

Nouvelle approche dans la prévention et le traitement cosmétique de l'alopecie : l'Aminexil®

La chevelure présente une dynamique de renouvellement quotidien qui est la conséquence de l'activité cyclique individuelle et autonome de la centaine de milliers de cheveux qui la compose (1-6).

● G. Loussouarn, M. Courtois, C. Hourseau, G. Lang
L'Oréal Recherche- Laboratoire RAD, Clichy, France

Outre leur programmation génétique, les follicules pileux sont sous la dépendance de facteurs physiologiques et environnementaux (7-10). Ainsi, un nombre élevé de follicules pileux passe en phase télogène durant une période qui commence au printemps et se poursuit à l'été. Ceci entraîne un accroissement de la chute des cheveux à l'automne. Le remplacement de ces cheveux se fait, selon le statut physiologique de l'individu de façon plus ou moins complète et avec un délai plus ou moins long, ce qui entraîne au cours des années une diminution progressive du capital cheveux conduisant à des états alopeciques plus ou moins prononcés.

Sur la base d'investigations biochimiques (11), il a été sélectionné et mis au point un principe actif, le 2,4 diamino-pyrimidine-oxide (2,4-DPO) ou Aminexil®, susceptible de modifier ou freiner ce processus. Cette molécule présente une bonne innocuité et est dépourvue d'activité pharmacologique systémique.

Pour vérifier l'activité du 2,4-DPO, il a été procédé à six expertises cliniques successives contre placebo.

Ces études ont commencé soit au printemps (moment du début de l'augmentation du taux de télogènes), soit à l'automne (début de la chute saisonnière et du processus de remplacement des cheveux éliminés), de façon à connaître l'effet de l'Aminexil® au moment des périodes critiques de variation de la formule pileuse. En outre, la répétition de ces expériences (quatre au printemps, deux à l'automne) nous a permis de vérifier la reproductibilité de l'efficacité de la lotion testée.

Protocole général des études cliniques

Les études ont été conduites, en simple ou double aveugle, traitement Aminexil® contre placebo au sein de nos laboratoires ou dans le cadre d'une multicentrique hospitalière (en France à la fondation A. de Rothschild et à l'hôpital Saint-Louis, en Grande-Bretagne à l'Amersham General Hospital).

Les volontaires

Les volontaires inclus dans les études étaient des hommes âgés de 18 à 57 ans en bonne santé, atteints d'une alopecie clinique de degré modéré, attestée par un taux de télogènes $\geq 20\%$ déterminé en vertex par phototrichogramme. Ces sujets n'avaient suivi aucun traitement antichute dans les quatre mois précédant l'étude, ils étaient informés de la nature du test et consentants.

Au total, 351 individus ont été traités soit avec l'Aminexil[®], soit avec le placebo : 232 sur des périodes de trois mois pour les quatre études ayant débuté au printemps et 119 sur des périodes de six mois pour les deux études ayant débuté à l'automne.

Protocole général - Répartition des volontaires

| Durée | Etudes Printemps | | Etudes Automne | |
|------------------|------------------|-----|----------------|----|
| | 3 mois | | 6 mois | |
| Nombre de sujets | Etude 1 | 20 | Etude 2 | 81 |
| | Etude 3 | 43 | Etude 5 | 38 |
| | Etude 4 | 39 | | |
| | Etude 6* | 130 | | |

* Multicentrique hospitalière, prolongée jusqu'à 12 mois

Les traitements

Dans la première étude clinique, il était appliqué quotidiennement 60 mg de 2,4-DPO.

Pour toutes les autres études, le traitement a été optimisé en délivrant 6 ml d'une lotion hydroalcoolique contenant 1,5 % de 2,4-DPO, soit 90 mg de 2,4-DPO.

Le placebo était constitué de l'excipient seul.

L'attribution de l'un ou l'autre de ces traitements était randomisée et chaque volontaire effectuait à domicile une application quotidienne de son traitement sur le cuir chevelu.

Suivi de l'efficacité du traitement

La formule pilaire de chaque sujet (c'est-à-dire le pourcentage de cheveux télogènes et le nombre de cheveux par cm^2) a été évaluée par la technique du phototrichogramme sur une

zone du vertex parfaitement repérée et identique au cours des examens successifs.

Pour les études de printemps, les examens ont été effectués avant traitement, puis après un mois et demi et trois mois de traitement.

Pour les études d'automne, ils ont été effectués avant traitement, puis après un mois et demi, quatre mois et demi et six mois de traitement.

