

2 mil. 2852.8

Université de Montréal

**ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT À LA VITAMINE A
TOPIQUE 0,1 % À L'AIDE DE L'EXAMEN CLINIQUE, COLORIMÉTRIQUE,
DOPPLER ET ULTRASONOGRAPHIQUE
AU NIVEAU DES VERGETURES ABDOMINALES**

par

Zhora El Wady

Département de médecine

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales

Décembre 2000

© El Wady, 2000



Université de Montréal

ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT À LA VITAMINE A
FONDÉ SUR LE NIVEAU DE LA VITAMINE A DANS LE SÉRUM, COLIMÉTRIQUE
HOMPLER ET EN TRAVERSANT LA PEAU
AU NIVEAU DES VITAMINES A, B, C, D, E, K

W

H

U58

2001

N. 051



IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT À LA VITAMINE A
TOPIQUE 0,1 % À L'AIDE DE L'EXAMEN DE L'EXAMEN CLINIQUE,
COLORIMÉTRIQUE, DOPPLER ET ULTRASONOGRAPHIQUE
AU NIVEAU DES VERGETURES ABDOMINALES**

présenté par :

Zhora El Wady

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

D^r Omar Serri, président-rapporteur

D^r Benoît Côté, membre du jury

D^r Jacqueline Tousignant, codirecteur

D^r Luc Vachon, directeur

Mémoire accepté le :

SOMMAIRE

Les *Striae distensae* sont des cicatrices linéaires se formant dans les zones de dommages dermiques. Elles se caractérisent histologiquement par un amincissement de l'épiderme, dont les faisceaux de collagène sous-jacents sont arrangés d'une façon linéaire par rapport à la surface. En microscopie électronique, il y a une grande abondance de fibres élastiques fines, ondulées et embranchées.

De par leur évolution et leur aspect clinique et histologique, les vergetures suivent le même processus que la cicatrisation cutanée et peuvent donc répondre aux mêmes produits thérapeutiques.

La littérature actuelle suggère l'efficacité de la trétinoïne à 0,1 % topique dans le traitement de l'atrophie cutanée et dans les cicatrices anciennes et atrophiques de l'acné. On reconnaît aussi la capacité de la phonophorèse pour administrer de façon plus efficace les médicaments. Cette méthode utilise les ultrasons qui ont pour effet de modifier la perméabilité membranaire et ainsi augmenter l'absorption du médicament. Ils agissent également sur les fibroblastes et le collagène. Lorsqu'ils sont utilisés à une fréquence de 3 MHz, les ultrasons pénètrent uniquement à 1 ou à 2 centimètres et, donc, agissent en surface. Avec cette fréquence et à une intensité moyenne de 1 W/cm² en mode pulsé pendant 10 minutes, aucun effet secondaire n'a été rapporté par les utilisateurs.

Ce projet d'étude avait pour but d'évaluer, par des méthodes objectives et biophysiques, des vergetures cutanées et, à l'aide de ces mêmes méthodes, évaluer le traitement des vergetures par de la trétinoïne administrée par phonophorèse. Il s'agissait d'une étude pilote car, à notre connaissance, ce traitement par phonophorèse n'a jamais été utilisé dans cette indication.

Dans un premier temps, la microcirculation cutanée a été mesurée à l'aide du laser Doppler, alors que l'épaisseur et l'échogénicité ont été évaluées par ultrasonographie cutanée à 20 MHz, au niveau de vergetures cutanées chez 49 patients présentant des vergetures situées sur l'abdomen. Ces valeurs ont été comparées à la peau adjacente.

Dans un deuxième temps, les effets d'un traitement des vergetures par trétinoïne à une concentration de 0,1 % administrée par phonophorèse, ont été comparés aux effets d'une application topique de la même crème, dans une étude randomisée à double-insu, avec groupes parallèles. Le traitement a été appliqué au niveau des vergetures de la région abdominale de 20 patientes deux fois par semaine, à l'aide d'un appareil à ultrasons. Deux séries de traitements de 12 séances chacune ont été administrées. Ces résultats ont été évalués avant le traitement, après chaque série de 12 séances et à la fin du traitement, par un examen clinique et des examens biophysiques par laser Doppler et ultrasonographie, au niveau des vergetures abdominales. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe de 20 patientes ayant reçu de la trétinoïne par application topique avec séances simulées d'ultrason (« *sham ultrason* »). Pour respecter le caractère double-insu, les évaluations cliniques et biophysiques ont été faites par un examinateur qui ne connaissait pas la randomisation des deux groupes.

Les résultats obtenus dans la première partie de cette étude ont montré une augmentation de la microcirculation basale des vergetures par rapport à la peau normale. Par contre, les résultats obtenus au moyen de l'ultrasonographie cutanée n'ont pas permis de détecter une différence statistiquement significative en termes d'épaisseur, corroborant, tel que décrit dans la littérature, l'absence de corrélation entre l'histologie et l'échographie.

Les effets secondaires de la trétinoïne à 0,1 % topique rapportés ont été mineurs et comprenaient l'érythème, la sécheresse, la desquamation et le prurit, lesquels ont cessé avec l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires ont été constatés essentiellement avec la trétinoïne topique, ce qui a été la cause principale de l'abandon du protocole au sein de ce groupe de patientes, alors que la trétinoïne appliquée par phonophorèse a été très bien tolérée et la conformité au protocole thérapeutique meilleure.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté en ce qui a trait à la phonophorèse, l'ultrasonographie ou le laser Doppler.

TABLE DE MATIÈRES (SUIVE)

	Page
CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	27
3.1 ÉTUDE DE L'INTÉRÊT DE MÉTHODES OBJECTIVES QUANTITATIVES ET NON-INVASIVES DANS L'ÉVALUATION DES VERGETURES CUTANÉES	28
3.2 ÉVALUATION D'UN TRAITEMENT DES VERGETURES PAR VITAMINE A ACIDE 0,1 % ADMINISTRÉE PAR PHONOPHORÈSE ET APPLICATION TOPIQUE	29
CHAPITRE 4 : MATÉRIEL ET MÉTHODES	31
4.1 CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	32
4.1.1 Critères d'inclusion	32
4.1.2 Critères d'exclusion	32
4.2 PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES	33
4.2.1 Protocole expérimental	33
4.2.1.1 Randomisation.....	33
4.2.1.2 Bris de code.....	34
4.2.1.3 Procédures de l'étude	34
CHAPITRE 5 : MÉTHODES STATISTIQUES.....	37
CHAPITRE 6 : RÉSULTATS.....	40
6.1 ÉVALUATIONS DES VERGETURES.....	41
6.1.1 Données cliniques	41
6.1.2 Évaluations biophysiques.....	43
6.1.2.1 Laser Doppler	43
6.1.2.2 Ultrasonographie	45
6.2 ÉVALUATION D'UN TRAITEMENT À LA CRÈME RÉTINOÏNE 0,1 % PAR PHONOPHORÈSE ET APPLICATION TOPIQUE	47
6.2.1 Données démographiques	47
6.2.2 Données cliniques	49
6.2.2.1 Autoévaluation clinique par les patientes.....	49
6.2.2.2 Évaluation par l'investigateur (un dermatologue).....	50

TABLE DE MATIÈRES (SUITE)

	Page
6.2.3 Évaluations biophysiques.....	51
6.2.4 Tolérance.....	51
6.2.4.1 Effets secondaires.....	51
CHAPITRE 7 : DISCUSSION.....	55
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXES	72
ANNEXE I: Tableau récapitulatif des résultats du laser Doppler pour l'évaluation pré-traitement.	73
ANNEXE II: Protocole clinique.....	74
ANNEXE III: Formulaire de consentement éclairé	92

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau I. Gènes dont l'expression est influencée par l'acide rétinoïque (d'après Chytil, 1986)	15
Tableau II. Avantages et inconvénients de l'ionophorèse et de la phonophorèse	26
Tableau III. Causes des vergetures.....	41
Tableau IV. Caractéristiques cliniques des vergetures.....	41
Tableau V. Évaluation par laser Doppler du flux sanguin basal au niveau de la peau normale et des vergetures.....	44
Tableau VI. Résultats de l'ultrasonographie	47
Tableau VII. Comparaison des données démographiques des deux groupes.....	48
Tableau VIII. Causes des vergetures.....	48
Tableau IX. Autoévaluation à la mi- et fin de traitement.....	50

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Aspect ultrasonographique d'une vergeture cutanée (au niveau de la cuisse).....	22
Figure 2 : Corrélation entre l'âge des vergetures et le degré clinique de l'érythème.....	42
Figure 3 : Flux sanguin basal (ml/100g de tissu/min) mesuré par laser Doppler	44
Figure 4 : Épaisseur (mm) de la peau et des vergetures mesurées par ultrasonographie.....	45
Figure 5: Échogénicité de la peau et des vergetures (A.U.) mesurée par ultrasonographie.....	46
Figure 6 : Causes de l'arrêt du protocole dans les deux groupes.....	52
Figure 7 : Survenue de l'érythème dans le groupe traité par phonophorèse et le groupe traité par application topique.....	54
Figure 8 : Fréquence de la survenue de brûlures dans le groupe traité par phonophorèse et le groupe traité par application topique	54

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

A.U.	:	<i>Arbitrary Unit</i>
AMPC	:	monophosphate d'adénosine cyclique
ARN	:	acide ribonucléïque
cADN	:	acide désoxyribonucléïque complémentaire
CHUM	:	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
cm	:	centimètre
CRABP	:	<i>Cellular Acid-Binding Protein</i>
CRABP	:	<i>Cellular Retinoic Acid-Binding Protein</i>
CRBP	:	<i>Cellular Retinol-Binding Protein</i>
CRBP	:	<i>Cellular Retinol-Binding Protein</i>
EGF	:	<i>Epidermal growth factor</i>
g	:	gramme
kDA	:	kilodalton
mA	:	milliampère
MHz	:	megaHertz
mm	:	millimètre
mW	:	milliWatt
nM	:	nanomètre
RAR	:	<i>Retinoic Acid Receptor</i>
RBP	:	<i>Retinol Building Protein</i>
VIH	:	Virus d'Immunodéficience Humaine
W	:	Watt

REMERCIEMENTS

J'exprime toute ma gratitude et mes remerciements au D^r Luc Vachon pour son aide et son soutien tout au long du déroulement de ce travail. J'ai pu apprécier tout particulièrement ses grandes qualités humaines, son sens de la rigueur scientifique, et sa disponibilité malgré ses nombreuses préoccupations.

Je remercie également le D^r Jacqueline Tousignant et le D^r Michel Lassonde pour leur accueil si bienveillant dans leur unité de recherche, de même que pour leur soutien dans les moments les plus difficiles. Je les remercie d'avoir mis à ma disposition tous les moyens possibles pour la réalisation et le parachèvement de ce projet de recherche. Je transmets mes amitiés à toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de ces années, soit Gilberte, Audrey, Véronique et Caroline.

Je remercie le D^r Thierry Abribat et son équipe (D^r O. Timar et M. Gilles Viaux) pour leur soutien technique.

Je tiens à remercier l'équipe du département de physiothérapie, et tout particulièrement Mme Boisvert, pour leur participation au cours de ce projet de recherche.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et leur contribution pour la réalisation de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Les vergetures cutanées sont une pathologie bénigne mais très fréquente, survenant le plus souvent au moment de l'adolescence ou à l'occasion d'une grossesse. De ce fait, cette pathologie atteint essentiellement une catégorie de femmes jeunes et cause alors un préjudice esthétique dont l'impact psychologique peut être important.

L'étiologie et la physiopathologie des vergetures restent très controversées. À cause de leur évolution clinique et des lésions histologiques à prédominance dermique, les vergetures ont été assimilées à des cicatrices cutanées.

Plusieurs traitements ont été utilisés, soit médicaux, par l'application de vitamine A acide ou trétinoïne, soit chirurgicaux, par l'utilisation du laser, mais les résultats sont très variables.

Ainsi, la trétinoïne, reconnue pour son action réparatrice des structures du derme, s'est révélée efficace dans le traitement des vergetures récentes et aussi dans le traitement des lésions cicatricielles de l'acné du visage. Cependant, dans ce dernier cas, la pénétration de la trétinoïne a été optimisée grâce à l'utilisation de l'ionophorèse.

La phonophorèse est un autre procédé physique qui permet d'augmenter la pénétration de substances à travers la peau grâce à l'utilisation d'ultrasons.

Cette étude, réalisée dans le cadre d'un projet de maîtrise, se proposait d'évaluer l'apport d'explorations biophysiques cutanées par laser Doppler et ultrasonographie dans l'évaluation des vergetures et d'évaluer, à l'aide de ces paramètres biophysiques objectifs et non-invasifs, les effets d'un traitement par trétinoïne administrée par phonophorèse sur ces paramètres.

CHAPITRE 2 :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 LES VERGETURES CUTANÉES OU *STRIAE DISTENSAE*

Les vergetures cutanées, ou *Striae cutis distensae*, sont des lésions fréquentes et, bien que bénignes, causent un souci cosmétique important. L'étiologie et la physiopathologie en sont mal connues et controversées.

La première description des vergetures remonte à 1889, où Troisier les décrivait comme étant un étirement des fibres élastiques et des fibrilles de la peau.

2.1.1 Épidémiologie et distribution

Classiquement décrites chez les femmes enceintes (Elson, 1990), les vergetures ont également été observées chez les obèses (Sisson, 1954; Arem, 1980; Tsuji, 1988) et les athlètes faisant de la musculation (Arem, 1980; Shelly, 1964). Elles ont également été décrites lors de certaines maladies infectieuses chroniques, telles que la tuberculose, le rhumatisme articulaire aigu (Arem, 1980; Ebert, 1933), la maladie de Cushing et lors de corticothérapie prolongée topique ou systémique (Tsuji, 1988; Sisson, 1954; Epstein, 1963; Chernosky, 1964; Adam, 1965; Calcan, 1976).

Les vergetures ont aussi été observées en dehors de toute pathologie et dans des conditions physiologiques comme la puberté et l'adolescence (Sisson, 1954; Sheu, 1991).

Les vergetures sont retrouvées principalement sur l'abdomen, les cuisses, les seins, les fesses, le dos et la région inguinale (Sisson, 1954; Elson, 1990; Pinkus, 1966; Adam, 1965; Elton, 1966). Elles suivent habituellement les lignes de pli et se distribuent transversalement en suivant la direction de la force de tension principale.

L'incidence des vergetures est très diversement appréciée selon les auteurs, variant de 5 à 35 % (Elton, 1966; Carr, 1969). Elles s'observent chez les deux sexes mais seraient, selon Sisson (1954), deux fois et demie plus fréquentes chez les filles. Chez les garçons, Elton (1966) a estimé la fréquence des vergetures à 11 % sur un échantillon de 3 278 sujets. Pour

Sisson, (1954) les vergetures seraient présentes chez 23 % des garçons, mais la population qu'il a étudiée était trop faible en nombre pour retenir cette estimation comme représentative.

Les vergetures évoluent dans le temps. Les lésions jeunes sont planes, légèrement violacées ou rosées et parfois prurigineuses. Avec le temps, elles s'élargissent, s'agrandissent et prennent une teinte plus vive. En fin d'évolution, la couleur s'atténue et blanchit et la peau peut être légèrement déprimée (Sisson, 1954; Arem, 1980; Epstein, 1963).

2.1.2 Physiopathologie et histopathologie

L'étiologie précise des vergetures demeure très discutée. Plusieurs hypothèses ont été émises et quatre mécanismes causaux ont été retenus (Arem, 1980; Sheu, 1991; Tsuji, 1988; Oppenheim, 1947; Ebert, 1933; Rosenthal, 1937), soit 1) un étirement (stress) de la peau, 2) un déséquilibre endocrinien, 3) une insuffisance du développement des phanères incluant les propriétés des fibres élastiques, et 4) des causes toxiques.

2.1.2.1 Étirement de la peau

L'étirement de la peau pourrait être évident ou alors subtil et non décelable, selon Shuster (1985).

La réponse de la peau à cet étirement serait des trois ordres suivants :

- a) L'élongation réversible (élasticité).
- b) Le défaut d'élongation avec déchirure (rigidité).
- c) La combinaison des cas précédents avec une réponse élastique limitée suite à un étirement et une rigidité restreinte qui conduisent aux vergetures (Arem, 1980; Shelly, 1964; Elson, 1990; Oppenheim, 1947).

La déposition excessive de tissu adipeux ou musculaire dans certaines parties du corps survenue de façon subite, et/ou encore une tension trop élevée de la peau suite à un exercice physique intense ou lors de la grossesse, pourraient être impliquées.

2.1.2.2 Déséquilibre endocrinien

Les vergetures pourraient être étroitement liées à une activité stéroïdienne accrue (Sisson, 1954; Epstein, 1963; Pinkus, 1966; Adam, 1965; Carr, 1969). Certaines études tendent en effet à démontrer que les corticoïdes jouent un rôle important dans la formation des vergetures. Certains auteurs ont noté une augmentation de la concentration plasmatique des hormones stéroïdiennes et de leurs métabolites chez les patients porteurs de vergetures (Simpson, 1950; Shirai, 1966; Poidevin, 1959; Simkin, 1962), et l'effet catabolique des stéroïdes sur les fibroblastes et le collagène pourrait être en cause. Il a aussi été démontré que les glucocorticoïdes amènent une diminution de la synthèse de collagène par les fibroblastes au sein du tissu conjonctif.

Il est alors raisonnable de croire que les stéroïdes peuvent affecter la structure fondamentale du derme, et donc des fibres élastiques et des fibres de collagène, et que certains autres facteurs (mécaniques, toxiques, stress) associés à une faiblesse naturelle des structures dermiques, puissent alors prédisposer à la formation des vergetures. Plus récemment, deux cas de *striae* survenus ont été rapportés après traitement avec des inhibiteurs de protéases chez des sujets séro-positifs au VIH (Darvay, 1999).

2.1.2.3 Insuffisance du développement des phanères incluant les propriétés des fibres élastiques

En ce qui a trait à l'aspect histologique des vergetures, il n'existe pas de consensus, la structure même qui serait atteinte ou altérée ne faisant pas encore l'unanimité à savoir s'il s'agit du collagène, des fibres élastiques ou de la substance fondamentale. Certains auteurs observent une dégradation des faisceaux de collagène dans les coupes histologiques des vergetures

(Zheng, 1985; Pierragi, 1982; Hunter, 1976; Breathnach, 1976). D'autres décrivent des changements dégénératifs du réseau de fibres élastiques (Epstein, 1963; Tsuji, 1988; Chernosky, 1964; Sheu, 1991; Shelley, 1964; Ebert 1933), alors que pour Pinkus (1966), le défaut de base serait une altération de la substance fondamentale. Pour l'équipe de Shuster (1985), la quantité ainsi que la qualité du tissu collagène sont directement en rapport avec les changements histologiques des vergetures lors d'un étirement et des changements du tissu élastique ne sont pas observés. Zheng (1985), Pinkus (1966), Arem (1980), Bhangoo (1976), Hunter (1976), Burg (1976) n'ont pas non plus observé de changement dans la structure des fibres élastiques, sinon qu'elles sont plus denses, et notent plutôt un arrangement dense de nombreux faisceaux de collagène disposés d'une manière linéaire par rapport à la surface de la peau, évoquant l'aspect d'une cicatrice.

Arem (1980) a mesuré l'activité du métabolisme du collagène en termes de sa synthèse et sa maturation par les méthodes d'analyse biochimique suivantes : a) le collagène total, déterminé par la mesure colorimétrique de Stegemann pour l'hydroxyproline, b) le taux de synthèse du collagène, déterminé par la méthode de Uitto, et c) l'activité de l'enzyme « *lysyl oxydase* », mesurée par la méthode de Pinel et Martin. Une activité métabolique intense a ainsi été notée, avec un renouvellement rapide du collagène, caractéristique des cicatrices. Par contre, d'autres auteurs ont observé une dégénérescence des fibres élastiques au cœur des vergetures. Ainsi, Chernosky (1964) décrit une absence totale de fibres élastiques au centre des vergetures et des amas de fibres bouclées et recourbées en périphérie, alors que Montgomery (1996) décrit une fragmentation des fibres élastiques et un aspect courbe et replié des fibres dû à leur rupture.

