|  |  |
| --- | --- |
| *Adapalène*  | **PHARMACODYNAMIE**   |

Classe pharmacothérapeutique : préparations anti-acnéiques à usage topique (code ATC : D10AD53).

***Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :***

Ce médicament associe deux substances actives, dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires.

*Adapalène :*

L'adapalène est un dérivé de l'acide naphtoïque, chimiquement stable, d'activité type rétinoïde. Les études de son profil biochimique et pharmacologique ont démontré que l'adapalène a une action sur la pathologie de l'acné vulgaire : c'est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire et de la kératinisation, et il a des propriétés anti-inflammatoires. Sur le plan du mécanisme d'action, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïde. Les preuves actuelles suggèrent que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons. L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (ciblées) et chimiocinétiques (non spécifiques) des leucocytes polymorphonucléaires humains, au cours de tests in vitro ; il inhibe aussi le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs inflammatoires. Les études in vitro ont montré une inhibition des facteurs AP-1 et une inhibition de l'expression des récepteurs Toll-like 2. Ce profil suggère que la composante inflammatoire cellulaire dans l'acné est réduite par l'adapalène.

*Peroxyde de benzoyle :*

Le peroxyde de benzoyle a montré une activité antimicrobienne ; en particulier contre Propionibacterium acnes, qui est anormalement présent dans le follicule pilosébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a démontré une activité exfoliante et kératolytique. Le peroxyde de benzoyle est aussi sébostatique, agissant contre la production excessive de sébum associée à l'acné.

***Efficacité clinique d'Ce médicament :***

La tolérance et l'efficacité d'Ce médicament, appliqué une fois par jour pour le traitement de l'acné vulgaire, ont été évaluées lors de deux études cliniques de conception semblable, contrôlés, multicentriques, sur 12 semaines, comparant Ce médicament versus ses principes actifs individuels, l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, le véhicule sur des patients présentant de l'acné. Un total de 2185 patients a été enrôlé dans l'étude 1 et l'étude 2. La répartition des patients âgés de 12 ans et plus dans ces 2 études, était approximativement de 49 % d'hommes et 51 % de femmes ; la moyenne d'âge était de 18,3 ans (intervalle de 12 ans à 50 ans) et les patients présentaient 20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non-inflammatoires, au début de l'étude. Les patients ont appliqué le produit sur le visage et les autres surfaces affectées si nécessaire, une fois par jour le soir.

Les critères d'efficacité étaient :

1. Le taux de succès, le pourcentage de patients évalués avec un taux de succès « total » ou « presque total » à la semaine 12, basé sur Investigator's Global Assessment (IGA).
2. L'évolution et le pourcentage d'évolution du début de l'étude jusqu'à la semaine 12 dans le :
nombre de lésions inflammatoires ;
nombre de lésions non-inflammatoires ;
nombre de lésions totales.

Les résultats d'efficacité sont présentés pour chaque étude dans le tableau 1 et les résultats combinés dans le tableau 2. Ce médicament a présenté une efficacité supérieure comparée à ses monades et au véhicule du gel dans chacune des études. Globalement, le bénéfice clinique net (substance active moins véhicule) obtenu avec Ce médicament était plus important que la somme des bénéfices nets obtenus avec les composants individuels, indiquant une potentialisation des effets thérapeutiques de ces substances quand elles sont utilisées dans une association à doses fixes. Les premiers effets du traitement avec Ce médicament ont été successivement observés dans l'étude 1 et l'étude 2 pour les lésions inflammatoires entre la première semaine et la quatrième semaine de traitement. Pour les lésions non-inflammatoires (comédons ouverts et fermés), une nette amélioration a été observée entre la première et la quatrième semaine de traitement. Le bénéfice sur les nodules acnéiques n'a pas été établi.

Tableau 1 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives

|  |
| --- |
| Étude 1  |
| Étude 1  | Adapalène + PBO  | Adapalène  | PBO  | Véhicule  |
| Population ITT : semaine 12 (LOCF)  | N = 149  | N = 148  | N = 149  | N = 71  |
| Taux de succès (total ou presque total)  | 41 (27,5 %)  | 23 (15,5 %)p = 0,008  | 23 (15,4 %)p = 0,003  | 7 (9,9 %)p = 0,002  |
| Réduction médiane (% de réduction)  |    |
| Nombre de lésions inflammatoires  | 17 (62,8 %)  | 13 (45,7 %)p < 0,001  | 13 (43,6 %)p < 0,001  | 11 (37,8 %)p < 0,001  |
| Nombre de lésions non- inflammatoires  | 22 (51,2 %)  | 17 (33,3 %)p < 0,001  | 16 (36,4 %)p < 0,001  | 14 (37,5 %)p < 0,001  |
| Nombre de lésions totales  | 40 (51,0 %)  | 29 (35,4 %)p < 0,001  | 27 (35,6 %)p < 0,001  | 26 (31,0 %)p < 0,001  |

|  |
| --- |
| Étude 2  |
| Étude 2  | Adapalène + PBO  | Adapalène  | PBO  | Véhicule  |
| Population ITT : semaine 12 (LOCF)  | N = 415  | N = 420  | N = 415  | N = 418  |
| Taux de succès (total ou presque total)  | 125 (30,1 %)  | 83 (19,8 %)p < 0,001  | 92 (22,2 %)p = 0,006  | 47 (11,3 %)p < 0,001  |
| Réduction médiane (% de réduction)  |    |
| Nombre de lésions inflammatoires  | 16 (62,1 %)  | 14 (50,0 %)p < 0,001  | 16 (55,6 %)p = 0,068  | 10 (34,3 %)p < 0,001  |
| Nombre de lésions non- inflammatoires  | 24 (53,8 %)  | 22 (49,1 %)p = 0,048  | 20 (44,1 %)p < 0,001  | 14 (29,5 %)p < 0,001  |
| Nombre de lésions totales  | 45 (56,3 %)  | 39 (46,9 %)p = 0,002  | 38 (48,1 %)p < 0,001  | 24 (28,0 %)p < 0,001  |

Tableau 2 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives combinées

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|    | Adapalène + PBON = 564  | AdapalèneN = 568  | PBON = 564  | VéhiculeN = 489  |
| Taux de succès (total ou presque total)  | 166 (29,4 %)  | 106 (18,7 %)  | 115 (20,4 %)  | 54 (11,1 %)  |
| Réduction médiane (% de réduction)  |    |
| Nombre de lésions inflammatoires  | 16,0 (62,1 %)  | 14,0 (50,0 %)  | 15,0 (54,0 %)  | 10,0 (35,0 %)  |
| Nombre de lésions non- inflammatoires  | 23,5 (52,8 %)  | 21,0 (45,0 %)  | 19,0 (42,5 %)  | 14,0 (30,7 %)  |
| Nombre de lésions totales  | 41,0 (54,8 %)  | 34,0 (44,0 %)  | 33,0 (44,9 %)  | 23,0 (29,1 %)  |