Une évolution positive se caractérise :

– soit par une diminution du pourcentage de télogènes qui aura pour conséquence une réduction ultérieure de la chute des cheveux ;

– soit par une augmentation du nombre de cheveux par cm^2 qui peut correspondre à une accélération du remplacement des cheveux éliminés.

Les effets du traitement ont été évalués en comparant les évolutions moyennes de la formule pilaire des groupes traités avec le 2,4-DPO et des groupes traités avec le placebo.

Analyses statistiques

Des analyses de variance et de covariance ont été réalisées pour chacune des six études, ainsi que des méta-analyses (analyse de variance et covariance intégrant un effet année) sur l'ensemble des quatre études de printemps d'une part et des deux études d'automne d'autre part.

Résultats

Etudes initiées au printemps

Dans chacune des quatre études ayant débuté au printemps, la formule pilaire des sujets traités avec le placebo a suivi l'évolution printanière habituelle, à savoir augmentation des télogènes sans modification de la densité totale au cours des trois mois d'étude, alors que sous l'effet du traitement à l'Aminexil[®], sur ces mêmes périodes de trois mois, on peut constater une diminution du taux de télogènes.

La méta-analyse réalisée sur l'ensemble des données provenant des quatre études montre que l'effet de l'Aminexil[®] est statistiquement significatif ($p = 0,001$) et reproductible. Au moment où cet effet est à son maximum (figure 1), les sujets traités par l'Aminexil[®] présentent en

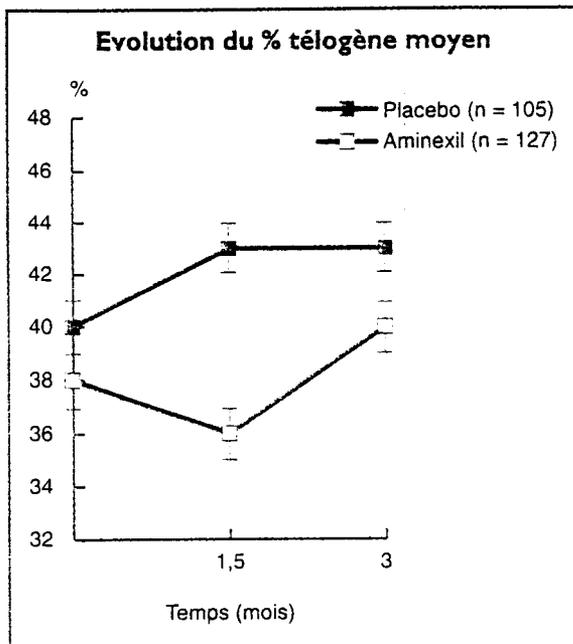


Figure 1 - Opposition à l'augmentation saisonnière du % télogène sur la période printemps-été.

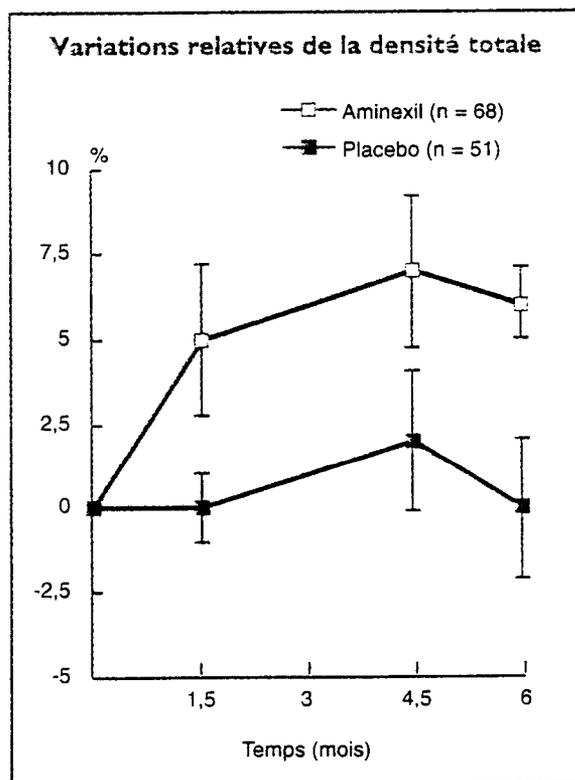


Figure 2 - Accélération du remplacement des cheveux sur la période automne-hiver.

moyenne un pourcentage de télogènes inférieur de 5 points par rapport aux sujets ayant reçu le placebo.