Ces divergences d'observations des auteurs pourraient être reliées à certains biais méthodologiques. Ainsi, l'âge des vergetures pourrait être à la base de ces différences. Tout comme les vergetures changent d'aspect clinique avec le temps, les éléments structuraux pourraient également évoluer et se modifier à l'intérieur des vergetures. Des études plus récentes ont analysé des vergetures d'âges variés, dont, surtout, de jeunes lésions. Tsuji (1988) a étudié des vergetures d'âge variable allant de 2 mois à 15 ans. Il a alors noté une différence d'organisation et de densité au niveau des fibres élastiques, où il a observé de délicates fibres élastiques prédominant à travers le derme des jeunes lésions, ces fibres devenant plus épaisses

et tortueuses en périphérie, alors que les vieilles vergetures étaient caractérisées par des fibres élastiques denses et épaisses au centre des lésions, mais normales en périphérie. L'auteur n'a pas évalué, par contre, les changements possibles des fibres de collagène.

2.1.2.4 Causes toxiques

Sheu (1991) a analysé de très jeunes lésions allant de 2 jours à 4 mois. Dans les vergetures jeunes, il a observé une absence de fibres élastiques non seulement au centre de la lésion, mais également jusqu'à 5 mm dans la peau saine adjacente à la vergeture. De plus, les fibres élastiques situées dans un périmètre de 0,5 à 3 cm de la lésion étaient désorganisées, fragmentées et irrégulières, alors que les fibres de collagène étaient normales. La coloration de Giemsa montrait également une dégranulation des mastocytes dans la zone péri-lésionnelle (de 0,5 à 3 cm). Aussi, plus il se rapprochait de la lésion et plus il dénombrait de macrophages activés près des mastocytes dégranulés et des fibres élastiques. Au centre de la lésion, en plus de l'élastolyse, Sheu (1991) a également noté une dégradation du collagène et un infiltrat dermique fait de cellules mononuclées (histiocytes et lymphocytes) et de mastocytes, de même qu'une activation des macrophages ; ainsi, plus on se situe à proximité des berges de la lésion, plus les macrophages augmentent en nombre, leurs noyaux devenant lobulaires et gros, et les lysosomes ainsi que les vacuoles cytoplasmiques devenant nombreux.

Ces macrophages activés sont essentiellement retrouvés en contact des mastocytes dégranulés et des fibres élastiques qui ont une structure irrégulière et fragmentée. Quant aux vergetures un peu plus vieilles, Sheu (1991) note une formation accrue d'élastine accompagnée de fibroblastes activés.

Ces nouvelles données corroborent certaines études antérieures où ont été observées une élastolyse et une fragmentation des fibres de collagène, un réseau de fibres élastiques plus denses. Cependant, la plupart des études ayant analysé des vergetures âgées ont observé à leur niveau un arrangement de faisceaux de collagène évoquant des cicatrices. Sheu (1991) a également démontré que la peau d'apparence normale, située près de la vergeture dans son axe longitudinal, présentait des anomalies structurales et a alors proposé une séquence de

changements histopathologiques. Selon cet auteur, la dégranulation des mastocytes avec relargage des protéases et des facteurs chimiotactiques surviendrait dans un premier temps, provoquant ainsi une élastolyse et une activation des macrophages situés près des fibres élastiques, suite à quoi les fibres de collagène s'altèreraient et les fibroblastes deviendraient activés. De fait, Zheng, en 1985, avait émis l'hypothèse d'une étape plus précoce où une réaction inflammatoire causerait la destruction des fibres élastiques, laquelle serait suivie par un processus de régénération des fibres élastiques et de collagène. Ces fibres s'orienteraient dans la direction des forces de tension de la lésion.

Ces phénomènes lésionnels observés dans les différentes étapes de la formation des vergetures ressemblent à ceux rencontrés dans le processus de la cicatrisation, faisant ainsi assimiler les vergetures à des cicatrices cutanées.

2.1.3 Traitements des vergetures

Les vergetures sont des lésions bénignes et sans retentissement fonctionnel ou vital. Cependant, du fait de leur survenue chez des personnes jeunes, elles causent un préjudice esthétique important qui entraîne, dans beaucoup de cas, un souci psychologique non négligeable. Elles constituent un motif fréquent de consultation en dermatologie et la demande thérapeutique demeure très forte.

En l'absence d'un consensus autour de la physiopathologie des vergetures, il n'y a aucun traitement spécifique et satisfaisant pour l'instant. Les vergetures donnent lieu à plusieurs promesses thérapeutiques, mais pour la plupart non documentées médicalement. Les seuls traitements ayant fait l'objet d'études sérieuses sur le plan expérimental et scientifique sont essentiellement la vitamine A acide et, plus récemment, le laser chirurgical.

2.1.3.1 La vitamine A acide

2.1.3.1.1 Mode et site d'action de la vitamine A acide

La vitamine A acide, ou trétinoïne, principal métabolite cutané de la vitamine A, aura bientôt franchi le cap de ses 20 ans d'utilisation dans l'acné vulgaire. Sa première indication fut et demeure le traitement de cette affection. Diverses maladies de la kératinisation ont ensuite été traitées par cette substance. Elle suscite, de par le polymorphisme de ses activités biologiques et de par son rôle majeur dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, un intérêt considérable.

a) Métabolisme dans l'organisme après administration par voie extra-cutanée

L'apport alimentaire normal en vitamine A semble très peu important, en ce que l'acide rétinoïque est synthétisé essentiellement à partir du rétinol ou de ses précurseurs apportés par les aliments. L'administration de vitamine A acide chez l'animal carencé en « *alltrans-rétinol* » ne corrige pas tous les signes de la carence vitaminique A (en particulier oculaires). Le métabolisme de la vitamine A acide est différent de celui du rétinol, dont elle est néanmoins un des métabolites physiologiques produit en assez faible quantité. Le lieu exact de sa synthèse est mal connu. Contrairement à la vitamine A, l'acide rétinoïque n'est pas emmagasiné au niveau du foie et sa demi-vie après administration orale est brève. Il est transporté dans le sang par l'albumine, et non par la protéine porteuse du rétinol (« *Retinol Binding Protein* » - RBP). Ses taux sanguins sont très faibles, soit 1 000 fois moins élevés que ceux du rétinol. Le reste du métabolisme de la vitamine A acide n'est pas complètement connu, mais il semble cependant qu'aucun de ses métabolites ne soit aussi actif que la vitamine même. La vitamine A semble donc être la forme active intervenant dans les effets biologiques des rétinoïdes. Suite à son catabolisme, lequel demeure également mal connu, elle est éliminée dans la bile sous forme de dérivés conjugués avec l'acide glycuronique, de même que dans les urines (Chytil, 1986, 1985, 1983; De Luca, 1985; Ott, 1979; Vahlquist, 1985).

b) Devenir après application topique

Après son application locale, moins de 20 % de la dose de vitamine A acide administrée pénètre au-delà du *stratum corneum* (Schaeffer, 1975). Le passage systémique est très faible ou inexistant (Chiang, 1980), ce qui explique l'absence de toxicité systémique après application topique. De plus, la demi-vie plasmatique après absorption orale de cette molécule est courte.

c) Métabolisme endocellulaire et mode d'action

Quelque soit le mode d'administration de la vitamine A acide, les principes de base expliquant son mode d'action semblent identiques (Chytil, 1986, 1983; De Luca, 1985; Goodman, 1985; Vahlquist, 1985).

- Pénétration dans la cellule :

Si la pénétration du rétinol dans la cellule semble faire intervenir un récepteur membranaire spécifique, le récepteur membranaire de l'acide rétinoïque n'a toujours pas été mis en évidence.

- Transport intracellulaire :

Les rétinoïdes trouvent dans le cytosol des récepteurs protéiques spécifiques. Les mieux étudiés sont la protéine cellulaire de liaison de l'acide rétinoïc (« *Cellular Retinoic Acid-Binding Protein* » - CRABP), et la protéine cellulaire de liaison du rétinol (« *Cellular Retinol Binding Protein* » CRBP). Ces deux protéines ont un poids moléculaire de 14,6 kDa et sont caractérisées par une spécificité et une affinité élevée pour leur ligand respectif, soit l'acide rétinoïque et le rétinol. Leurs structures primaires sont également assez voisines, et elles sont présentes dans un grand nombre de types cellulaires, sans qu'il n'existe toutefois de spécificité tissulaire.

La CRBP et la CRABP joueraient un rôle très important dans les effets cellulaires des rétinoïdes. Ainsi, il existe en particulier une corrélation entre leur présence et les tissus où les rétinoïdes exercent des effets biologiques. Au niveau cutané, c'est surtout la concentration en CRABP qui serait modulable. Le taux de CRABP est supérieur dans l'épiderme à celui retrouvé au niveau du derme, ce qui pourrait expliquer les importants effets épidermiques de la vitamine A acide. Ce taux est également particulièrement élevé dans l'épiderme psoriasique lésé (Siegenthaler, 1986).

d) Mode d'action au niveau cellulaire

- Mode d'action principal :

La théorie actuelle expliquant l'action de l'acide rétinoïque sur la différenciation cellulaire veut qu'il se lie d'abord à la CRABP dans le cytosol (étape non obligatoire). Le complexe CRABP-vitamine A acide est transporté (pendant les 16 premières heures *in vitro*) dans le noyau, où la vitamine A acide est libérée. Elle se fixe alors sur un autre récepteur protéique hautement spécifique, le récepteur de l'acide rétinoïque (« *Retinoic Acid Receptor* » - RAR), lequel a été bien identifié, dont le gène a été cloné (Giguère, 1987; Petkovitch, 1987), et dont il existe au moins 3 types (Brand, 1988), soit α , β , et δ . Le complexe RAR-vitamine A acide se lie avec l'ADN et, selon des modalités non connues parfaitement à ce jour, des modifications de l'expression génomique interviennent. Cette mise en évidence du RAR a constitué un progrès important dans la compréhension des mécanismes d'action des rétinoïdes.

Ces récepteurs nucléaires présentent une analogie de séquence avec le récepteur de l'hormone thyroïdienne et l'oncogène v-erb-A et, à un moindre degré, avec les récepteurs nucléaires aux stéroïdes. On pense maintenant que les rétinoïdes ont un mécanisme d'action proche de ceux des hormones thyroïdiennes et stéroïdes, lesquelles sont aussi capables de moduler rapidement l'expression génomique. Cependant, ces dernières ne se lient pas dans le cytoplasme à un récepteur spécifique.

- Autres modes d'action au niveau cellulaire :

Depuis cette découverte, la place exacte de ces récepteurs demeure mal connue (Goodman, 1985; Plet, 1988; Sporn, 1986). L'interaction de l'acide rétinoïque avec les membranes cellulaires cytoplasmiques ou lysosomiales serait en partie responsable de certains effets indésirables et, du moins en partie, des modifications de l'enveloppe cornée des cornéocytes. Des modifications post-transductionnelles de certaines protéines de surface (par glycosylation ou autres phénomènes) joueraient peut-être également un rôle dans ces effets (intervention dans les phénomènes de masquage-démasquage des sites récepteurs, en particulier aux hormones et aux facteurs de croissance ; modification des antigènes du pemphigus ; contrôle de la synthèse de filagrine à partir de son précurseur, la profilagrine). Une autre voie de recherche très prometteuse concerne aussi le système des protéines kinase dépendantes de l'AMP cyclique (AMPc).

- Effets de la vitamine A acide au niveau cellulaire :

Bien que les effets de la vitamine A acide sur la différenciation cellulaire soient connus de longue date, ce n'est que beaucoup plus récemment qu'on a commencé à en disséquer les mécanismes, en particulier au niveau de l'expression des gènes (Goodman, 1985; Plet, 1988; Sporn, 1986).

Nos connaissances actuelles proviennent essentiellement de la mise au point de modèles *in vitro* d'études de la différenciation cellulaire en présence de l'acide rétinoïque. Dans ces modèles, la lignée cellulaire étudiée exprime, en culture, un certain état de différenciation, état qui est modifié par l'ajout d'acide rétinoïque dans le milieu. On peut alors étudier, dans un système contrôlé par l'expérimentateur, les modifications de l'expression génomique. Un des modèles les plus utilisés est dérivé d'une lignée de cellules d'un tératocarcinome testiculaire peu différencié, la lignée F (Strickland, 1978).

- Modulation de l'expression génomique :

De nombreux arguments montrent maintenant que le contrôle par la vitamine A acide de la différenciation cellulaire et de carcinogenèse a pour origine le contrôle de l'expression des gènes. L'acide rétinoïque semble moduler leur transcription, c'est-à-dire la formation de leurs ARN messagers (ARN_m). Il a ainsi été démontré que la modulation par l'acide rétinoïque de l'expression des ARN_m des kératines était parallèle à celle de la différenciation des kératinocytes en culture (Fuchs, 1981). Des cADN dont l'expression est modulée par les rétinoïdes ont aussi été clonés (Eckert, 1984). Le contrôle harmonieux et coordonné de l'expression des gènes des kératines humaines par les rétinoïdes a également été démontré (Gilfix, 1985).

Le nombre de gènes dont l'expression est influencée par l'acide rétinoïque est important (Tableau I, page 15). Pour de nombreux gènes, cette modulation de l'expression génétique intervient très rapidement (soit dès la première heure) après exposition *in vitro* aux rétinoïdes. Elle peut se faire dans le sens d'une activation ou d'une inhibition de l'expression génique, et l'existence éventuelle d'un mécanisme uniciste d'action de l'acide rétinoïque au niveau nucléaire reste débattue.

e) Effets biologiques

Les effets biologiques de la vitamine A acide sont incomplètement connus et très divers, dominés par le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire. La trétinoïne peut, en fonction des conditions expérimentales, stimuler ou inhiber la prolifération cellulaire.

Tableau I. Gènes dont l'expression est influencée par l'acide rétinoïque (d'après Chytil, 1986)

Protéines de structure
Collagène
Protéines endodermes A et B
Entactine
Fibronectine
Protéine gliale fibrillaire acide
Kératines
Laminine
Protéines neurofilamentaires
Vimentine
Vinculine
Acétylcholinestérase
Enzymes
Phosphatase alcaline
Glycosyl transférase
Activateur du plasminogène
Propyl-4 hydroxylase
Protéine Kinase AMPc-dépendante
Protéine Kinase AMPc-indépendante
PK phospholipide-dépendante
Transglutaminase
Récepteurs
EGF (« <i>epidermal growth factor</i> »)
Insuline
Autres
Alpha-foetoprotéine
Oncogènes <i>c-myc</i> , <i>N-myc</i> , <i>c-tos</i>
Protéines du choc thermique 89 et 78 kDa
Interleukines 1 et 3
Protéines nucléosomales
Antigène de surface
Antigènes T-lymphocytaires et tumoraux

f) Effets kératinocytaires de l'acide rétinoïque

Chez l'homme, l'acide rétinoïque induit, *in vivo*, de profondes modifications de la différenciation et de la prolifération kératinocytaire (Elias, 1986). La diminution de l'attachement des kératinocytes et cornéocytes entre eux, de même que les modifications des desmosomes et des précurseurs protéiques de l'enveloppe cornée, expliquent l'augmentation de la pénétration des médicaments ou agents pharmacologiques et les pertes trans-épidermiques d'eau observées sous traitement. Après applications locales répétées, certains de ses effets sont biphasiques. Ainsi, on observe initialement une hyperplasie psoriasiforme avec acanthose, suivie d'une augmentation de la couche granuleuse et oedème cellulaire et intercellulaire, puis l'acanthose devient alors moins nette tandis que l'augmentation de la couche granuleuse et les altérations de la couche cornée persistent.

Les effets épidermiques de la vitamine A acide peuvent être exploités en thérapeutique de trois manières différentes, soit : a) pour augmenter la desquamation des cornéocytes (ichtyose, acné); b) pour augmenter la pénétration d'autres substances pharmacologiquement actives; ou c) pour moduler la différenciation kératinocytaire.

g) Effets dermiques de l'acide rétinoïque

Les effets dermiques de la vitamine A acide expliquent son rôle souvent bénéfique dans le vieillissement cutané, le traitement des chéloïdes et la cicatrisation. Selon Kligman (1986), ce sont, en particulier : a) la stimulation des fibroblastes; b) l'inhibition de la dégradation du collagène et la collagénosynthèse; c) l'action sur les facteurs de croissance d'origine plaquettaire ou macrophagique; d) la stimulation de l'angiogenèse; et, e) la stimulation de la synthèse de la fibronectine, un composant de la membrane basale dermo-épidermique.

2.1.3.1.2 La trétinoïne dans le traitement des vergetures

Il a été rapporté que la trétinoïne, à une concentration de 0,05 %, pouvait améliorer les cicatrices hypertrophiques (Daly, 1986; Janssen, 1980). Cette action serait principalement due à l'effet de la trétinoïne sur les fibroblastes, en diminuant leur prolifération et la synthèse du collagène (Daly, 1986).

Ainsi, l'utilisation de la trétinoïne dans le traitement des vergetures a donné des résultats variables. Elson (1990) fut le premier à rapporter l'efficacité du traitement des vergetures par trétinoïne. Dans son étude ouverte sans groupe témoin portant sur 20 patients, il a utilisé une concentration de 0,1 % sur des vergetures d'étiologie et d'âge variable, pendant 3 mois. Une évaluation par photographie a été réalisée à 4, 6, 8 et 12 semaines de traitement, et l'auteur a conclu à une amélioration chez 15 des 16 patients ayant terminé l'étude. Pribanich (1994), dans une étude à double-insu contrôlée *versus* placebo, a observé que la trétinoïne, à une concentration de 0,025 % et appliquée quotidiennement pendant 7 mois, était inefficace dans le traitement des vergetures et a attribué cet échec thérapeutique à la faible concentration de la trétinoïne utilisée. Il convient toutefois de noter que le nombre de patientes ayant terminé l'étude était faible (11 sur les 32 sélectionnées au début), diminuant ainsi la puissance statistique de l'étude.

Kang (1996), dans une étude à double-insu randomisée et contrôlée portant sur 26 patients (5 hommes et 21 femmes) présentant des vergetures jeunes non encore atrophiques et datant de moins de 2 mois, a comparé les effets d'une application de vitamine A acide à une concentration 0,1 % à ceux de l'excipient, à raison d'un traitement par jour pendant 6 mois. Une évaluation clinique de la sévérité, de l'amélioration globale et de la tolérance était effectuée par un dermatologue avant le début du traitement, puis deux et quatre semaines, et mensuellement par la suite pendant les 24 semaines de l'étude. Les mesures comprenaient également un autoquestionnaire rempli par les patients eux-mêmes, lequel visait à évaluer la couleur, la visibilité, la dépression, l'élasticité cutanée et l'amélioration globale de l'aspect d'une lésion cible. Ces critères cliniques étaient basés sur une échelle de 4 niveaux. De plus, l'étude comportait un examen histo-immuno-chimique d'un fragment de biopsie prélevé avant

et à la fin du traitement, comprenant un examen histologique et une analyse immuno-histologique avec mesure du pro-collagène I et III et de la desmosine élastine après extraction.

Au terme de cette étude, une efficacité de la trétinoïne 0,1 % a été observée d'après l'évaluation clinique par le dermatologue et par les patients, alors qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été noté entre les deux groupes au niveau des différentes mesures quantitatives ou qualitatives du collagène dermique et des fibres élastiques.

2.1.3.2 Le laser chirurgical

Le laser pulsé à 585 nm a été utilisé par McDaniel (1996) dans une étude contrôlée réalisée chez 39 patientes, laquelle a démontré une amélioration des vergetures anciennes. Ce résultat serait attribué à la stimulation de la cicatrisation après utilisation du laser thérapeutique à basse énergie, de même qu'à l'effet de l'énergie laser sur les fibroblastes et le collagène. Ainsi, Castor (1983) a rapporté une diminution de la production de collagène d'une manière sélective sur les fibroblastes de la peau humaine traitée par le laser à haute énergie. Abergel (1987) a également utilisé un laser à faible énergie (hélium-néodymium) et observé une augmentation de la production de collagène des fibroblastes humains en culture. Selon Nemeth (1993), cette synthèse de collagène serait régulée par le biais du niveau de transcription du gène d'expression.

