 3,91$	0,832	0,01	3,8
Erythème (Global)	$y = 1,87 x - 3,26$	0,968	0,003	3,07
Erythème (Laser vasculaire)	$y = 2,05 x - 4,23$	0,944	0,0004	3,22
Erythème (Laser pigmentaire)	$y = 2,37 x - 4,74$	0,976	3,3 E-05	3,14

Tableau II: Relation entre les doses de la crème Cytolna® Centella, l'œdème et l'érythème.

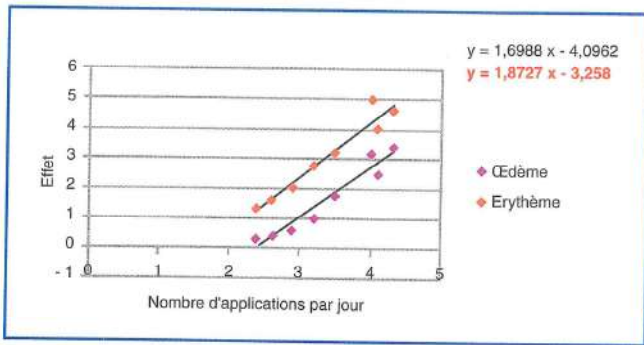


Fig. 7: Relation dose-effet.

	Facilité application	Facilité pénétration	Effet apaisant	Texture	Odeur
Evaluation expérimentateur à J8	1	0,9	0,9	1	0,9
Auto-évaluation patient J7S	1	0,9	0,9	1	0,9

Tableau III: Acceptabilité des patients.

l'œdème à des valeurs comprises entre 3 et 4 applications par jour. La même étude réalisée pour chacun des deux types de lasers ne conduit pas à des résultats cliniquement différents malgré les différences observées.

3. – Evaluation de la tolérance

Il n'y a eu aucune sortie d'étude imputable à un problème de tolérance. Le seul effet indésirable a été constaté chez une patiente atopique ayant présenté 3 jours durant un léger prurit après les applications. Le jugement global sur la tolérance, qu'il soit porté par l'investigateur ou le patient, est comparable, la qualifiant de bonne à très bonne : indice moyen = 3,8 et 3,7 respectivement, la satisfaction maximale étant de 4.

4. – Evaluation de l'acceptabilité

100 % des patients ont été satisfaits ou très satisfaits par la facilité d'application et la texture de la crème. 90 % des patients ont trouvé la pénétration rapide et facile, ont ressenti une sensation de bien-être après l'application et ont trouvé l'odeur agréable (tableau III).

DISCUSSION

L'objectif de l'étude était d'évaluer en ouvert l'efficacité de Cytolnat® Centella crème, utilisée en application locale pen-

Douleur		Erythème		Œdème	
T S vs J0	T 50 %	T S vs J0	T 50 %	T S vs J0	T 50 %
JOS	J1M	J1M	J3S	J2M	J3M
12 h	24 h	24 h	3,5 J	48 h	72 h

T S vs J0 = temps pour obtenir une différence significative (p = 0,05) par rapport à T0.
T 50 % = temps pour obtenir une réduction de 50 % de l'effet par rapport à T0.

Tableau IV: Cinétique des signes d'inflammation.

dant 7 jours dans les suites post-opératoires immédiates chez des patients porteurs de lésions pigmentaires ou vasculaires relevant d'un traitement par laser.

L'analyse des résultats enregistrés quotidiennement par l'auto-évaluation montre la rapidité de la disparition de la douleur qui diminue de 50 % en 24 heures. Globalement, la réduction de l'érythème et de l'œdème est rapide, significative respectivement après 24 et 48 heures de traitement et inférieure de 50 % par rapport à sa valeur initiale en 3,5 et 3 jours respectivement (tableau IV).

La cicatrisation sensiblement plus lente observée lors des traitements au laser pigmentaire (1/3 de croûtes à J8) comparativement à celle obtenue au laser vasculaire (8 % de croûtes à J8) est attendue et à mettre en rapport avec le mécanisme d'action du laser et la différence de cible tissulaire traitée.

La relation à la dose est manifeste avec une dose efficace 50 se situant entre 3 et 4 applications par jour. Le jugement global moyen porté par l'investigateur et le patient sur l'efficacité est qualifié de satisfaisant-très satisfaisant.

CONCLUSION

Ainsi, l'emploi d'une crème Cytolnat® Centella permet une meilleure prise en charge post-interventionnelle, que ce soit par laser vasculaire ou laser pigmentaire.

L'application répétée de la crème a permis de réduire les effets secondaires et le temps de cicatrisation. La galénique de cette crème et sa parfaite tolérance permettent cet usage répété, et le rendent peu contraignant. ■

¹ BORDEAUX, ² ANNECY, ³ TOULOUSE, ⁴ PARIS, ⁵ MULHOUSE.