2.1.4 Méthodes d'évaluation des vergetures

Les résultats contradictoires des études énumérées précédemment pourraient être attribuables à la méthodologie, l'utilisation de différentes concentrations, de même qu'à l'absence de moyens d'évaluation qualitatifs et quantitatifs objectifs, reproductibles et standardisés. Elson (1994) et Pribanich (1994) ont utilisé des photographies, alors que Kang (1996) a évalué les patients par un examen clinique, une autoévaluation des patients, un examen histologique, une analyse immuno-histologique et des photographies.

Les améliorations notées lors de l'étude de Kang (1996) ont porté essentiellement sur les évaluations cliniques, alors qu'aucune différence entre le groupe traité et le groupe témoin

n'a été constatée pour les évaluations histologiques et immuno-histologiques, mettant ainsi en évidence la valeur subjective de ces évaluations.

McDaniel (1996) a utilisé des évaluations cliniques, photographiques, la profilométrie ainsi qu'un examen histologique. Il a constaté une amélioration subjective chez toutes les patientes traitées, l'étude histologique n'ayant cependant porté que sur celles des 39 vergetures traitées.

Les évaluations cliniques et photographiques comportent une grande part de subjectivité, surtout lorsque l'étude n'est pas faite en conditions de double-insu. Les examens histologiques comportent obligatoirement une biopsie cutanée et restent relativement traumatisants pour évaluer une pathologie qui en somme est bénigne et où le préjudice esthétique est très important, alors qu'une biopsie cutanée laisse certainement une petite cicatrice et comporte le risque, aussi minime soit-il, d'une anesthésie locale et d'une surinfection.

Le domaine récent des évaluations et des explorations en dermatologie tend à développer des techniques objectives et non-invasives. Parmi ces techniques, le laser Doppler et l'ultrasonographie cutanée ont été validés pour l'évaluation de plusieurs pathologies cutanées.

2.1.4.1 Mesure du flux sanguin par laser Doppler

Le laser Doppler permet d'obtenir des résultats objectifs sur la microcirculation cutanée, celle-ci étant impliquée dans de nombreuses pathologies dermatologiques. Cette technique est non invasive, facile d'utilisation et reproductible.

Pour les mesures par laser Doppler, une source de lumière laser et l'effet Doppler sont utilisés pour produire un effet proportionnel aux mouvements des globules rouges du sang à travers les vaisseaux cutanés explorés.

La source laser utilisée a généralement une puissance de 2 ou 5 mW pour le laser hélium-néon ($\lambda = 780 \text{ nm}$). Ce type de lumière laser n'altère pas les tissus et ne produit pas d'effet thermique.

Les radiations laser sont conduites à travers une fibre optique à la tête d'une sonde. Les sondes sont généralement maintenues en contact avec la peau par un système adhésif. Les radiations émises traversent la peau puis sont réfléchies par les composantes tissulaires stationnaires ou en mouvement.

Les éléments stationnaires réfléchissent la radiation incidente à la même fréquence. Les globules rouges en mouvement à une certaine vitesse réfléchissent la lumière avec une fréquence variable ; c'est l'effet Doppler. La lumière réfléchie est transmise à travers une ou plusieurs fibres optiques. Le signal est habituellement mesuré comme un voltage fluctuant, exprimé en millivolts.

Ce signal de flot mesuré par l'appareil laser Doppler est un indicateur de la perfusion cutanée. Cependant, vu la structure complexe de la peau et l'orientation au hasard de la microcirculation cutanée, la mesure obtenue ne peut être considérée que semi-quantitative et relative (Shepherd, 1995).

Les principaux champs d'intérêt de cette technique sont la détermination qualitative et quantitative des effets des substances vasoactives systémiques et topiques, l'étude des médiateurs de l'inflammation, et l'investigation des réactions cutanées allergiques, ces explorations étant particulièrement intéressantes quand le laser Doppler se trouve combiné à une autre méthode biophysique.

2.1.4.2 L'ultrasonographie

L'ultrasonographie est maintenant largement utilisée en dermatologie. Elle permet d'évaluer d'une manière non-invasive et reproductible l'épaisseur des différentes couches cutanées. Couplé à une analyse d'image, l'équipement, opérant à 20 Mhz, permet l'exploration

de la peau à une profondeur de 13 mm et l'étude des couches superficielles de l'épiderme, ainsi que des structures du derme (Andressi, 1995).

La sonographie à haute fréquence a été utilisée pour explorer la peau aussi bien dans des conditions physiologiques (Fornage, 1986) que pathologiques, telles dans les maladies inflammatoires (Hermann, 1988), les maladies du tissu conjonctif (Meyers, 1986), de même que dans le cas de tumeurs cutanées (Hugues, 1987), où cette technique permet la mesure de la taille et des limites des tumeurs pour guider l'acte chirurgical ou la radiothérapie (Fimiani, 1993).

L'ultrasonographie a aussi été utilisée pour distinguer les réactions irritatives des réactions allergiques « *patches tests* » cutanés (Seidenari, 1992) et enregistrer l'évolution des manifestations cutanées en rapport avec des réactions aux médicaments (Serup, 1992; Shall, 1991).

Plus récemment, une étude a permis de valider cette technique dans l'évaluation et la quantification des cicatrices cutanées qu'elles soient hypertrophiques ou chéloïdes. Cette même étude a permis l'évaluation d'une manière précise et objective des ulcères cutanés (Timar, 1997). Un exemple de photographie et image ultrasonographique de vergeture est présenté à la Figure 1 (page 22).

2.2 IONOPHORÈSE ET PHONOPHORÈSE

Certains médicaments sont peu absorbés par la peau par simple diffusion passive. L'utilisation de médication topique nécessite souvent un véhicule ou un excipient qui augmente la pénétration. Ces substances sont potentiellement irritantes.

L'iontophorèse, ou ionophorèse, et la phonophorèse sont deux moyens pour délivrer des principes actifs aux tissus à travers la peau, en utilisant respectivement un courant électrique ou des ultrasons. Ces méthodes physiques offrent une alternative pour augmenter

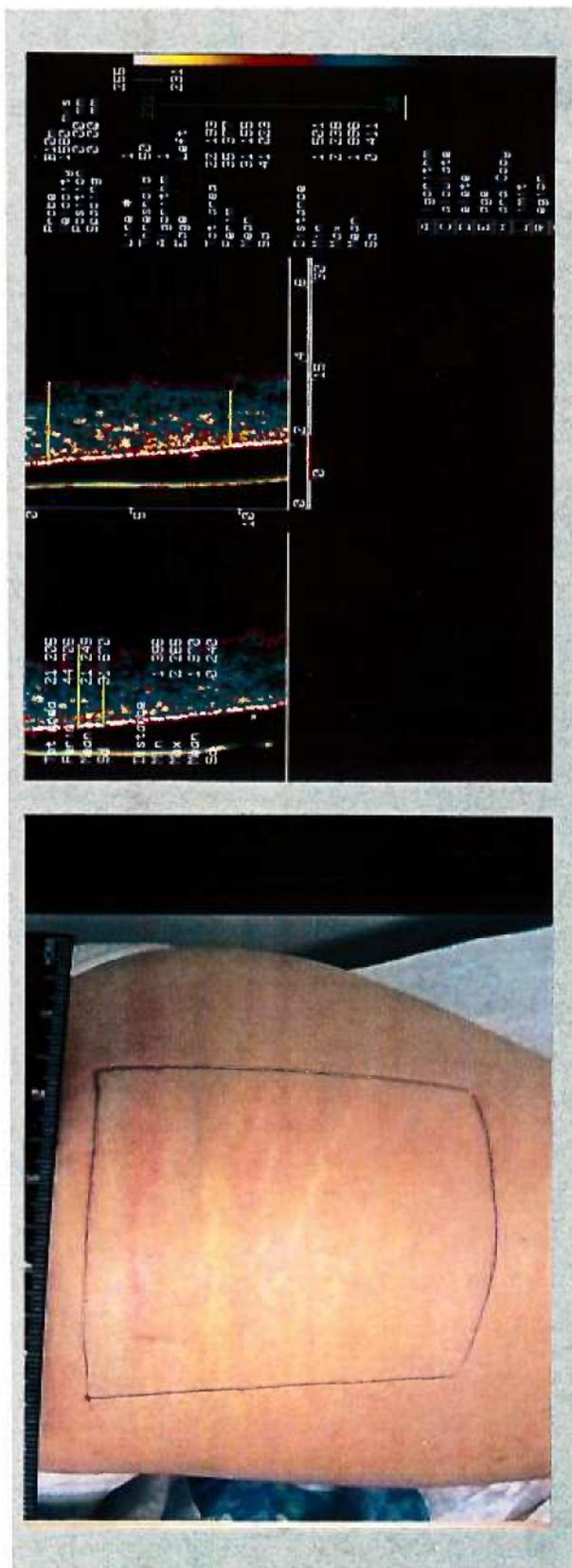


Figure 1 : Aspect ultrasonographique d'une vergeture cutanée (au niveau de la cuisse)

(reproduit avec autorisation des Dr T. Aribat et Dr O. Timar).

l'absorption des médicaments quand celle-ci se trouve compromise à cause de la fonction barrière que joue le *stratum corneum*. Les structures folliculaires et annexielles constituent probablement les principales voies de pénétration pour ces techniques (Tyle, 1989).

2.2.1 L'iontophorèse

L'iontophorèse utilise des forces électromotrices pour augmenter l'absorption cutanée des substances chimiques ou médicamenteuses. Elle utilise habituellement un courant électrique entre 0,5 mA et 30 mA en fonction des indications (Lescure 1989).

2.2.1.1 Mécanisme d'action

Le *stratum corneum*, première barrière à l'absorption percutanée, est composé de 20 % de lipides, 40 % de protéines (essentiellement de la kératine) et 40 % d'eau. Le gradient potentiel électrique utilisé en iontophorèse altère la perméabilité de la peau en induisant des changements dans l'arrangement des molécules des lipides, des protéines et de l'eau (Kassan, 1996; Chien, 1989).

2.2.1.2 Le transport ionophorétique

Le transport ionophorétique se produit à travers les pores de la peau (Grimnes, 1984; Burnette, 1986; Cullander, 1991). Le « *flip-flop gating model* » est l'un des mécanismes proposés, par lequel le courant ionophorétique induit la formation de pores dans le *stratum corneum*. Selon ce modèle, le potentiel électrique à travers le *stratum corneum* induit une réorientation des molécules polypeptidiques de la kératine suivant un arrangement parallèle. Les pores sont formés par répulsion des dipôles adjacents de deux molécules de kératine (Phipps, 1989).

Le follicule pileux et les glandes sudoripares se comportent comme des « *shunts* » de diffusion, offrant des voies de transport ionophorétique de moindre résistance (Burnette, 1986).

Cette technique connaît plusieurs applications, dont en anesthésie cutanée par la lidocaïne (Malony, 1992; Bezzant, 1988; Zeltzer, 1991; Russo, 1980) et en dermatologie dans le traitement de l'hyperhidrose (Akins, 1987; Shen, 1990), de l'herpès simplex et des stomatites aphteuses (Grangrosa, 1989; Lekas, 1978; Boxhall, 1984). Elle est aussi très largement utilisée dans la pathologie articulaire, où elle permet de délivrer des anti-inflammatoires stéroïdiens au niveau de l'articulation atteinte (Bertolucci, 1982; Harris, 1982; Delacerda, 1982; Vecchini, 1984; Garagiola, 1988; Hasson, 1991; Hasson, 1988; Kahn, 1982).

Les applications de l'ionophorèse sont diverses. Elles permettent l'administration de différentes classes de produits, tels les antibiotiques et les antimitotiques (Chang, 1993; Smith, 1992), où elles s'avèrent particulièrement intéressantes en limitant les effets secondaires systémiques. Plus récemment, Schmidt (1995) a décrit l'efficacité de l'estriol et de la trétinoïne délivrés par ionophorèse dans le traitement des cicatrices atrophiques de l'acné du visage. Cependant, cette technique connaît des limites. La pathologie à traiter doit être circonscrite et le produit à administrer doit être sous forme ionique.

Les effets indésirables restent relativement mineurs et peuvent être dûs soit a) au produit lui-même, et dans ce cas induire un eczéma de contact; b) à l'ionophorèse, sous forme de brûlures cutanées ou choc électrique; ou c) à l'association des deux, ce qui a été rapporté par Yamazaki (1994) sous le nom de « urticaire électrique de contact » ou « dermite allergique de contact » (Anderson, 1997).

2.2.2 La phonophorèse

La phonophorèse est un autre moyen pour augmenter la pénétration des substances à travers la peau. Elle est définie par la migration des molécules de produit actif, lequel est contenu dans un milieu de couplage/contact, à travers la peau et sous l'influence d'ultrasons (Tyle, 1989).

Elle utilise des ultrasons de haute fréquence, soit entre 800 et 1 000 kHz, ces ondes étant générées par l'application d'un courant alternatif sur un cristal tel le dioxyde de silicone ou le quartz. Par le biais du phénomène connu sous l'effet piézo-électrique, des vibrations

ultrasoniques sont produites. Ces vibrations sont ensuite transmises par le biais du milieu de couplage à la surface des tissus (Tyle, 1986; Wells, 1977; Saxena, 1993).

En pratique thérapeutique, le milieu de couplage (par exemple, le gel ou de l'eau) utilisé pour maximiser la transmission de l'énergie aux tissus est remplacé par le médicament à délivrer. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas clairement défini. On pense que les ultrasons augmentent la pénétration des médicaments par l'induction d'altérations thermiques, chimiques ou mécaniques dans les tissus concernés (Quillin, 1980). Selon Newman (1992), les ultrasons augmentent la perméabilité cellulaire et l'absorption par effet thermique, en augmentant la température des tissus. Des études récentes suggèrent que la faible élévation de température (de 1 à 2 degrés) observée après application d'ultrasons ne peut être le seul facteur causal des changements de la perméabilité cutanée (Knutson, 1985; Mumtaz, 1989).

Les changements d'ordre chimique survenant lors de la phonophorèse incluent les phénomènes énumérés ci-après :

- induction d'un nombre élevé de réactions d'oxydation
- inactivations enzymatiques
- formation de petites bulles de gaz ou cavitation

Les avantages et inconvénients inhérents à l'ionophorèse et à la phonophorèse sont énumérés dans le Tableau II (page 26).

Tableau II. Avantages et inconvénients de l'ionophorèse et de la phonophorèse

<u>Avantages :</u>
• Augmentent la pénétration des médicaments sélectionnés.
• Permettent un contrôle strict de taux de la pénétration transdermique.
• La peau reste intacte (un risque minime d'infection).
• Moins d'anxiété et de douleur que l'injection.
• Une grande satisfaction des patients.
• Appareillage à domicile disponible pour l'ionophorèse.
• Risque d'absorption systémique moindre par rapport à l'injection.
<u>Inconvénients :</u>
• Irritation et brûlure minimales.
• Nécessité d'un <i>stratum corneum</i> intact non lésé.
• Efficacité diminuée pour les molécules non polarisées (ionophorèse).

CHAPITRE 3 :
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

3.1 ÉTUDE DE L'INTÉRÊT DE MÉTHODES OBJECTIVES QUANTITATIVES ET NON-INVASIVES DANS L'ÉVALUATION DES VERGETURES CUTANÉES

Une étude « pilote », ou préliminaire (non publiée), menée au Centre de recherche en dermatologie à l'Hôpital Notre-Dame du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) avait impliqué 30 patients (hommes et femmes) portant des vergetures d'étiologie et de localisations différentes. Cette étude avait permis la mise au point de techniques biophysiques non-invasives pour évaluer les vergetures cutanées. Ces mesures ont été essentiellement effectuées par laser Doppler et ultrasonographie. Ce sont ces mêmes méthodes qui ont permis l'évaluation des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes, de même que l'évaluation et le suivi des ulcères cutanés dans l'étude de Timar (1997). Selon cette étude, le laser Doppler rend possible d'obtenir des résultats objectifs montrant une augmentation de la perfusion cutanée sur les vergetures abdominales et une diminution sur les vergetures du haut de la cuisse. Aussi, l'ultrasonographie montrait une augmentation de l'épaisseur cutanée au niveau des vergetures, donnée contradictoire avec l'aspect histologique atrophié des vergetures.

La présente étude portait sur un nombre de patients plus important, soit 49 sujets, dont l'échantillon était homogène ; tous les sujets étaient des femmes et toutes les vergetures étaient localisées sur l'abdomen. L'objectif principal était d'établir la pertinence de ces mesures biophysiques comme moyens objectifs, non-invasifs et reproductibles pour l'évaluation des vergetures et ce, sur les données des mesures réalisées avant traitement chez les patientes et comme méthodes pour juger de la pertinence et intérêt des études thérapeutiques entreprises sur cette pathologie.

Le choix du laser Doppler comme moyen d'investigation des vergetures vient du fait que les vergetures sont des lésions décrites classiquement comme cicatricielles et atrophiées, et donc, peu vascularisées. Ce manque de perfusion de la microcirculation cutanée peut en principe être mis en évidence d'une manière simple, reproductible et non-invasive, par l'appréciation de la microcirculation cutanée au moyen du laser Doppler, en comparant la microcirculation au niveau de la vergeture à celle de la peau adjacente. Aussi, il est en principe possible d'évaluer, par cette même technique, toute modification de la microcirculation cutanée sous l'effet d'un traitement.

L'ultrasonographie devait permettre de quantifier l'atrophie et d'évaluer avec précision l'épaisseur de la peau au niveau de la vergeture, en comparaison avec l'épaisseur de la peau adjacente et également de suivre l'évolution des changements sous traitement.

3.2 ÉVALUATION D'UN TRAITEMENT DES VERGETURES PAR VITAMINE A ACIDE 0,1 % ADMINISTRÉE PAR PHONOPHORÈSE ET APPLICATION TOPIQUE

En se basant sur les techniques biophysiques d'évaluation précédemment décrites, le deuxième objectif de ce projet de recherche était de comparer les effets d'un traitement des vergetures par trétinoïne 0,1 % administrée par phonophorèse à ceux obtenus par application topique.

L'étude portait sur deux groupes, décrits comme suit. Le groupe « phonophorèse » a reçu la crème trétinoïne 0,1 % (Stieva A[®] 0,1 %, Laboratoire Stiefel), soit à la seule concentration topique ayant pu montrer une certaine amélioration selon l'étude de Kang (1996). Cette application était faite sur les vergetures par phonophorèse, à raison de deux traitements par semaine, espacés de 2 à 3 jours. Ce groupe recevait également une application d'une crème placebo (excipient) tous les soirs. Deux séries de douze traitements ont été effectuées, avec une semaine d'arrêt entre les deux séries. L'application de la crème placebo était maintenue pendant ce temps.

Le groupe témoin recevait une crème pendant des séances « simulées » de phonophorèse et une application d'une crème de trétinoïne à 0,1 % tous les soirs. Les séances simulées de phonophorèse se déroulaient selon la même procédure que pour le groupe « phonophorèse », à l'exception du fait que l'appareil ne produisait pas d'ultrasons.

La transmission des ultrasons par la vitamine A acide utilisée comme média a été préalablement vérifiée selon la méthode décrite par Cameron (1992). Pour la phonophorèse, une fréquence de 3 MHz et une intensité de 0,8 W/cm² ont été utilisées pendant 8 min en mode

pulsé à 50 %, de façon à minimiser l'effet thermique (appareil de phonophorèse Excel ULTRA MAX, fabriqué par Excel Tech Ltd., 2892 Portland Drive, Oakville, Ontario, Canada).

La fréquence de 3 MHz a été choisie en fonction de la profondeur à atteindre, correspondant à la fréquence idéale pour les structures les plus superficielles, soit de 0,5 à 2 cm. Le mode pulsé permettait d'atténuer l'effet thermique des ultrasons, cet effet étant essentiellement recherché pour traiter les pathologies inflammatoires aiguës.

Ce protocole thérapeutique (Annexe II, page 74) a été approuvé par le Comité d'éthique du Centre de Recherche de l'Hôpital Notre-Dame, de même que par Santé Canada, suite à une soumission « *Investigational New Drug* » (IND) à Santé Canada pour cette nouvelle indication par la compagnie Stiefel.

CHAPITRE 4 :
MATÉRIEL ET MÉTHODES

4.1 CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

L'étude était prospective et comprenait des sujets de 18 ans et plus présentant des vergetures abdominales.

4.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion auxquels devaient répondre les sujets comprenaient les conditions suivantes :

- Avoir 18 ans ou plus au moment de l'étude.
- Être en mesure de comprendre et de signer un formulaire de consentement (Annexe III, page 91).
- Les femmes en âge de procréer ne devaient pas être enceintes ou le devenir pendant l'étude et devaient utiliser une méthode contraceptive efficace (contraception orale, condom ou diaphragme avec spermicide, vasectomie du conjoint).
- Avoir au moins une vergeture de plus de 0,5 cm de largeur sur l'abdomen afin qu'elle soit accessible pour l'évaluation échographique.

4.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion auxquels devaient répondre les sujets comprenaient les conditions suivantes :

- Femme enceinte ou qui désire une grossesse.
- Femme qui allaite.
- Personne qui souffre d'une maladie de Cushing
- Utilisation d'un traitement par rétinoïde *per os* pendant les deux dernières années.
- Utilisation d'un traitement topique à base de trétinoïne dans les deux derniers mois.
- Utilisation d'un traitement topique dans les deux dernières semaines, y compris par corticostéroïdes.

- Le port d'un stérilet ou d'une prothèse métallique pelvienne ou abdominale, ou avoir subi une stérilisation tubaire par *clips* (à cause de l'utilisation des ultrasons et le risque de réchauffement du matériel métallique).
- Le port d'un stimulateur cardiaque.
- Histoire de néoplasie ancienne ou récente pouvant être réactivée par les ultrasons.
- Tumeurs abdomino-pelviennes bénignes ou précancéreuses.
- Maladies artérielles ou thrombophlébite profonde aiguë.

4.2 PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

4.2.1 Protocole expérimental

Il s'agissait d'une étude à double-insu, randomisée, avec groupe témoin. Les sujets qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été randomisés dans deux groupes de 20 personnes chacun. Le traitement était d'une durée de 12 semaines. Trois évaluations ont été faites durant cette période, soit avant le début du traitement et à la fin de la première et de la deuxième série du traitement. Ces évaluations étaient, d'une part, cliniques, lesquelles étaient effectuées par un dermatologue et par une autoévaluation du patient à l'aide d'un questionnaire et, d'autre part, biophysiques, lesquelles comprenaient les mesures par laser Doppler (modèle DRT4, Moor Instruments Ltd., Cortex Technology, Danemark) équipé de deux sondes, et par ultrasonographie cutanée à haute fréquence (20 MHz) (Dermascan C, Cortex Technology, Hdsun, Danemark) équipé d'une sonde de 12 mm. L'ultrasonographie était couplée à un logiciel d'analyse d'image bidimensionnelle (Cortex Technology, version 2.01).

4.2.1.1 Randomisation

Les patientes ont reçu une série de tubes numérotés qui contenaient soit la crème trétinoïne 0,1 % (Stieva A[®] 0,1 % Laboratoire Stiefel), soit la crème placebo contenant uniquement le véhicule de la crème trétinoïne. Les tubes ont été fournis en nombre suffisant

à chaque patiente pour couvrir la région à traiter, soit un tube de 25 g par semaine et par patiente.

Les patientes ont été assignées selon une liste de randomisation fournie par les Laboratoires Stiefel (numéros au hasard 1 à 40). Les patientes ainsi que la personne faisant les évaluations cliniques et biophysiques ne connaissaient pas la nature du traitement, et seules les techniciennes qui effectuaient les séances de phonophorèse connaissaient le type de séances de phonophorèse à faire, soit des séances avec de vrais ultrasons, soit des séances « simulées ». Ces techniciennes ne participaient aux évaluations.

4.2.1.2 Bris de code

Le code était brisé si un effet secondaire sévère survenait, dans lequel cas la patiente était retirée de l'étude.

4.2.1.3 Procédures de l'étude

Les procédures et examens effectués à chacune des séances ou visites à la clinique sont énumérés ci-dessous.

a) Visite de sélection

- Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.
- Signature du formulaire de consentement.
- Recueil des données démographiques, soit : l'âge, le sexe, la race et l'histoire de cas.
- Réponses aux questions.

b) Évaluations - jour 0

- **Évaluation clinique :**

Une zone cible de 10 cm par 10 cm a été déterminée, comprenant au moins une vergeture évaluable, c'est-à-dire de 0,5 cm de largeur. Cette lésion a été prise comme cible tout au long de l'étude. Sa localisation a été bien définie par un graphique avec repères anatomiques, soit l'ombilic et les épines iliaques antéro-supérieure et antéro-inférieure.

Les caractéristiques suivantes ont été notées : la longueur, la largeur, la couleur, l'atrophie-dépression et le prurit. Ces caractéristiques ont été évaluées par l'investigateur (dermatologue) et par autoévaluation par la patiente elle-même.

– **Évaluations biophysiques :**

En ce qui a trait aux paramètres biophysiques, la patiente était maintenue au repos en position allongée, dans une pièce à température stable et peu humide, pendant un minimum de dix minutes. Les évaluations suivantes ont été effectuées :

- mesure du flux sanguin par laser Doppler : la microcirculation locale a été mesurée par laser Doppler (Appareil Moor DRT4) équipé de deux sondes. À chaque évaluation, trois mesures sur la lésion cible et trois sur la peau normale adjacente ont été prises et leur moyenne arithmétique était prise en considération pour l'analyse statistique.
- ultrasonographie : l'ultrasonographie permettait de déterminer l'épaisseur de la peau au niveau de la vergeture (lésion cible) et de la peau normale adjacente. La mesure était effectuée par un appareil ultrasonographique à haute fréquence (20 MHz) (Dermascan C, Cortex Technology, Danemark). À chaque évaluation, quatre mesures ont été prises, soit deux sur la peau normale et deux sur la lésion cible. Leur moyenne arithmétique a été utilisée pour les analyses statistiques.

c) Première série de traitements (de la semaine 1 à la semaine 6)

Un traitement par phonophorèse à raison de deux séances par semaine a été effectué par des physiothérapeutes, la même technicienne effectuant les séances pour chaque patiente. Au cours de chaque séance, les effets adverses locaux et généraux étaient notés. Les effets locaux de la trétinoïne (rougeurs, prurit, desquamation, sécheresse) ont été évalués comme suit :

0 = absent

1 = moyen (tolérable)

2 = modéré (nécessite une hydratation cutanée mais pas d'arrêt du protocole)

3 = sévère (nécessite l'arrêt du protocole et implique une thérapeutique adaptée, soit essentiellement un dermocorticoïde pour les dermites d'irritation sévère).

d) Deuxième évaluation à mi-traitement

La deuxième évaluation a été effectuée durant la 7^e semaine (semaine sans phonophorèse) et comportait les mêmes évaluations clinique (autoévaluation par le patient et évaluation par l'investigateur) et biophysique qu'au jour zéro.

e) Deuxième série de traitements de la 8^e à la 14^e semaine

Pendant cette période, la phonophorèse était administrée à raison de deux fois par semaine et recueil des effets adverses recueillis.

f) Évaluation finale à la fin du traitement

À la fin du traitement, une évaluation clinique et biophysique ont été effectuées suivant les mêmes procédures que lors des deux premières évaluations.

CHAPITRE 5 :
MÉTHODES STATISTIQUES

Les résultats sont présentés comme moyennes et écarts-type (SD) dans les cas où la normalité était respectée, ou sous forme de médianes et valeurs minimale et maximale dans les autres cas. Pour les données biophysiques, les comparaisons des données peau *versus* vergetures ont été effectuées par le test-t pairé pour les données normales, ou en utilisant le test « *Wilcoxon Signed Rank Test* » pour les paramètres ne répondant pas à la normalité.

Dans le cas du volet thérapeutique, quarante patientes ont été incluses dans l'étude, de façon à s'assurer que chaque groupe comporterait au moins 15 patientes évaluables. Cette taille d'échantillon devait en principe permettre de détecter une différence de 15 % au niveau du degré d'amélioration, en utilisant un test statistique au seuil de signification de 0,05.

Les critères d'efficacité du traitement par phonophorèse comprenaient essentiellement une amélioration de l'aspect des vergetures et donc, une amélioration des pointages de la visibilité, de la dépression, de la fermeté cutanée et de l'amélioration globale constatées par les patientes, de même que l'amélioration du pointage de la sévérité telle qu'évaluée par l'investigateur. La différence d'importance de l'amélioration entre les deux groupes devait également être jugée au niveau des paramètres biophysiques.

Les modifications de l'aspect des vergetures constatées par les patientes, ainsi que l'évaluation par l'investigateur, ont été comparées par le test du Chi-carré, avec 0,05 comme seuil de signification.

Toutes les patientes ayant reçu un traitement ont été incluses dans l'évaluation de la tolérance. Cette dernière a été notée lors de chaque séance de traitement, pour un total de 24 évaluations. Pour l'analyse statistique, ces 24 évaluations ont été ensuite divisées en 4 périodes de 6 séances de traitements (T1, T2, T3 et T4) et pour chaque période était noté le nombre de patientes présentant un effet indésirable quelque soit son intensité. Les proportions pour chaque période et par groupe ont été comparées par le test du Chi-carré, avec 0,05 comme seuil de signification.

Les tests de statistiques ont été effectués au moyen du logiciel *Sigma Stat* (version 1.02, pour Windows).

CHAPITRE 6 :
RÉSULTATS

6.1 ÉVALUATIONS DES VERGETURES

6.1.1 Données cliniques

Un total de 49 patientes présentant des vergetures abdominales ont été évaluées cliniquement et par méthodes biophysiques. L'âge moyen était de 32 ans et variait de 18 à 55 ans), le poids moyen de 68,2 Kg (47 Kg à 109 Kg), et la taille moyenne de 165 cm (150 cm à 178 cm).

La grossesse représentait la cause principale de ces vergetures chez 94 % des patientes, alors que l'obésité n'était en cause que dans 6,1 % des cas (Tableau III, page 41).

Tableau III. Causes des vergetures

Cause	N
Grossesse	46
Obésité	3
Total	49

La prise de poids accompagnant l'apparition des vergetures était en moyenne de 20 Kg (SD = 7,5 Kg) et les lésions cibles étaient larges de 5,4 mm en moyenne. Les lésions ont été jugées de sévérité modérée dans 45 % des cas, et sévère dans 55 % des cas (Tableau IV, page 41).

Tableau IV. Caractéristiques cliniques des vergetures

	Nul			Moyen			Modéré			Sévère			Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Sévérité	0	0	0	0	1	2	19	16	5	6	49		
Érythème	32	2	2	2	2	0	4	2	1	2	49		
Desquamation	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49		
Brûlure	48	0	1	0	0	0	0	0	0	0	49		
Prurit	45	0	3	1	0	0	0	0	0	0	49		

Les vergetures apparaissent le plus souvent lors d'une prise de poids, celle-ci occasionnant une distension et un étirement des structures cutanées pouvant expliquer les lésions observées. Pour ces 49 patientes, aucune corrélation n'a été observée entre

l'importance de la prise de poids survenue lors de l'apparition des vergetures et le degré de sévérité de l'atteinte ($r = -0,17$; $p = 0,3$; test de Pearson).

Les lésions étaient érythémateuses dans 35 % des cas, et prurigineuses dans 8,2 % des cas. La sensation de brûlure a été notée chez une seule patiente, alors qu'aucun cas de desquamation n'a été signalé. La durée moyenne d'évolution des vergetures était de 6 ans, allant de 3 mois à 38 ans. Une corrélation négative a été observée entre la durée d'évolution des vergetures et le degré d'érythème des lésions ($r = -0,68$; $p < 0,01$) (Figure 2, page 42). Cependant, cette corrélation, présente entre zéro et cinq ans d'âge des vergetures, n'est plus apparente au delà de cette période. Une telle relation a également été constaté cliniquement. En effet, les lésions jeunes sont de couleur rouge violacée alors qu'avec l'évolution clinique, l'érythème disparaît progressivement et les lésions deviennent plus pâles, voire blanchâtres.

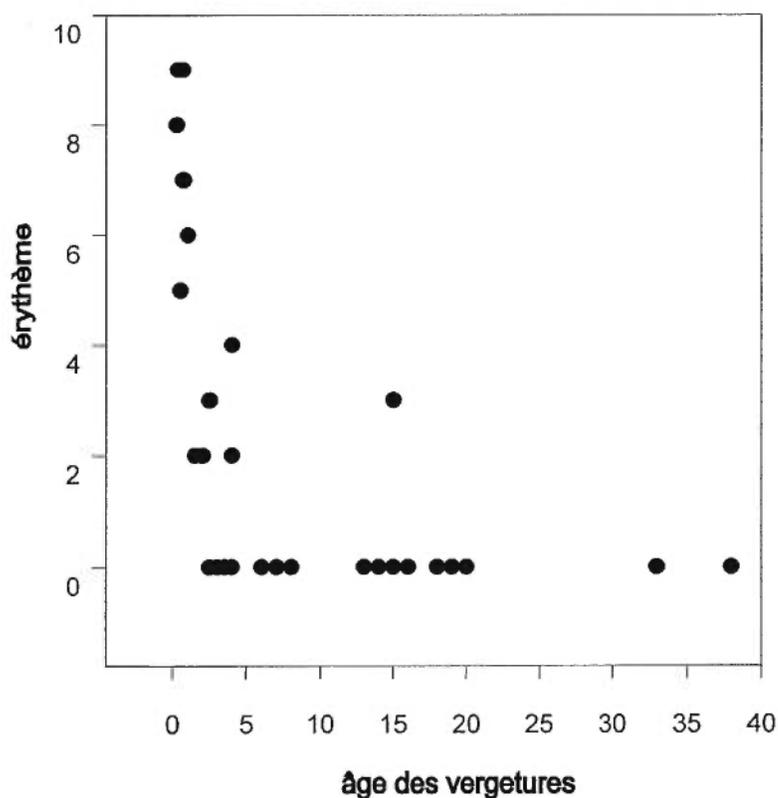


Figure 2 : Corrélation entre l'âge des vergetures et le degré clinique de l'érythème ($p < 0,01$)

6.1.2 Évaluations biophysiques

6.1.2.1 Laser Doppler

Lors de la procédure expérimentale, il avait été prévu de réaliser trois mesures du flux sanguin basal sur la lésion cible et trois mesures sur la peau normale adjacente, et de faire la moyenne de ces mesures pour obtenir une estimation moyenne du flux sanguin basal de la peau normale et de la vergeture. Ces mesures s'obtiennent par trois enregistrements, en plaçant les 2 sondes du laser Doppler, lesquelles sont respectivement désignées comme S1 et S2, l'une sur la peau et l'autre sur la lésion cible (voir protocole, Annexe II, page 74).

Pour éviter tout biais systématique, les sondes S1 et S2 n'ont pas été attribuées à la même région tout au long de l'étude ; ainsi, au hasard, les sondes S1 et S2 étaient placées sur la peau normale pour un cas et sur la vergeture pour un autre cas. Cependant, lors de la procédure expérimentale effectuée chez les 22 premières patientes, un problème a été constaté dans la détection du flux sanguin basal, le niveau de détection de la sonde S2 étant toujours plus bas que celui de la sonde S1. Ne pouvant interrompre l'étude, la procédure expérimentale a été modifiée en rajoutant une mesure supplémentaire pour le reste des patientes ($n = 27$), de telle manière à avoir, pour chaque patiente, trois mesures sur la peau et la vergeture par la sonde S1 ou la sonde S2, et une mesure par l'autre sonde (voir Annexe I, page 73).

À la fin de l'étude et après vérification des sondes par le fabricant (*Moore Instruments*), la défektivité de la sonde S2 a été confirmée, ce qui a amené à ne considérer, pour l'analyse statistique des mesures du flux sanguin basal, que les mesures obtenues par la sonde S1 et effectuées sur les 27 dernières patientes.

Le flux sanguin basal détecté dans les vergetures était plus important que celui de la peau adjacente (Figure 3, page 44).

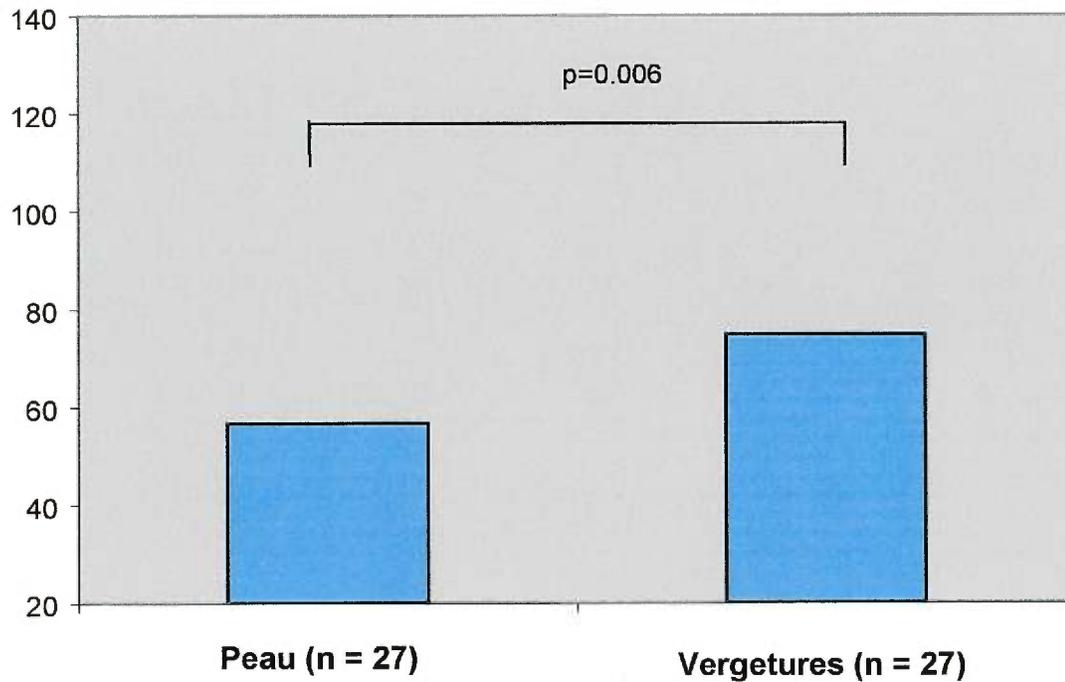


Figure 3 : Flux sanguin basal (ml/100g de tissu/min) mesuré par laser Doppler ($p < 0,01$)

Les résultats indiquent en effet une augmentation des mesures de flux sanguin par laser Doppler de l'ordre de 50 % au niveau de la vergeture (Tableau V, page 44). La moyenne du flux sanguin basal était de 57 mL de sang par 100 g de tissu par minute pour la peau normale, comparativement à 75 au niveau des vergetures ($p < 0,01$; test-t pairé).

Tableau V. Évaluation par laser Doppler du flux sanguin basal au niveau de la peau normale et des vergetures

Patientes	Nombre de patientes		Moyenne \pm SD		Test statistique	Valeur p
	peau	vergetures	peau	vergetures		
n = 27	n=27	n = 27	57 \pm 27	75 \pm 45	Test-t pairé	p = 0.006

Du fait de l'importance de l'érythème observé dans les vergetures jeunes et qui pourrait être relié à une hyperémie de la phase inflammatoire, la corrélation entre le flux sanguin basal, le degré de l'érythème, la sévérité clinique et l'âge des vergetures ont également été calculés. Dans le cas des deux premiers paramètres, aucune corrélation positive ou négative n'a été observée, les coefficients de corrélation respectifs étant de $r = 0,21$ ($p = 0,2$) pour l'érythème et de $r = 0,17$ ($p = 0,4$) pour la sévérité clinique des vergetures, alors que dans le cas de l'âge des vergetures, une tendance a été observée ($r = 0,36$; $p = 0,06$; test de Pearson).

6.1.2.2 Ultrasonographie

L'échographie cutanée a permis la mesure de l'épaisseur (mm) et de l'échogénicité (A.U) des vergetures et de la peau normale adjacente chez les 49 patientes (Figure 4, page 45 ; Figure 5, page 46).

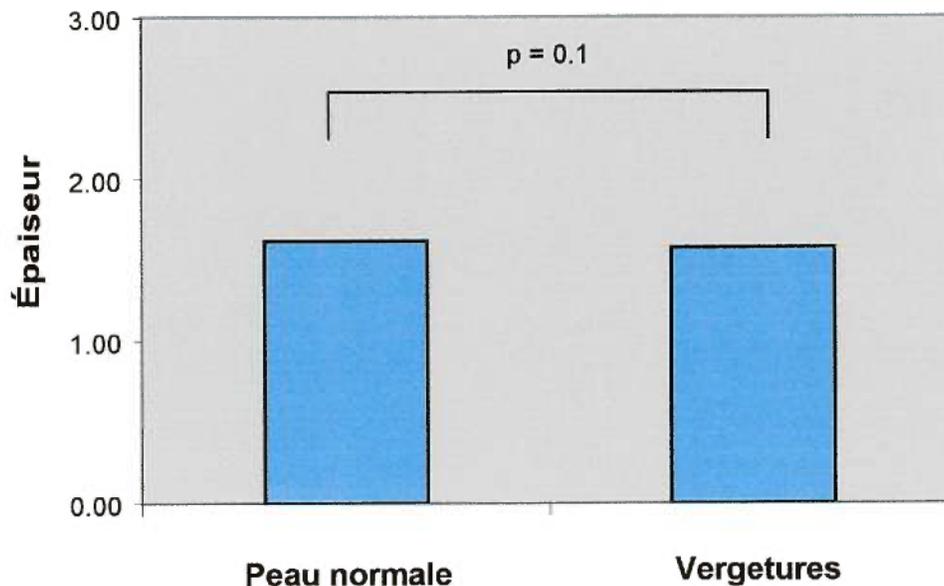


Figure 4 : Épaisseur (mm) de la peau et des vergetures mesurées par ultrasonographie ($p = 0,1$).

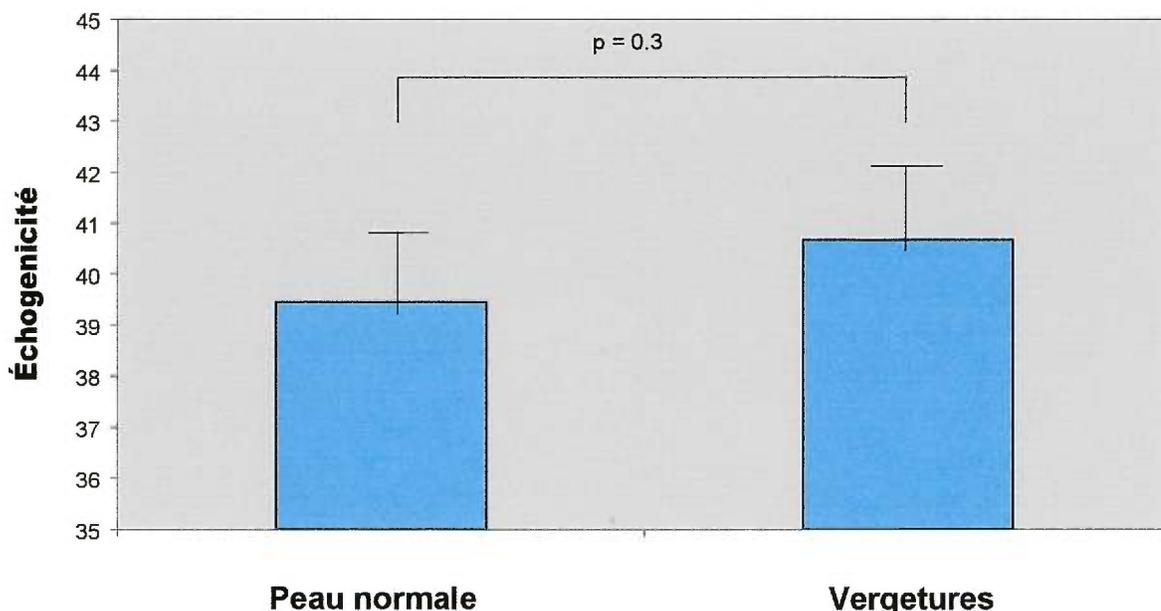


Figure 5: Échogénéité de la peau et des vergetures (A.U.) mesurée par ultrasonographie (p = 0,3).

Bien que les vergetures soient considérées comme des lésions cicatricielles et atrophiques, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'épaisseur du tégument cutané des vergetures et de la peau normale, cette épaisseur étant respectivement de 1,54 mm et 1,61 mm ($p = 0,1$). De même, la différence entre l'échogénéité des structures de la peau et celle des vergetures n'était pas statistiquement significative, la moyenne d'échogénéité de la peau étant de $39,5 \pm 11,4$ A.U. et celle des vergetures de $40,7 \pm 10,9$ A.U. ($p > 0,1$). L'épaisseur du tégument cutané de la vergeture n'était également pas corrélée ni avec l'âge de la lésion, ni avec le degré de sévérité clinique des vergetures.

Sur une échelle arbitraire de couleur allant de 0 à 255, des zones d'intensité différentes ont été identifiées arbitrairement par le logiciel, soit une zone de basse intensité correspondant à une échelle de 0 à 30, une zone de moyenne intensité allant de 31 à 179 et une zone de haute intensité allant de 180 à 255. Parmi ces zones, une différence a été constatée au niveau de celle de moyenne intensité, dont la moyenne était de $4,54 \pm 1,63$ mm² dans le cas de la peau adjacente et de $5,01 \pm 1,63$ mm² dans le cas des vergetures ($p < 0,01$; test-t pairé). Une

tendance a également été observée au niveau de la zone de basse intensité ($p = 0,09$; *Signed Rank test*) (Tableau VI, page 47).

Tableau VI. Résultats de l'ultrasonographie

Paramètre	Peau (n = 49) Moyenne \pm SD	Vergetures (n = 49) Moyenne \pm SD	Test Statistique	Valeur P
Épaisseur (mm)	1,61 \pm 0,27	1,54 \pm 0,23	<i>Signed Rank Test</i>	p = 0,1
Échogénicité (A.U.)	39,5 \pm 11,4	40,7 \pm 10,9	Test-t-pairé	p = 0,3
Densité (A.U.)	2,18 \pm 0,81	2,24 \pm 0,75	Test-t-pairé	p = 0,5
Zone haute Intensité (mm ²)	3,82 \pm 1,86	3,81 \pm 1,96	<i>Signed Rank Test</i>	p = 0,9
Zone moyenne Intensité (mm ²)	4,54 \pm 1,63	5,01 \pm 1,63	Test-t-pairé	p < 0,01
Zone basse Intensité (mm ²)	30,8 \pm 8,8	31,9 \pm 8,0	<i>Signed RankTest</i>	p = 0,09

6.2 ÉVALUATION D'UN TRAITEMENT À LA CRÈME RÉTINOÏNE 0,1 % PAR PHONOPHORÈSE ET APPLICATION TOPIQUE

6.2.1 Données démographiques

Parmi les 49 patientes évaluées au niveau de leurs vergetures, quarante ont été incluses dans l'étude de traitement des vergetures, randomisées en deux groupes de vingt. Ces deux groupes étaient comparables quant à leurs caractères démographiques et épidémiologiques, soit au niveau de l'âge (moyenne = 35 vs 32; $p = 0,46$), le poids (69 Kg vs 71 Kg; $p = 0,62$), la taille (165 cm vs 164 cm, $p = 0,36$), la durée d'évolution des vergetures (9,97 ans vs 10,38 ans; $p = 0,85$) et la largeur moyenne des lésions (6,2 mm vs 5,9 mm; $p = 0,96$). Cependant, dans le cas du paramètre de sévérité des vergetures, le groupe phonophorèse présentait un pointage de sévérité relativement plus élevé que celui du groupe trétinoïne ($p=0,048$; *Rank Sum Test*) (Tableau VII, page 48).

Dans le groupe traité avec la trétinoïne par phonophorèse, les vergetures sont apparues pendant la grossesse, alors que pour le groupe trétinoïne sans phonophorèse, la grossesse était en cause dans 85 % des cas et l'obésité dans 15 % des cas (Tableau VIII, page 48).

Tableau VII. Comparaison des données démographiques des deux groupes

	Groupe trétinoïne et phonophorèse (n = 20)	Groupe trétinoïne (n = 20)	Test statistique	P-value
Âge (ans)	35 ± 98	32 ± 11	test-t	p = 0,46
Poids (Kg)	69 ± 9	71 ± 15	test-t	p = 0,62
Taille (cm)	165 ± 6	164 ± 5	test-t	p = 0,36
Durée des Vergetures (années)	10 ± 9	10 ± 9	<i>Rank Sum Test</i>	p = 0,85
Sévérité	7	6	<i>Rank Sum Test</i>	p = 0,06
Largeur moyenne (mm)	6,2 ± 3,0	5,9 ± 2,3	<i>Rank Sum Test</i>	p = 0,96
Aire totale (mm²)	277 ± 238	234 ± 187	<i>Rank Sum Test</i>	p = 0,70

Tableau VIII. Causes des vergetures

	Groupe trétinoïne par phonophorèse	Groupe trétinoïne topique
Grossesse	20	17
Obésité	0	3
Totale	20	20

6.2.2 Données cliniques

6.2.2.1 Autoévaluation clinique par les patientes

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les deux groupes en termes d'amélioration de l'aspect des lésions, au cours des deux autoévaluations effectuées à la mi-traitement et à la fin du traitement.

En ce qui a trait à l'amélioration de la dépression des lésions, 57 % des patientes du groupe traité par trétinoïne par phonophorèse et 54 % du groupe témoin avaient un pointage de 1 ou 2 à 6 semaines du traitement ($p > 0,1$), ces pourcentages passant respectivement à 77 % et 75 % à la fin du traitement.

Dans le cas de l'amélioration de la visibilité des vergetures, 25 % des patientes du groupe trétinoïne sous phonophorèse et 55 % des patientes du groupe trétinoïne seule ont constaté une amélioration légère ou nette de la visibilité des lésions à six semaines de traitement ($p > 0,1$), ce taux passant respectivement à 46 % vs 68 % en fin de traitement ($p > 0,1$).

Quant à l'amélioration de la fermeté cutanée, elle a été constatée par 30 % des patientes du groupe phonophorèse, contre 18 % dans le groupe témoin ($p = 0,93$) à six semaines de traitement, ces pourcentages passant respectivement à 46 % et 25 % après 12 semaines de traitement ($p = 0,61$).

À la fin du traitement, 62 % des patientes du groupe traité à la vitamine A acide par phonophorèse ont constaté peu d'amélioration, comparativement à 75 % des patientes du groupe trétinoïne. Vingt-trois pourcent des patientes du groupe de phonophorèse ont noté une amélioration importante, contre aucune dans le groupe trétinoïne, mais la différence est restée non statistiquement significative ($p = 0,3$) (Tableau IX, page 50).

Une échelle de 4 niveaux de -1 à 2 a été utilisée pour évaluer les modifications des paramètres à mi et fin de traitement, paramètres décrits comme suit :

- La dépression
- La visibilité
- La fermeté cutanée
- L'amélioration globale

Tableau IX. Autoévaluation à la mi- et fin de traitement

		Groupe trétinoïne par phonophorèse		Groupe trétinoïne topique		Test de Chi-carrée	
		mi-trait. (n = 16)	fin du trait. (n = 13)	mi-trait. (n = 11)	fin du trait. (n = 8)	mi-trait.	fin du trait.
Dépression	-1	1 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	p = 0,96	p = 0,51
	0	6 (38 %)	3 (23 %)	5 (45 %)	2 (25 %)		
	1	7 (44 %)	8 (62 %)	5 (45 %)	4 (50 %)		
	2	2 (13 %)	2 (15 %)	1 (9 %)	2 (25 %)		
Visibilité	-1	1 (6 %)	0 (0 %)	3 (27 %)	0 (0 %)	p = 0,20	p = 0,47
	0	11 (69 %)	7 (54 %)	2 (18 %)	3 (38 %)		
	1	4 (25 %)	5 (38 %)	6 (55 %)	5 (68 %)		
	2	0 (0 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		
Fermeté cutanée	-1	1 (6 %)	1 (8 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	p = 0,93	p = 0,61
	0	9 (56 %)	6 (46 %)	8 (73 %)	6 (75 %)		
	1	6 (30 %)	6 (46 %)	2 (18 %)	2 (25 %)		
	2	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		
Amélioration globale	-1	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (18 %)	0 (0 %)	p = 0,05	p = 0,33
	0	6 (38 %)	2 (15 %)	4 (36 %)	2 (25 %)		
	1	9 (56 %)	8 (62 %)	5 (45 %)	6 (75 %)		
	2	1 (6 %)	3 (23 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		

6.2.2.2 Évaluation par l'investigateur (un dermatologue)

À la mi-traitement, il n'a été constaté que seulement 25 % d'amélioration légère à modérée dans le groupe traité à la vitamine A acide par phonophorèse, comparativement à 55 % dans le groupe trétinoïne topique, alors qu'en fin de traitement, une amélioration légère à modérée a été constatée chez 15 % du groupe phonophorèse et 38 % du groupe témoin. Cette différence est statistiquement non significative ($p = 0,34$; test de Chi-carré).

Au niveau du pointage de sévérité à la mi-traitement, le pointage était de 6,42 chez les patientes sous phonophorèse, contre 5,88 chez les patientes avec trétinoïne topique ($p = 0,46$), alors qu'en fin de traitement, les pointages respectifs étaient de 6,50 vs 5,75 ($p = 0,3$; *Mann-Whitney Rank Sum Test*).

6.2.3 Évaluations biophysiques

Dans le cas des mesures par laser Doppler, sur les 27 patientes pour lesquelles une évaluation du flux sanguin basal a pu être obtenue, relativement peu de patientes ont participé à l'étude clinique. Après randomisation dans les deux groupes et vu le faible nombre, la différence significative qui a été constatée entre le flux sanguin basal de la peau et celui des vergetures n'était plus observée, dû au faible nombre dans chaque groupe. Ainsi, en l'absence de différence significative au niveau du flux sanguin basal avant traitement, la comparaison à différentes étapes du traitement pour pouvoir comparer leurs effets sur le flux sanguin de base perdait de son intérêt scientifique et clinique et n'a donc pas été effectuée.

De même, pour l'ultrasonographie, du fait qu'une différence n'a pas été détectée au niveau de l'épaisseur ou de l'échogénicité des lésions cibles comparativement à la peau adjacente, les comparaisons sous traitement n'ont pas été effectuées.

6.2.4 Tolérance

6.2.4.1 Effets secondaires

Les effets secondaires ont été notés lors de chaque séance de phonophorèse, et pour à la fois chez le groupe sous phonophorèse et le groupe témoin sous séances simulées.

Aucun effet systémique a été rapporté. Les effets secondaires étaient tous sous forme de réactions locales. Essentiellement, les réactions suivantes ont été observées : érythème,

desquamation, sécheresse, prurit. L'importance de chaque réaction était tel que décrit ci-dessous :

- **Nul** : absence
- **Modéré** : réaction de faible intensité ne justifiant ni traitement, ni arrêt du protocole.
- **Moyenne** : réaction nécessitant une simple hydratation sans arrêt du protocole.
- **Sévère** : réaction importante nécessitant l'arrêt du protocole et un traitement spécifique.

Dix-neuf patientes ont cessé le traitement, 13 pour des raisons non reliées au traitement (7 dans le groupe sous phonophorèse et 6 dans le groupe témoin) et 6 patientes, toutes appartenant du groupe témoin, ont arrêté à cause d'effets secondaires locaux (Figure 6, page 52).

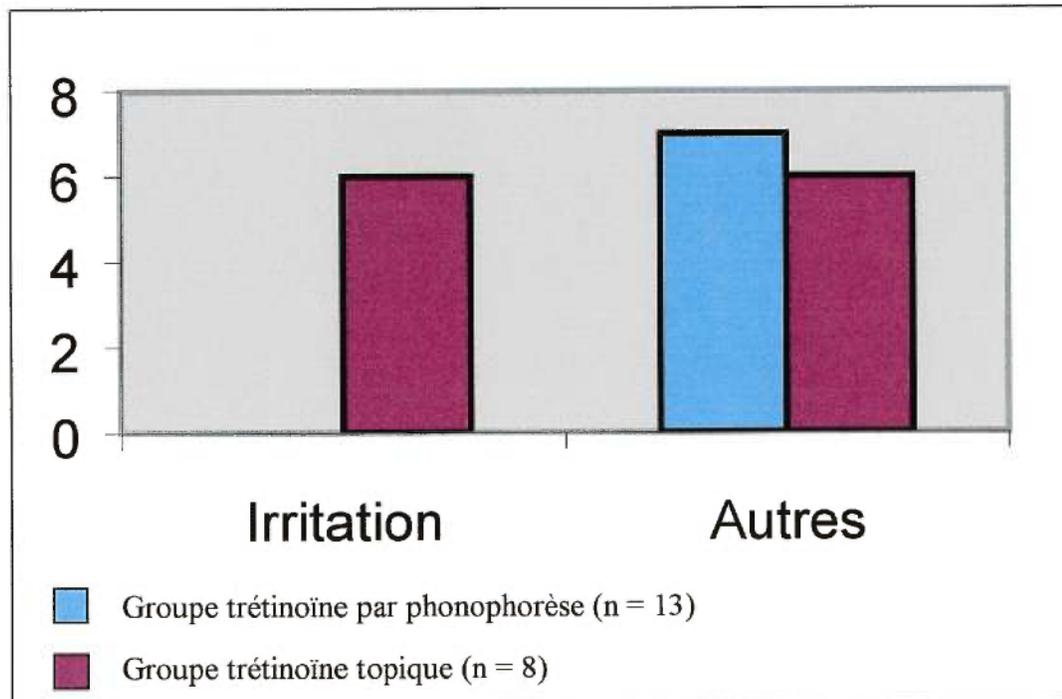


Figure 6 : Causes de l'arrêt du protocole dans les deux groupes

L'érythème et les brûlures ont été évalués à chaque traitement (24 évaluations) et analysés sur 4 périodes de temps (T1, T2, T3, T4), tel que décrit au chapitre 5 (page 37). Les résultats obtenus peuvent se résumer comme suit :

- À T1, l'érythème était déjà présent chez 5 des 18 cas dans le groupe sous phonophorèse, contre 17 des 19 cas dans le groupe trétinoïne topique.
- À T2, 8 des 18 cas du groupe trétinoïne par phonophorèse souffraient d'érythème, comparativement à 11 des 19 patientes du groupe trétinoïne topique.
- À T3, 4 des 18 cas du groupe trétinoïne par phonophorèse étaient atteintes d'érythème, comparativement à 12 des 19 cas du groupe témoin.
- À T4, 2 des 18 cas du groupe trétinoïne par phonophorèse présentaient de l'érythème, contre 9 des 19 cas du groupe trétinoïne topique (Figure 7, page 54).

Au niveau de la sensation de brûlure, elle a été mentionnée plus fréquemment comme suit :

- À T3, 8 des 18 cas du groupe trétinoïne par phonophorèse se plaignaient d'une sensation de brûlure, comparativement à 14 des 19 cas du groupe trétinoïne topique.
- À T4, 4 des 18 cas du groupe trétinoïne déploraient une sensation de brûlure, contre 10 des 19 cas dans le groupe trétinoïne topique (Figure 8, page 54).

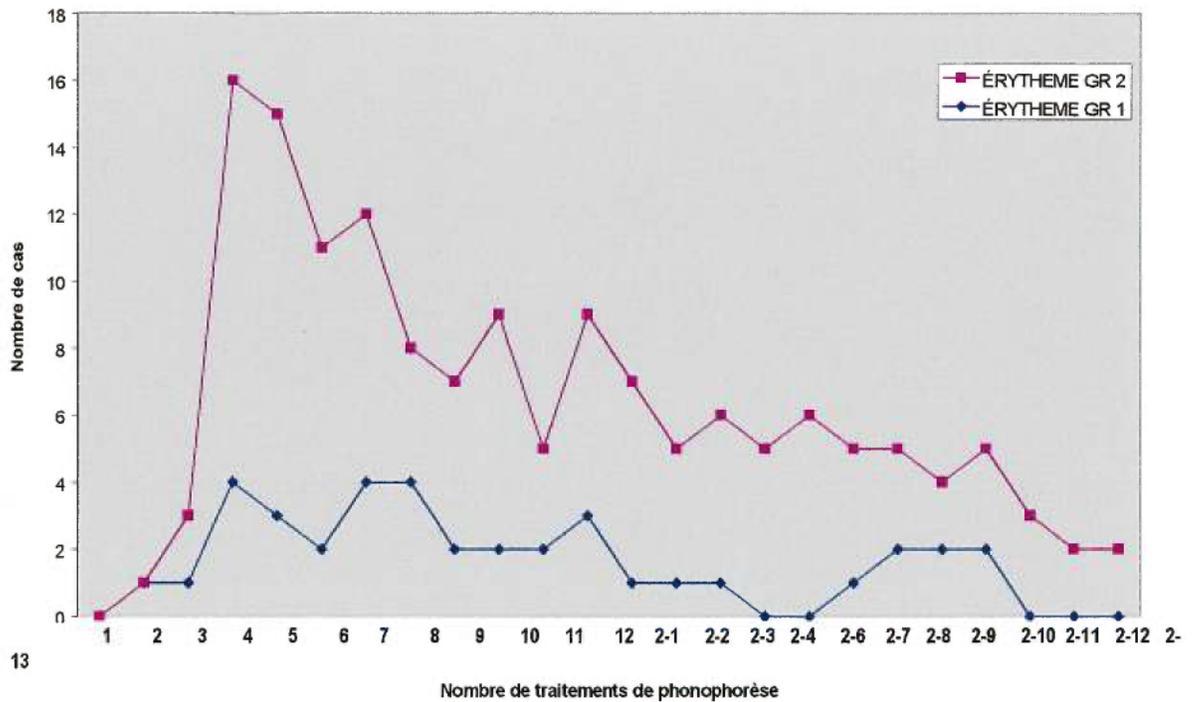


Figure 7 : Survenue de l'érythème dans le groupe traité par phonophorèse (« GR 1 ») et le groupe traité par application topique (« GR 2 »)

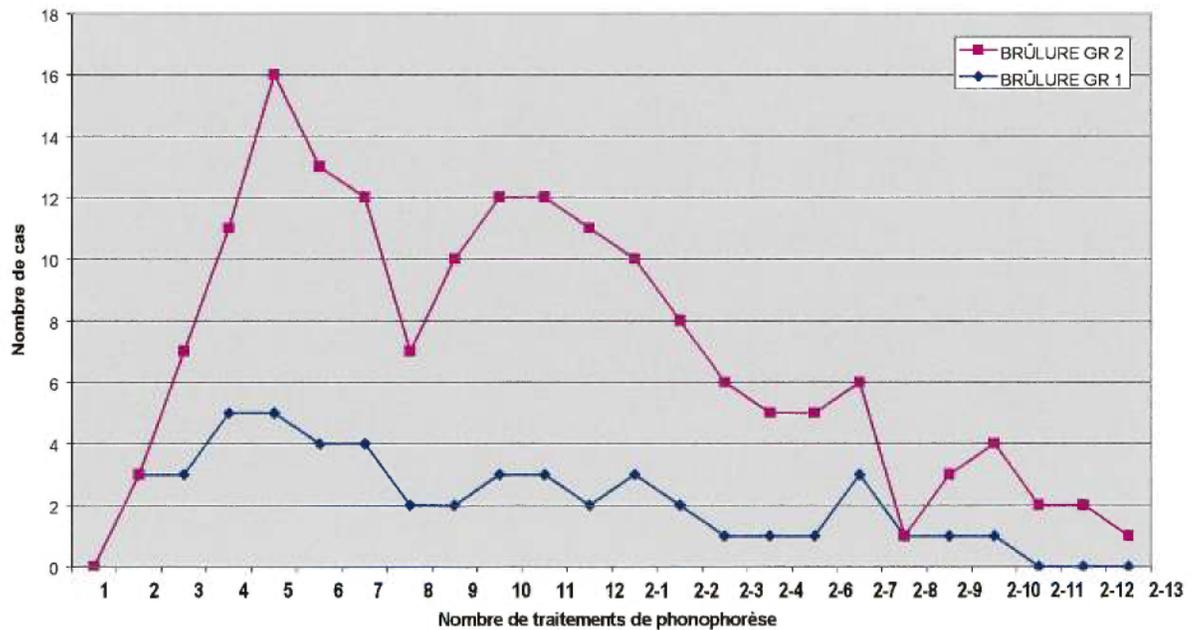


Figure 8 : Fréquence de la survenue de brûlures dans le groupe traité par phonophorèse (« GR 1 ») et le groupe traité par application topique (« GR 2 »)

CHAPITRE 7 :
DISCUSSION

Cette étude a évalué, *in vivo* chez l'humain, des méthodes biophysiques objectives des vergetures portant sur l'étude de la microcirculation et de l'écho-structure cutanée, en utilisant le laser Doppler et l'ultrasonographie à 20 MHz. À notre connaissance, il n'existe pas, dans la littérature, d'études portant sur les changements observés au niveau de ces paramètres au niveau cutané des vergetures.

Les évaluations généralement utilisées en dehors des replicas cutanées de type profilométrie utilisés par MacDaniel (1996), sont essentiellement soit d'ordre morphologique - et donc subjectives -, soit immuno-histo-chimiques et elles sont alors agressives ou invasives, nécessitant une biopsie cutanée.

Cette étude a révélé que le flux sanguin basal est plus élevé au sein des vergetures qu'au niveau de la peau normale adjacente. Une augmentation du flux sanguin basal a déjà été constatée dans certaines pathologies cutanées. Ainsi, dans l'étude de Timar (1997), une augmentation similaire du flux sanguin basal a été notée aussi bien dans les ulcères cutanés que dans les cicatrices hypertrophiques ou chéloïdiennes, ce qui représente un argument supplémentaire en ce qui a trait à la similitude déjà constatée, sur le plan histologique, entre les vergetures et les cicatrices. De ce fait, le domaine touchant les vergetures peut bénéficier des progrès thérapeutiques qui s'opèrent dans le domaine de la cicatrisation. À cet égard, l'augmentation du flux sanguin basal ne paraît pas être en rapport avec le degré d'érythème. Cette constatation est en accord avec l'étude réalisée par Mattson (1995), dans laquelle des brûlures thermiques de premier degré associées à de l'érythème n'étaient pas accompagnées d'augmentation du flux sanguin basal. Dans la sclérodermie, le flux sanguin basal se trouve également augmenté dû à une hyperémie réactionnelle, sans pour autant qu'il y ait un érythème (Serup, 1984).

L'érythème, par contre, paraît corrélé à l'âge de la vergeture, en ce que plus la lésion est jeune plus, elle est érythémateuse. Cette donnée est en accord avec la littérature (De Lacharrière, 1988).

L'évaluation de l'échostructure des vergetures, dans la présente étude, n'a pas décelé de différence significative par rapport à la peau normale, ni au niveau de la mesure de

l'épaisseur, ni de l'échogénicité des vergetures. Alors que les études histologiques confirment toutes la nature atrophiée des vergetures, ce qui devrait donc se traduire par une diminution de l'épaisseur de la peau à leurs niveaux (Arem, 1980; Pinkus, 1966; Vilanova, 1968; Zhengh, 1985). Cependant, les corrélations entre l'aspect histologique et l'aspect échographique n'est pas toujours possible, du fait que dans le cas de la première technique, la peau est soumise à des modifications dues aux différentes procédures de laboratoire, alors que l'échographie est une technique plus proche de ce qui se passe *in vivo* (Serup, 1995). De plus, l'échodensité des vergetures paraît identique à celle de la peau normale. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les altérations majeures observées dans les vergetures sont plutôt d'ordre qualitatif que quantitatif. Les fibres de collagène et fibres élastiques sont altérées dans leurs aspects, et non quantitativement. Cette donnée échographique est en accord avec l'étude de Kang (1996), qui a effectué des dosages immuno-histochimiques quantitatifs du pro-collagène de la peau et des vergetures et n'a pas constaté de différences significatives.

La vitamine A acide est reconnue pour traiter les lésions acnéiques et les altérations dermiques du photo-vieillessement (Kligman, 1986). Elle a une action réparatrice sur la cicatrisation des plaies par une importante action dans la phase macrophagique de l'inflammation (Hunt, 1986). Ceci expliquerait le résultat favorable obtenu dans le traitement des vergetures récentes datant de moins de six mois, les lésions qui sont encore au stade inflammatoire (Kang, 1996).

Des résultats positifs ont été obtenus dans le traitement des lésions post acnéiques qui sont au stade cicatriciel, en augmentant la pénétration de la trétinoïne par ionophorèse (Schmidt, 1995). Cependant, dans la présente étude, l'administration de trétinoïne par phonophorèse n'a pas démontré de supériorité par rapport à la simple application topique et n'a pas amené d'amélioration significative. Cette absence de différence significative pourrait en fait être attribuable au faible nombre de sujets ayant terminé l'étude. Il convient également de noter l'absence d'effets secondaires dûs à la phonophorèse, les effets secondaires constatés étant en fait tous en rapport avec la vitamine A acide et habituellement reliés à ce produit.

En conclusion, des méthodes d'évaluation non-invasive pour quantifier les vergetures sont indispensables pour mieux étudier les résultats des différentes thérapeutiques proposées

et permettront éventuellement d'établir des comparaisons entre les études. Le laser Doppler a montré son intérêt dans l'évaluation des vergetures et pourrait servir pour évaluer les traitements. Son utilisation est facile, reproductible et non-invasive. Cette technique peut être couplée à une méthode calorimétrique pour apprécier l'évolution de vergetures sous traitement.

L'échographie cutanée à 20 MHz n'a pas permis de mettre en évidence de façon concluante de différences entre les vergetures et la peau adjacente. Le développement d'autres appareils avec une meilleure résolution pourrait s'avérer plus fiable et plus adapté pour cette pathologie, telle que l'ultrasonographie à 50 MHz.

La vitamine A acide reste le produit de référence pour traiter précocement les vergetures. Pour les lésions plus anciennes, elles pourraient bénéficier des progrès constamment réalisés dans le domaine du laser thérapeutique. Cette méthode pourrait révolutionner le traitement des cicatrices, mais reste cependant assez onéreuse et ne peut être à la portée de tous.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Abergel, R.P., R.F. Lyons, J.C. Castel, R.M. Dweyer, J. Uitto**, Biostimulation of Wound Healing by Lasers: Experimental Approaches in Animal Models and in Fibroblast Cultures, *J. Dermatol. Surg.Oncol.*, (1987) **13**, 127-133.
- 2- **Adam J.E., G. Craig**, Striae and Their Relation to Topical Steroid Therapy, *Canad. Med. Ass. J.*, (1965) **92**, 289-291.
- 3- **Akins, D.L., J.L. Meisenheimer, R.L. Dobson**, Efficacy of the Drionic Unit in the Treatment of Hyperhidrosis, *Journal of the American Academy of Dermatology*, (1987) **16**, 828-832.
- 4- **Anderson, MAJ L. L., MAJ M.L. Welch, LTC W.J. Grabski**, Allergic contact dermatitis and reactivation phenomenon from iontophoresis of 5-fluorouracil, *Journal of the American Academy of Dermatology*, (1997) Vol.36, No. 3 Part 1, 478-479.
- 5- **Andressi, L.**, Bioengineering in dermatology : General aspects and perspectives, *Clinics in Dermatology*, (1995) **13**, 289,292.
- 6- **Arem, A.J., C.W. Kischer**, Analysis of Striae, *Plastic Reconstruct Surgery*, (1980) **65**, 22-29.
- 7- **Bauer, E.A., J.L. Seltzer, A.Z. Eiser**, Inhibition of collagen degradative enzymes by retinoic acid in vitro, *J. Am. Acad. Dermatol*, (1982) **6**, 604-607.
- 8- **Bertolucci, L.E.**, Introduction of Antiinflammatory Drugs by Iontophoresis: Double Blind Study, *J. Orthopaedic and Sports Physycal Therapy*, (1982) Vol.4, **2**, 103-108.
- 9- **Bezzant, J. L., R. L. Stephen, T. J. Petelenz, S. C. Jacobsen**, Painless cauterization of spider veins with the use of iontophoretic local anesthesia, *J. of the American Academy of Dermatology*, (1988) Vol. 19, No.5, Part 1, 869- 875.

- 10- **Bhangoo, K. S., J. K. Quinlivan, J. R. Connelly**, Elastin Fibers in Scar Tissue, *Plastic and Reconstructive Surgeons*, (1976) Vol.57, No. 3, 308-313.
- 11- **Bommannan, D., H. Okuyama, P. Stauffer, R. H. Guy**, Sonophoresis .I. The Use of High-Frequency Ultrasound to Enhance Transdermal Drug Delivery, *Pharmaceutical Research*, (1992) Vol. 9, No 4, 559-564.
- 12- **Boxhall, M., J. Frost**, Iontophoresis and herpes labialis, *The Medical Journal of Australia*, (1984) **140**, 686-687.
- 13- **Brand, N., M. Petkovick, A. Krust, P. Chambon, H. De Thé, A. Marchio, P. Tiollais, A. Dejean**, Identification of a second human retinoic acid receptor, *Nature*, (1988) Vol. 332, 850-853.
- 14- **Breathnach, A. S.**, Ultrastructure of epidermis and dermis in striae atrophicae, *Striae Distensae* Edition G. Moretti and A. Rebora, Brocades Milan Italy, (1976) 35.
- 15- **Burg, G.**, Histochemistry and cytochemistry of striae distensae, *Striae Distensae* Edition G. Moretti and A. Rebora Brocades Milan Italy, (1976) 23-24.
- 16- **Burnette, R. R., D. Marrero**, Comparaison between the iontophoretic and passive transport of thyrotropin releasing hormone across excised nude mouse skin, *J. Pharm. Sci.*, (1986) **75**, 738-743.
- 17- **Byl, N.**, The Use of ultrasound as an Enhancer for Transcutaneous Drug Delivery: Phonophoresis, *Physical Therapy*, (1995) Volume 75 Number 6, 539-553.
- 18- **Calcan, C.D.**, Use and Abuse of Topical Steroids, *Dermatologica*, (1976) **152**, 247-251.

- 19- **Cameron, M. H., L.G. Monroe**, Relative Transmission of Ultrasound by Media Customarily Used for Phonophoresis, *Physical Therapy*, (1992) Vol.72, No2,142-148.
- 20- **Carr, R. D., J. F. Hamilton**, Transverse Striae of the Back, *Arch. Derm.*, (1969) Vol. 99, 26-30.
- 21- **Castor, D. J., R. P. Abergel, C. Keeker, R. M. Dweyer, M. A. Leasavoy, J. Uitto**, Effects of the ND : YAG Laser on DNA Synthesis and Collagen Production in Human Skin Fibroblast Cultures, *Ann. Plast. Surg.*, (1983) **11**, 214-221.
- 22- **Chang, B. K., T. H. Guthrie , K. Hayakawa, L.P. Gangarosa**, A Pilot Study of Iontophoretic Cisplatin Chemotherapy of Basal and Squamous Cell Carcinomas of the Skin, *Arch. Dermatol.*, (1993) Vol. 129, 425-427.
- 23- **Chernosky, M. E., J.M. Knox**, Atrophic Striae After Occlusive Corticosteroid Therapy, *Arch.Dermatol*, (1964) Vol.90, 15-19.
- 24- **Chiang, T. C.**, Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Assay for Low Levels of Retinoic Acid in Human Blood, *Journal of Chromatography*, (1980) **182**, 335-340.
- 25- **Chien, Y. W., O. Siddiqui, W. Shi, P. Lelawongs, J. Liu**, Direct current iontophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs, *J. Pharm. Sci.*, (1989) **78**, 376-383.
- 26- **Chytil, F.**, Vitamin A and Skin, L.A. Goldsmith Edition *Biochemistry and Physiology of the Skin: Oxford University Press New York*, (1983) 1187-1199.
- 27- **Chytil , F.**, Retinoids intracellular binding proteins and mechanism of action, J. H. Saurat Edition *Retinoids : New trends in research and therapy Karger Bâle*, (1985) 20-27.

- 28- **Chytil, F.**, Retinoic acid: Biochemistry and metabolism, *J. of the American Academy of Dermatology*, (1986) Vol. 15, No.4, Part 2, 741-747.
- 29- **Cullander, C., R. H. Guy**, Sites of Iontophoretic Current Flow Into the Skin : Identification and Characterization with the Vibrating Probe Electrode, *J. invest Dermatol*, (1991) **97**, 55-64.
- 30- **Daily, T. J., W. L. Weston**, Retinoid effects on fibroblast proliferation and collagen synthesis in vitro and on fibrotic disease in vivo, *J. of the American Academy of Dermatology*, (1986) Vol. 15, No. 4, Part 2, 900-902.
- 31- **Darvay, A., K. Acland, W. Lynn, R. Russel-Jones**, Striae formation in two HIV-positive persons receiving protease inhibitors, *J. of the American Academy of Dermatology*, (1999) Vol. 41, No. 3, Part 1, 467-469.
- 32- **Delacerda, F. G.**, Iontophoresis for treatment of skinsplints, *J. Orthopaed Sports Phys Therapy*, (1982) **4**, 183-187.
- 33- **De Lacharrière, O.**, Vergetures, *Encycl. Med. Chir. (Paris-France) Dermatologie*, (1988) 12640 A.
- 34- **De Luca, H. F.**, Peripheral metabolism of retinoids, *J.H. Saurat Edition Retinoids : new trends in research and therapy*; Karger, Bâle, (1985) 12-19.
- 35- **Dinno, M. A., M. Dyson, S. R. Young, et al.**, The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound, *Ultrasound Medical Biol.*, (1989) **34**, 1543-1552.
- 36- **Ebert, M. H.**, Hypertrophic striae distensae, *Arch. Dermatol. Syphilol*, (1933) Vol. 28, 825-835.

- 37- **Eckert, R. L., H. Green**, Cloning of cDNAs specifying vitamin A-responsive human keratins, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1984) Vol. 81,4321-4325.
- 38- **Eichner, R.**, Epidermal effects of retinoids: In vivo Studies, J. of the American Academy of Dermatology, (1986) Vol.15, No.4, Part 2, 789-796.
- 39- **Elias, P. M.**, Epidermal effects of retinoids: Supramolecular observations and clinical implications, J. of the American Academy of Dermatology, (1986) Vol.15, No.4, Part 2, 797.
- 40- **Elson, M. L.**, Treatment of Striae Distensae with Topical Tretinoin, J. Dermatol. Surg. Oncol., (1990) **16**, 267-270.
- 41- **Elson, M. L.**, Topical tretinoin in the treatment of striae distensae and in the promotion of wound healing, a review, J. Dermatol. Treat., (1994) **5**, 163-165.
- 42- **Elton, R. F., H. Pinkus**, Striae in Normal Men, Arch. Derm., (1966) Vol. 94, 33-34.
- 43- **Epstein, N.N., W. L. Epstein, J. H. Epstein**, Atrophic Striae in Patients with Inguinal Intertrigo, Arch dermatol., (1963) Vol.87, 450- 457.
- 44- **Fimiani, M., A. Castelli, E. Pianigiani et al.**, Use of ultrasound in planning radiotherapy of skin epithelioma, (Abstract) Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, DC, (1993).
- 45- **Fornage, B. D., J. L. Deshayes**, Ultrasound of Normal Skin, J. Clin. Ultrasound, (1986) **14**, 619-622.
- 46- **Fuchs, E., H. Green**, Regulation of Terminal Differentiation of Cultured Human Keratinocytes by Vitamin A, Cell., (1981) Vol. 25 617-625.

- 47- **Gangarosa, L. P., L. J. Payne, K. Hayakawa, W. J. McDaniel, R. E. Davis, B. M. Thompson**, Iontophoretic Treatment of Herpetic Whitlow, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, (1989) Vol. 70, 336-340.
- 48- **Garagiola, U., U. Dacatra, F. Braconaro, E. Porretti, A. Pisetti, V. Azzolini**, Iontophoretic Administration of Pirprofen or Lysine Soluble Aspirin in the Treatment of Rheumatic Diseases, *Clinical Therapeutics*, (1988) Vol. 10, No. 5, 553-558.
- 49- **Giguère, V., E.S.Ong, P. Segui, R. M. Evans**, Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid, *Nature*, (1987) Vol. 330, 624-629.
- 50- **Gilfix, B. M., R. L. Eckert**, Coordinate Control by Vitamin A of Keratin Gene Expression in Human Keratinocytes, *J. of Biological chemistry*, (1985) Vol. 260, No. 26, 14026-14029.
- 51- **Goodman, D. S.**, Retinoid binding proteins in plasma and cells, J. H. Saurat, Edition *Retinoids : new trends in research and therapy* Karger Bâle, (1985) 2-11.
- 52- **Grimnes, S.**, Pathways of ionic flow through human skin in vivo, *Acta Dermatol. Venereol (Stockh)*, (1984) **64**, 93-98.
- 53- **Harris, P. R.**, Iontophoresis: Clinical Research in Musculoskeletal Inflammatory Conditions, *J. of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, (1982) Vol.4, No. 2, 109-112.
- 54- **Hasson, S. M., S. E. English, J. C. Daniels**, Reich : Effect of iontophoretically delivered dexamethason on muscle performance in rheumatoid arthritic joint, *Arthritis Care Res* 1, (1988) 177-182.
- 55- **Hasson, S. M., G. H. Henderson, J. C. Daniels, D. A. Scheib**, Exercise training and dexamethason iontophoresis in rheumatoid arthritis: a case study, *Phys. Can.*, (1991) **43**, 11-14.

- 56- **Henley, E. J.**, Safety and Liability Letter; Comment, *Physical Therapy*, (1992) Vol. 72, No.6, 466.
- 57- **Hermann, R. C., C.N. Ellis, D. W. Fithing and al.**, Measurement of epidermal thickness in normal skin and psoriasis with high-frequency ultrasound, *Skin Pharmacol.*, (1988) 1,128-136.
- 58- **Huges, B. R., D. Black, A. Srivastva, and al.**, Comparaison of techniques for noninvasive assessment of skin tumors, *Clin Exp. Dermatol.*, (1987) 12, 108-111.
- 59- **Hunt, T. K.**, Vitamin A and wound healing, *J. of the American Academy of Dermatology*, (1986) Vol.15, No.4, Part 2, 817-821.
- 60- **Hunter, J. A. A., J. B. Finlay**, Scanning electron microscopy of normal human scar tissue and keloids, *Br. J. Surg.*, (1976) Vol.63, 826-830.
- 61- **Janssen De Limpens AMP**, The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid, *Br. J. Dermatol.*, (1980) 103, 319-323.
- 62- **Kahn, J.**, A Case Report: Lithium Iontophoresis for Gouty Arthritis, *J. of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, (1982) Vol.4, No.2, 113-114.
- 63- **Kang, S., K. J. Kim, C. E. M. Griffiths, T. Y. Wong , and al.**, Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Improves Early Stretch Marks, *Arch. Dermatol.*, (1996) Vol. 132, 519-526.
- 64- **Kassan, D. G., A. M. Lynch, M. J. Stiller**, Physical enhancement of dermatologic drug delivery: Iontophoresis and Phonophoresis, *J. of American Academy of Dermatology*, (1996) Vol. 34, No.4, 657-666.

- 65- **Kligman, A. M., G. L. Grove, R. Hirose, J. J. Leyden**, Topical tretinoin for photoaged skin, *J. of the American Academy of Dermatology*, (1986) Vol. 15, No. 4, Part 2, 836-856.
- 66- **Knutson, K., R. O. Potts, D. B. Guzek, G. M. Golden, J. E. McKie, W. J. Lambert, W. I. Higuchi**, Macro and molecular physical-chemical considerations in understanding drug transport in the stratum Corneum, *J. Controlled Release*, (1985) **6**, 67-87.
- 67- **Lekas, M. D.**, Iontophoresis Treatment, *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, (1979) **87**, 292-298.
- 68- **Lescure, F., R. Gurny**, Utilisation du principe de l'iontophorèse ou de l'électrophorèse pour le contrôle de la libération de substances médicamenteuses, *Pharm. Acta. Hel.*, (1989) Vol.64, No. 8, 210-219.
- 69- **Maloney, J. M.**, Local Anesthesia Obtained via Iontophoresis as an Aid to Shave Biopsy, *Arch. Dermatol.*, (1992) Vol. 128, 331-332.
- 70- **Mattsson, U., A. Jönsson, M. Jontell, J. Cassuto**, Digital image analysis (DIA) of colour changes in human skin exposed to standardized thermal injury and comparison with laser Doppler measurements, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, (1996) **50**, 31-42
- 71- **McDaniel, D. H., K. Ash, M. Zukowski**, Treatment of Stretch Marks with 585-nm Flashlamp-pumped Pulsed Dye Laser, *Dermatol. Surg.*, (1996) **22**, 332-337.
- 72- **McDiarmid T., P. N. Burns**, Clinical Applications of Therapeutic Ultrasound, *Physiotherapy*, (1987) Vol. 73, No.4,14-21.

- 73- **Myers, S. L., J. S. Cohen, P. W. Sheets, J. R. Bies**, B-Mode Ultrasound Evaluation of Skin Thickness in Progressive Systemic Sclerosis, *J. of Rheumatology*, (1986) **13**, 577-580.
- 74- **Montgomery H.**, *Dermatopathology*, New York, NY: Harper & Row Publishers Inc., (1967) **26**, 776.
- 75- **Mumtaz, A. D., A. Crum, A.C. Lawrence**, The effect of therapeutic ultrasound on electrophysiological parameters of frog skin, *Ultrasound Med. Biol.*, (1989) **5**, 461-470.
- 76- **Nemeth, A. J.**, Lasers and wound healing, *Dermatol. Clin: Wound Healing*, (1993) **11**, 783-789.
- 77- **Newman, J.T., M. D. Nellerroe, J. L. Carnett**, Hydrocortisone Phonophoresis, *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, (1992) Vol. **82**, No.8, 432-435.
- 78- **Okun, M. R.**, Topical tretinoin for photo-aged skin, *JAMA*, (1988) **259**, 3271-3272.
- 79- **Oppenheim, M.**, In discussion on white JC striae distensae, *Arch. Derm. (Chicago)*, (1947) **55**, 560
- 80- **Ott, D. B., P.A. Lachance**, Retinoic acid – a review, *American Journal Nutrition*, (1979) **32**, 2522-2531.
- 81- **Petkovich, M., N. J. Brand, A. Krust, P. Chambon**, A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors, *Nature*, (1987) Vol. **330**, 444-450.
- 82- **Pierragi, M. T., M. Julian, M. Delmas, et al.**, Striae: morphological aspects of connective tissue, *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, (1982) **396**, 419.

- 83- **Pinkus, H., M. K. Keech, A. H. Mehregan**, Histopathology of striae distensae, with special reference to striae and wound healing in the marfan syndrome, *Journal of Investigative Dermatology*, (1966) Vol.46, No.3, 283-289.
- 84- **Plet, A., F. Raynaud, D. Evain-Brion**, Mécanisme d'action de l'acide rétinoïque, *Médecine/Sciences Synthèse*, (1988) 4,618-623.
- 85- **Poidevin, L. O. S.**, Striae gravidarum. Their relation to adrenal cortical hyperfunction, *Lancet*, (1959) 2, 436-439.
- 86- **Pribanich, S., F.G. Simpson, B. Held, C. L. Yarbrough, S.N. White**, Low-Dose Tretinoin Does Not Improve Striae Distensae: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Therapeutics for the Clinician*, (1994) 54, 121-124.
- 87- **Quillin, W.S.**, *Athletic Train*, Summer, (1980) 109-110.
- 88- **Robert, P.**, Étude de la peau, *Dermatopharmacologie clinique*, Robert P. Edisem, St-Hyacinthe, (1985) 1^{ière} édition.
- 89- **Rosenthal, D. B.**, Striae atrophicae cutis, *The Lancet*, (1937) 232, 557-560.
- 90- **Russo, J., A.G. Lipman, T. J. Comstock, B.C. Page, R.L. Stephen**, Lidocaine Anesthesia: Comparison of Iontophoresis, Injection, and Swabbing, *American Journal of Hospital Pharmacy*, (1980) 37, 843-847.
- 91- **Saxena, J., N. Sharma, M.C Makoid, U.V. Banakar**, Ultrasonically Mediated Drug Delivery, *Journal of Biomaterials Applications*, (1993) 7, 277-296.
- 92- **Schaeffer, H.**, Penetration of vitamin A into human skin, *Aesch. Acta. Derm. Venereol. (Stockh)*, (1975) 74, 50s-55s.

- 93- **Schmidt, J. B., M. Binder, W. Macheiner, C. Bieglmayer**, New treatment of atrophic acne scars by iontophoresis with estriol and tretinoin, *International Journal of Dermatology*, (1995) Vol. 34, No.1, 53-57.
- 94- **Seidenari, S., A. Di Nardo**, Scanning Evaluation of Allergic Reaction with Binary Transformation and Image Analysis, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, (1992) Suppl.175: 3-7.
- 95- **Serup, J.**, Characterization of Contact Dermatitis and Atopy using Bioengineering Techniques. A Survey, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, (1992) Suppl. 177, 14-25.
- 96- **Serup, J., J. Kristensen**, Blood flow of morphea plaques as measured by laser Doppler flowmetry, *Arch. Dermatol. Res.*, (1984) 276-322.
- 97- **Serup, J., J. Keiding, A. Fullerton**, High Frequency Ultrasound Examination of Skin: Introduction and guide – Handbook of non-invasive methods and the skin, (1995).
- 98- **Shall, L., R.G. Newcombe, M. Lush, R. Marks**, Dose-response Relationship Between Objective Measures of Histamine-induced Weals and Dose of Terfenadine, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, (1991) **71**, 199-204.
- 99- **Shelly, W.B., W. Cohen**, Stria Migrans, *Arch. Dermatol.*, (1964) Vol.90, 193-194.
- 100- **Shen, J. L., G. L. Lin, W. M. Li**, A new strategy of iontophoresis, for hyperhidrosis, *J. Am. Acad. Dermatol.*, (1990) **22**, 239-241.
- 101- **Sheu, H. M., H.S. Yu, C-H. Chang**, Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae, *J. Cutan Pathol.*, (1991) **18**, 410-416.
- 102- **Shirai, Y.**, Studies in Striae Cutis of Puberty, *Hiroshima J. Med. Sci.*, (1966) **8**, 215-222.

- 103- **Shuster, S.**, The cause of striae distensae, *Act. Derma. Venereol.*, (1985) **65**, 161-169.
- 104- **Siegenthaler, G., J. H. Saurat, R. Hotz, M. Camenzind , Y. Merot**, Cellular Retonic Acid - but Not Cellular Retinol-Binding Protein Is Elevated in Psoriatic Plaques, *J. Invest Dermatol.*, (1986) 42-45.
- 105- **Simkin, B., R. Arce**, Steroid excretion in obese patients with colored abdominal striae, *New England Journal of medicine*, (1962) Vol.266, No. 20, 1031-1035.
- 106- **Simpson, S. L.**, Significance of coloured lineae, *The Lancet*, (1950) **2**, 595.
- 107- **Sisson, W. R.**, Colored striae in adolescent children, *J. Pediatr.*, (1954) **45**, 520-531.
- 108- **Smith, LTC. K. J. MC.USA; J. L. Konzelman DDS, MAJ. F. A. Lombardo MSC, USN; CDR H. G. Skelton III, USN; et al.**, Iontophoresis of Vinblastine Into Normal Skin and for Treatment of Kaposi's Sarcoma in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients, *Arch Dermatol*, (1992) , **128**, 1365-1370.
- 109- **Sporn, M. B., A. B. Roberts, N. S. Roche, H. Kagechika, K. Shudo**, Mechanism of action of retinoids, *J. Am Acad Dermatol*, (1986) **15**, 756-764.
- 110- **Strickland, S., V. Mahdavi**, The Induction of Differentiation in Teratocarcinoma Stem Cells by Tetinoic Acid, *Cell.*, (1978) **15**, 393-403.
- 111- **Timar, O. M., G. Viau, L. Vachon, J. Tousignant, M. Lassonde, P. Harris, T. Abribat**, Mise au point de méthodologies non-invasives et quantitatives pour l'évaluation des ulcères cutanés chez l'homme, *Mémoire Maître ès science en nutrition*, (1997) 47-95.
- 112- **Troisier, E., P. Menetrier**, Histologie des vergetures, *Ann Gynecol Obstet (Paris)*, (1889) **31**, 206.

- 113- **Tsuji, T., M. Sawabe**, Elastic fibers in striae distensae, *J Cutan Pathol* (1988) **15**, 215-222.
- 114- **Tyle, P., P. Agrawala**, Drug Delivery by Phonophoresis, *Pharmaceutical Research*, (1989) Vol.6, No.5, 355-361.
- 115- **Vecchini, L., E. Grossi**, Ionization with Diclofenac Sodium in Rheumatic Disorders : A Double-Blind Placebo-Controlled Trial, *J Int Med Res*, (1984) **12**, 346-350.
- 116- **Vilanova, X., J. Pinol-Aggade**, Les vergetures In les maladies du tissu élastique cutané, 12^e congrès de l'association des Dermatologues et Syphiligraphes – Masson et Cie édition Paris, (1968) 285,318.
- 117- **Wells, P. N.**, Biomedical ultrasonic, New York Academic Press, (1977) 421-430.
- 118- **Yamazaki, S., I. Katayama, Y. Kurumaji, H.Yokozeki, K.Nishioka**, Contact urticaria induced by mexiletine hydrochloride in a patient receiving iontophoresis, *Br. J. Dermatol.*, (1994) **130**, 538-540.
- 119- **Zeltzer, L., M. Regalado, L. S. Nechter**, Iontophoresis versus subcutaneous injection: a comparison of two methods of local delivery in children, *Pain*, (1991) **44**, 73-78.
- 120- **Zheng, P., R. M. Lavker, A. M. Kligman**, Anatomy of striae, *Br J Dermatol*, (1985) **112**, 185-193.

ANNEXES

ANNEXE I

Tableau récapitulatif des résultats du laser Doppler pour l'évaluation pré-traitement.

		Nombre de patients mesurés pour :		Moyenne ou médiane du Flux		Test Statistique	p value
		peau	vergetures	peau	vergetures		
Patients 1 à 20 + Patients 32 et 9026 (n = 22)	S 1	n = 10	n = 12	22,2	34,7	<i>Mann-Whitney Rank Sum Test</i>	p = 0,1
	S2	n = 12	n = 10	15,5	17,0	t-test	p = 0,49
Patients 21 à 49 Sauf 32 et 9026 (n = 27)	S1	n = 27	n = 27	56,8	74,8	t-test pairé	p = 0,006
	S2	n = 27	n = 27	17,44	22,6	t-test pairé	p = 0,008
Patients 1 à 49 Selon la Sonde S1 ou S2	S1	n = 37	n = 39	35,9	56,6	<i>Mann-Whitney Rank Sum test</i>	p = 0,01
	S2	n = 39	n = 37	15,5	16,2	<i>Mann-Whitney Rank Sum test</i>	p = 0,56

ANNEXE II

PROTOCOLE CLINIQUE

MODIFICATIONS APPORTÉES AU PROJET DE RECHERCHE :
ÉVALUATION D'UN TRAITEMENT PAR VITAMINE A ACIDE
TOPIQUE DANS LE TRAITEMENT DES
VERGETURES ABDOMINALES.

RÉSUMÉ DU PROJET :

Nombre de patients; 40 divisés en 2 groupes : 20 patients « groupe trétinoïne topique délivrée par Ultrason » et 20 patients « trétinoïne topique seule », les séances d'Ultrason pour le groupe contrôle seront simulées.

Les striae distensae sont des cicatrices linéaires se formant dans les zones de dommages dermiques. Elles se caractérisent histologiquement par un amincissement de l'épiderme, les faisceaux de collagènes sous-jacents sont arrangés d'une façon linéaire par rapport à la surface. En microscopie électronique, il y a une grande abondance de fibres élastiques fines, ondulées et embranchées. Les facteurs prédisposant au développement des striae distensae sont mal compris. Elles surviendraient plus facilement lorsqu'il existe une proportion de collagènes rigides.

Les vergetures sont un problème fréquent, survenant chez la majorité des femmes (ad 90%) à l'adolescence ou lors des grossesses. Ces lésions sont un soucis cosmétique important et leur présence peut causer un préjudice psychologique sévère. Les vergetures constituent un motif de consultation fréquent en dermatologie.

Les lésions précoces sont surélevées et érythémateuses, elles deviennent rapidement plates, lisses et rouges ou violacées. Leur surface est finement ridée. Elles sont le plus souvent irrégulièrement linéaires, longues de quelques centimètres et de 1 à 10 millimètres

de largeur. Après quelques années, elles deviennent blanches et sont moins apparentes mais ne disparaissent jamais.

La littérature actuelle suggère l'efficacité de la trétinoïne à 0.1% topique dans le traitement de l'atrophie cutanée. On reconnaît aussi la capacité de la phonophorèse pour délivrer de façon plus efficace les médicaments. Cette méthode utilise les ultrasons qui ont pour effet de modifier la perméabilité membranaire et d'augmenter l'absorption du médicament. Elles agissent également sur le fibroblaste et le collagène. Cette méthode est largement utilisée par les physiothérapeutes pour le traitement des lésions musculo-squelettiques : tendinites, entorses, lésions musculaires, lombalgies, protrusions discales, bursites, etc... Elle est également utilisée pour accélérer la cicatrisation des ulcères par application de vitamine E.

La phonophorèse est contre-indiquée en cas de grossesse, thrombose et thrombophlébite aiguë ou sub-aiguë, lésions potentiellement malignes, tumeurs malignes et bénignes, lésions musculo-tendineuses de trois degrés, *pace-maker* cardiaque, les implants métalliques, maladies cutanées, ostéomyélite, troubles du rythme cardiaque, os ou tissus avec une infection aiguë, artériosclérose et altération des vaisseaux sanguins, hémophilie, zones où la sensibilité nerveuse est altérée, les yeux, S.N.C., S.N.P, embryon-foetus, organes reproducteurs, zones de croissances osseuses, proéminences osseuses.

Lorsqu'elles sont utilisées à une fréquence de 3MHz; les ultrasons pénétrant uniquement à 1 à 2 centimètres et donc agissent en surface. Avec cette fréquence et à une intensité moyenne de 1W/cm² en mode pulsé, pendant 10 minutes, aucun effet secondaire n'a été rapporté par les utilisateurs.

Par ailleurs, notre étude antérieure intitulée « évaluation clinique, colorimétrique et ultrasonographique des striae distensae nous a permis de conclure à l'utilité des dites méthodes pour évaluer d'une façon objective et quantifiables des striae distensae, nous

pourrons donc évaluer de façon plus objective l'efficacité du traitement de la trétinoïne par phonophorèse.

Cette étude est une étude randomisée, à double insu, avec groupe contrôle, qui a pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement de trétinoïne topique à 0.1% pendant 18 semaines. Le traitement sera appliqué au niveau des vergetures de la région abdominale de 20 patient(e)s 2 fois par semaine, à l'aide d'un appareil à ultrason. Deux séries de traitements de 12 séances chacune seront administrés (plus une troisième qui est une série optionnelle) une semaine d'arrêt entre chaque série de traitement est prévue. Ces résultats seront évalués avant le traitement, après chaque série de 12 séances et à la fin du traitement; par un examen clinique, colorimétrique, Doppler et ultrasonographique au niveau des vergetures abdominales et seront comparées à ceux d'un groupe de 20 patient(e)s qui recevraient de la trétinoïne en application topique mais avec des séances d'ultrason simulées (sham ultrason) pour respecter le double insu. Les évaluations cliniques se feront par un examinateur qui ne doit pas connaître la randomisation des deux groupes.

Les effets secondaires de la trétinoïne à 0.1% topique rapportées sont minimes et comprennent : l'érythème, la sécheresse, la desquamation et le prurit locaux; qui cessent avec l'arrêt du traitement. Aucun effet secondaire n'a été rapportés en ce qui concerne la phonophorèse, l'ultrasonographie, le Doppler et la colorimétrie.

Les malades devront avoir 18 ans ou plus, ne pas avoir appliqué de corticoïdes topiques ni de vitamine A topique et ne pas avoir pris de cortisone per os depuis un an. Les femmes de doivent pas être enceinte et doivent avoir une contraception efficace au moment de l'étude. Les personnes porteuses d'un stérilet ou d'un implant métallique (clip pour ligature des trompes) ne peuvent pas participer à l'étude.

Il s'agit d'une étude pilote originale, car ce traitement n'a jamais été utilisé à notre connaissance pour les striae distensae.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- **Byl, N., The Use of ultrasound as an Enhancer for Transcutaneous Drug Delivery: Phonophoresis, Physical Therapy, (1995)Volume 75 Number 6, 539-553.**
- 2- **Bommannan, D., H. Okuyama, P. Stauffer, R. H. Guy, *Sonophoresis .I. The Use of High-Frequency Ultrasound to Enhance Transdermal Drug Delivery, Pharmaceutical Research (1992), Vol. 9, No 4, 559-564.***
- 3- **Dinno, M. A., M. Dyson, S. R. Young, et al., *The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic Clinical Applications of Therapeutic and diagnostic ultrasound, Ultrasound Medical Biol., (1989), 34, 1543-1552.***
- 4- **McDiarmid, T, P. N. Burns, *Clinical Applications of Therapeutic Ultrasound, Physiotherapy, (1987), Vol. 73, No.4., 14-21***

TABLE DES MATIÈRES

- 1. INTRODUCTION**
 - 1.1 titre**
 - 1.2 rationnelle**
 - 1.2.1 les vergetures et traitement par crème de trétinoïne**
 - 1.2.2 utilisation de la trétinoïne en crème**
 - 1.2.3 utilisation de la phonophorèse**
 - 1.2.4 rationnelle de l'utilisation de la trétinoïne 0.1% crème appliquée avec phonophorèse pour les vergetures**
- 2. LIEU DE L'ÉTUDE**
- 3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**
 - 3.1 objectif principale**
 - 3.2 objectif secondaire**
 - 3.3 durée de l'étude**
- 4 POPULATION ÉTUDIÉE**
 - 4.1 type et nombre de patients**
 - 4.2 critères d'inclusion**
 - 4.3 critères d'exclusion**
- 5 PLAN DE L'ÉTUDE ET RANDOMISATION**
 - 5.1 plan de l'étude**
 - 5.2 randomisation**
 - 5.3 bris du code**
- 6 PROCÉDURES**
 - 6.1 visite de screening**
 - 6.2 évaluation jour 0**
 - 6.2.1 évaluation clinique**
 - 6.2.2 évaluation biophysique**
 - 6.3 première série de traitement (de la semaine 1, à la semaine 6)**
 - 6.4 deuxième évaluation = mi-traitement**

6.4.1 évaluation clinique

6.4.2 évaluation biophysique

6.5 deuxième série de traitement de la huitième semaine à la quatorzième

6.6 évaluation finale post-traitement

6.6.1 clinique

6.6.2 biophysique

7 SUBVENTIONS

Protocole

ÉVALUATION DE LA PHONOPHORÈSE D'UNE CRÈME DE TRÉTINOÏNE 0.1% DANS LE TRAITEMENT DES VERGETURES ABDOMINALES

1. INTRODUCTION

1.1 TITRE

Évaluation d'un traitement par phonophorèse de crème de trétinoïne à 0.1% dans le traitement des vergetures abdominales.

1.2 RATIONNELLE

1.2.1 Les vergetures et traitement par crème de trétinoïne

Les striae distensae sont des cicatrices linéaires se formant dans les zones de dommages dermiques. Elles se caractérisent histologiquement par un amincissement de l'épiderme, les faisceaux de collagène sous-jacents sont arrangés d'une façon linéaire par rapport à la surface de la peau. En microscopie électronique, il y a une grande abondance de fibres élastiques fines, ondulées et embranchées. Les facteurs pré-disposants au développement des striae distensae sont mal compris. Elles surviendraient plus facilement lorsqu'il existe une proportion critique de collagènes rigides.

Les vergetures sont un problème fréquent survenant chez la majorité des femmes (ad 90%) pendant l'adolescence ou lors de grossesses. Ces lésions sont un souci cosmétique important et leur présence peut causer un préjudice psychologique sévère. Les vergetures constituent un motif de consultation relativement fréquent en dermatologie.

1.2.2 Utilisation de la trétinoïne en crème

La littérature actuelle (13) suggère l'efficacité de la trétinoïne topique (vitamine A acide) dans le traitement de l'atrophie cutanée. Une étude récente (12) a démontré une certaine amélioration des vergetures jeunes après application de trétinoïne topique une fois par jour pendant 24 semaines. La trétinoïne s'est montrée également efficace dans le traitement de cicatrices atrophiques post-acné du visage, après augmentation de la pénétration de la trétinoïne par ionophorèse (6).

1.2.3 Utilisation de la phonophorèse

La phonophorèse est un autre moyen pour augmenter la pénétration des médicaments en utilisant des ultrasons (1, 2, 4). L'ionophorèse a pour but de modifier la perméabilité membranaire et d'augmenter l'absorption du médicament. Les ultrasons agissent également sur l'activité du fibroblaste et le collagène. Utilisées à une fréquence de 3MHz, les ultrasons pénètrent à 2cm de la peau et donc n'agissent que sur les structures superficielles.

1.2.4 Rationelle de l'utilisation de la trétinoïne 0.1% crème appliquée avec phonophorèse pour les vergetures

La trétinoïne en crème a déjà été utilisée pour traiter les vergetures (12). Seuls des traitements topiques ont été utilisés (11). Plusieurs concentrations ont été essayées, la seule concentration qui a amenée une amélioration significative est celle de 0.1%. Ce résultat a été obtenu sur des vergetures récentes datant de moins d'un an, cependant une amélioration notable a été constatée en utilisant la trétinoïne en ionophorèse deux fois par semaine pendant trois mois, sur des cicatrices atropiques post-acné. Ceci laisse supposer qu'on peut obtenir une certaine amélioration même sur des lésions déjà constituées si on arrive à augmenter l'absorption cutanée de la trétinoïne, et donc un éventuel intérêt de la phonophorèse de trétinoïne par rapport à la simple application topique de la trétinoïne

pour le traitement des vergetures.

2. LIEU DE L'ÉTUDE

Cette étude sera conduite au Centre de recherche clinique en dermatologie à l'hôpital Notre-Dame.

3. L'OBJECTIF DE L'ÉTUDE

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'efficacité, dans le traitement des vergetures abdominales, de la phonophorèse de la crème de trétinoïne 0.1% par rapport à la simple application topique.

L'étude portera sur deux groupes :

GROUPE A : recevra la crème de trétinoïne par phonophorèse à raison de deux traitements par semaine et aura à appliquer une crème placebo tous les soirs. Deux séries de douze traitements seront faits avec une semaine d'arrêt entre les deux séries de traitement. La crème placebo sera continuée pendant ce temps.

Groupe B : recevra une crème placebo pendant des séances simulées de phonophorèse deux fois par semaine, et aura à appliquer une crème de trétinoïne tous les soirs. Les séances simulées de phonophorèse se dérouleront selon la même procédure que pour le groupe A.

Pour la phonophorèse, on utilisera une fréquence de 3MHz avec une intensité de 0.8 W3/cm², pendant 8 min. en pulsé à 50%.

3.2 Objectif secondaire :

Valider les résultats de l'étude pilote sur les méthodes biophysiques sur un plus grand nombre de malades, plus homogènes.

3.3 Durée de l'étude

Début de l'étude : septembre 96

Fin de recrutement : janvier 97

Dernier traitement : juin 97

Analyse : juillet 97

Fin de l'étude : septembre 97

4. POPULATION ÉTUDIÉE

4.1 Type et nombre de patients

Personne d 18 ans et plus qui présentent des vergetures abdominales. Au total 40 sujets seront inclus dans l'étude pour avoir au moins 30 sujets évaluables à la fin de l'étude.

4.2 Critères d'inclusion

- avoir 18 ans ou plus au moment de l'étude.
- être en mesure de comprendre et de signer un formulaire de consentement.
- Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes ou le devenir pendant l'étude et doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (contraception orale, condom ou diaphragme avec spermicide, vasectomie du partenaire).
- avoir au moins une vergeture de plus de 0,5 cm de largeur sur l'abdomen.

4.3 Critères d'exclusion

- femme enceinte ou qui désire une grossesse.
- femme qui allaite.
- personne qui souffre d'une maladie de Cushing
- utilisation d'un traitement par rétinoïde per os pendant les 2 dernières années.
- utilisation d'un traitement topique à base de crème trétinoïne dans les deux derniers mois.
- utilisation d'un traitement topique dans les deux dernières semaines y compris par corticostéroïde.
- le port d'un stérilet ou d'une prothèse métallique ou avoir subi une stérilisation tubaire par clips
- le port d'un stimulateur cardiaque
- histoire de néoplasie ancienne ou récente
- tumeurs bénignes ou précancéreuses (abdomino-pelviennes) - maladies artérielles ou thrombophlébite profonde aiguë

5. PLAN DE L'ÉTUDE ET RANDOMISATION

5.1 Plan de l'étude et randomisation

C'est une étude en double aveugle, randomisée, avec groupe contrôle. Les sujets qui remplissent les critères d'inclusion seront randomisés dans deux groupes. L'étude sera finie après 12 semaines de traitement par sujet. Trois évaluations seront faites durant cette période : avant le début du traitement, après la première série de traitement, et à la fin de la deuxième série de traitement. Ces évaluations seront cliniques et biophysiques.

5.2 La randomisation

Les malades recevront une série de tubes numérotés qui seront soit : des crèmes de trétinoïne et des tubes de crème placebo, qui sera le véhicule seulement de la crème. Les tubes seront en nombre suffisant par malade pour couvrir la région atteinte. Les malades seront assignés au hasard à un numéro de 1 à 40. Les malades et les personnes faisant les évaluations cliniques et biophysiques ne connaîtront pas la nature du traitement, seule la technicienne qui effectuera le traitement le saura.

5.3 Bris du code

Le code sera brisé s'il y a effet secondaire sévère et le malade sera retiré de l'étude.

6. PROCÉDURE DE L'ÉTUDE

6.1 Visite de 'screening'

- formulaire de consentement
- vérification des critères d'inclusion/exclusion
- collection des données démographiques : âge, sexe, race, histoire de cas
- réponse aux questions

6.2 Évaluation – Jour 0

6.2.1 Évaluation clinique

Une zone cible de 10 cm par 10 cm sera déterminée comprenant au moins une vergeture évaluable, C'est à dire de 0.5cm de largeur. Cette lésion sera prise comme cible tout au long de l'étude. Sa localisation sera bien définie par un graphique avec des repères anatomiques (l'ombilic, épine iliaque antéro-supérieure, épine iliaque

antéro-inférieure etc.,)

Les caractéristiques suivantes seront notées :

- longueur

- largeur

- la couleur

violacée : 4

rouge : 3

rose : 2

blanche : 1

même couleur que la peau : 0

Atrophie – dépression :

- très déprimée : 2

– déprimé : 1

– identique à la peau : 0

Prurit :

- absent : 0

– présent : 1

6.2.2 Évaluation biophysique

Ultrasonographie

Elle permet de déterminer l'épaisseur de la lésion cible et de la peau normale adjacente. À chaque évaluation deux mesures vont être prises : une sur la peau normale adjacente et une sur la lésion cible.

Laser-doppler

À chaque évaluation, des mesures seront prises : 3 sur la lésion cible et 3 sur la peau normale.

Iconographie

L'iconographie de la lésion cible à chaque évaluation permettra une détermination précise de l'aire (la surface).

6.3 Première série de traitement (de la semaine 1, à la semaine 6)

Traitement phonophorèse deux fois par semaine

Notification des effets adverses :

Locaux : rougeurs, prurit, desquamation, sécheresse

Ces signes seront évalués comme suit : 0 = absent, 1 = moyen, 2 = modéré, 3 = sévère (moyen tolérable, modéré : nécessite une hydratation cutanée, sévère : nécessite l'arrêt du protocole et implique une thérapeutique spécifique)

6.4 Deuxième évaluation = mi-traitement

Ceci est effectué durant la semaine sans phonophorèse

6.4.1 Évaluation clinique

6.4.2 Évaluation biophysique

6.5 Deuxième série de traitement de la huitième semaine à la quatorzième semaine

- phonophorèse deux fois par semaine
- notification des réactions adverses

6.6 Évaluation finale post-traitement

6.6.1 clinique

6.6.2 biophysique

7. SUBVENTIONS

La compagnie Stiefel nous a fourni gracieusement les tubes de crème nécessaires, médicamenteuses et placebos, identiques par numéro.

N.B : pas d'application de traitement pendant les 24 h avant chaque évaluation.

CONTRE-INDICATIONS À L'UTILISATION DES ULTRASONS

- dans des tissus comme : yeux, ovaires, testicules, moelle épinière, cerveau
- lésions cancéreuses ou précancéreuses
- sur une zone infectée
- sur des viscères : rate, foie, estomac
- utérus gravide
- infection aiguë
- tumeurs bénignes ou malignes

- après ou durant un traitement de radiothérapie
- sur le poumon
- hémophile
- thrombose veineuse profonde, thrombophlébite ou maladies artérielles
- sur les zones où il y a une perte de sensibilité
- patients avec pace-maker cardiaque ou sur la région du cœur en cas de maladies cardiaques dues au diabète
- sur les zones ischémiques chez les patients avec maladies vasculaires
- après laminectomie
- sur les ganglions
- sur une bursite aiguë
- sur les aires épiphysaires des os immatures

Méthodes statistique

RÉFÉRENCES

1. **Byl, N.**, *The Use of ultrasound as an Enhancer for Transcutaneous Drug Delivery: Phonophoresis*, *Physical Therapy*, (1995) Volume 75 Number 6, 539-553.
2. **Bommannan, D., H. Okuyama, P. Stauffer, R. H. Guy**, *Sonophoresis .I. The Use of High-Frequency Ultrasound to Enhance Transdermal Drug Delivery*, *Pharmaceutical Research* (1992), Vol. 9, No 4, 559-564.
3. **Dinno, M. A., M. Dyson, S. R. Young, et al.**, *The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic Clinical Applications of Therapeutic and diagnostic ultrasound*, *Ultrasound Medical Biol.*, (1989), **34**, 1543-1552.
4. **McDiarmid, T, P. N. Burns**, *Clinical Applications of Therapeutic Ultrasound*, *Physiotherapy*, (1987), Vol. 73, No.4., 14-21

5. **Henley, E. J.**, *Safety and Liability Letter; Comment*, Physical Therapy, (1992), Vol. 72, No.6, 466.
6. **Schmidt J. B., M. Binder et al.** *New treatment of atrophic acne scars by iontophoresis with estriol and tretinoin*, International Journal of Dermatology, (1995) Vol 34, No. 1,
7. **Kassan, D. G., A. M. Lynch, M. J. Stiller**, *Physical enhancement of dermatologic drug delivery: Iontophoresis and Phonophoresis*, J. of American Academy of Dermatology, (1996), Vol. 34, No.4, 657-666.
8. **Zheng, P., R. M. Lavker, A. M. Kligman**, *Anatomy of striae*, Br J Dermatol, (1985), **112**, 185-193.
9. **Shuster, S.**, *The cause of striae distensae*, Act. Derma. Venereol., (1985), **65**, 161-169.
10. **Arem, A.J., C.W. Kischer**, *Analysis of Striae*, Plastic Reconstruct Surgery, (1980), **65**, 22-29.
11. **Elson, M. L.**, *Topical tretinoin in the treatment of striae distensae and in the promotion of wound healing*, a review, J. Dermatol. Treat., (1994), **5**, 163-165.
12. **Elson, M. L.**, *Treatment of Striae Distensae with Topical Tretinoin*, J. Dermatol. Surg. Oncol., (1990), **16**, 267-270.

13. **Bauer, E.A., J.L. Seltzer, A.Z. Eiser**, *Inhibition of collagen degradative enzymes by retinoic acid in vitro*, J. Am. Acad. Dermatol. (1982), **6**, 604-607.

15 janvier 1997

ANNEXE III
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

PROJET ÉTUDE DES STRIAE DISTENSAE
FORMULE DE CONSENTEMENT

NOM : DE L'ÉTUDE : évaluation de l'efficacité d'un traitement à la vitamine A topique 0,1% à l'aide de l'examen clinique, colorimétrique, Doppler et ultrasonographique au niveau des vergetures abdominales.

BUT DE L'ÉTUDE : les vergetures sont des cicatrices linéaires très fréquentes. À notre connaissance, il n'existe actuellement aucun traitement reconnu efficace pour les vergetures. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement de vitamine A 0,1% topique délivré avec phonophorèse pour le traitement de cette pathologie.

DESCRIPTION : dans cette étude, il y aura application de vitamine A 0,1% topique au niveau des vergetures abdominales avec l'aide d'un appareil à ultrason (phonophorèse) à raison de deux traitements par semaine. Deux séries de douze traitements sont prévus (plus une troisième série optionnelle) le traitement sera alors étalé sur une période de 8 à 12 semaines. Entre chaque série de traitements une période de repos d'une semaine est prévue. Il y aura aussi évaluation clinique, colorimétrique, Doppler et ultrasonographique des vergetures, 0,6,12 et éventuellement à 18 semaines de traitement.

C'est une étude randomisée à double insu. Deux groupes de 20 patients chacun seront inclus : un groupe sera traité par vitamine A topique délivré par ultrason et un groupe traité avec vitamine A topique mais avec séances d'ultrason simulées.

La phonophorèse est utilisée pour augmenter l'absorption cutanée des médicaments. En respectant les contre indications cette méthode n'est pas associée à des effets secondaires dans la pratique courante. La colorimétrie, le Doppler et l'ultrasonographie n'ont pas non plus d'effets secondaires connus.

Le risque d'effets secondaires, reliés à la vitamine A est minime comprenant rougeur, sécheresse et picotements locaux qui cessent spontanément lorsque le traitement est arrêté.

Les participants doivent avoir 18 ans et plus, les femmes croyant être enceintes ou désirant devenir enceintes ou n'utilisant de contraceptions efficaces ne doivent pas participer à cette étude ni celles qui allaitent. Les personnes porteuses de stérilets et d'implants métalliques (clips pour ligatures des trompes ou autres) ne doivent pas participer à l'étude.

Il doit y avoir présence de vergetures sur l'abdomen, les participants ne doivent pas appliquer de crèmes à base de cortisone ou à base de vitamine A, et ne doivent pas avoir pris de cortisone par la bouche dans la dernière année et ne pas souffrir de la maladie de Cushing.

Je suis libre de refuser de participer à cette étude et peut me retirer de l'étude à tout moment sans affecter la qualité des soins médicaux qui me sera prodiguée. Mon retrait de l'étude ne résultera en aucune pénalité et ne causera aucun préjudice aux soins médicaux qui me seront apportés.

FORMULE DE CONSENTEMENT

Je peux être assuré que tout dossier ou photographie en rapport avec cette étude sera gardé confidentiel et ne sera disponible que pour le groupe faisant l'étude et que ceci ne servira qu'à des fins d'enseignement ou de publications.

Je comprends que s'il y a quelque effet secondaire que ce soit relié à cette étude, je serai traité par un membre de l'équipe de chercheurs ou je serai référé au spécialiste approprié.

Je consens à ce que les résultats des analyses soient publiés pour des raisons scientifiques. La confidentialité sera maintenue de telle sorte que lors de toutes publications ou rapports mon identité ne sera pas divulgué.

On a répondu à toutes mes questions en rapport avec cette étude.

Ayant considéré les informations ci-dessus, je consens volontairement à participer à cette étude et j'ai reçu une copie de cette formule de consentement.

DATE _____ **SIGNATURE** _____

Participant

SIGNATURE _____

Témoin

NOMS ET ADRESSES DES CHERCHEURS :

Docteur Michel Lassonde

Docteur Suzanne Chartier

Docteur Jacqueline Tousignant

Docteur Thierry Abribat

Zohra Elwady, étudiante à la maîtrise

Hôpital Notre-Dame

1560 rue Sherbrooke est

Porte GR-1177 Pavillon Deschamps

Montréal

**Numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence : [REDACTED] paget
numérique, infirmière de recherche.**