Etudes initiées à l'automne

Dans les deux études ayant débuté à l'automne, les évolutions des taux de télogènes dans les groupes traités par l'Aminexil® et le placebo sont comparables durant les six mois de traitement. En revanche, on observe pour chacune des deux études une augmentation significative de la densité totale dans les groupes traités par l'Aminexil® par rapport aux groupes placebo. Cette évolution favorable peut être attribuée à une stimulation du bulbe pileaire, entraînant un remplacement accéléré des cheveux éliminés.

La méta-analyse réalisée sur l'ensemble des données de ces deux expériences montre que l'effet de l'Aminexil® est statistiquement significatif : les sujets traités par l'Aminexil® présentent dès 6 semaines ($p = 0,05$) et jusqu'à 6 mois de traitement ($p = 0,001$) un gain de densité totale par rapport aux sujets ayant reçu le placebo de l'ordre de 6 % (figure 2).

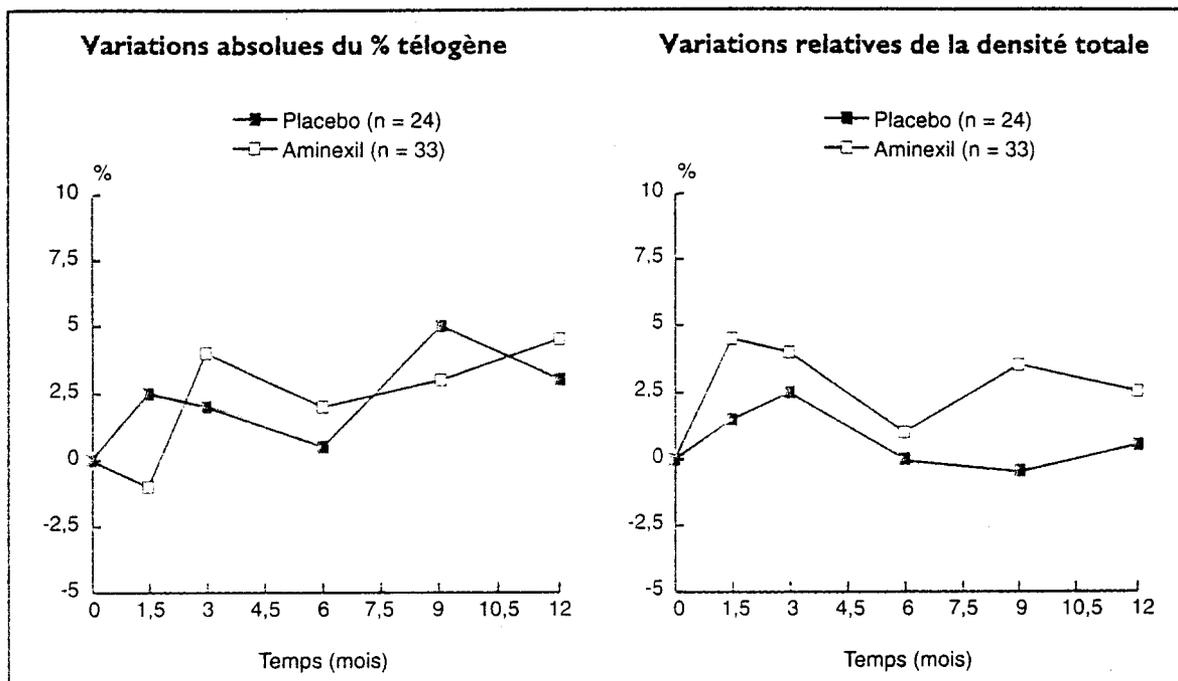
Cas particulier de l'étude multicentrique hospitalière

Cette étude réalisée en double aveugle a été conduite sur trois centres hospitaliers : en France à la fondation A. de Rothschild et à l'hôpital Saint-Louis, en Grande-Bretagne à l'Amersham General Hospital.

Les données sur trois mois portant sur 130 sujets répartis sur les trois centres participent aux résultats exposés dans le paragraphe précédent (Etudes initiées au printemps).

L'étude a pu être poursuivie pendant une année complète dans deux centres sur 57 volontaires, ce qui nous a permis d'appréhender l'effet du traitement à long terme.

Après neuf mois de traitement, on retrouve la même tendance d'évolution du pourcentage télogène qu'après six semaines de traitement : la montée des télogènes observée dans le groupe



Figures 3 et 4 - L'effet antichute de l'Aminexil® qui se manifeste au moment des pics saisonniers de chute permet une épargne du capital cheveux sur un an de traitement.

pe placebo est atténuée dans le groupe traité par l'Aminexil®.

De plus, en période automne-hiver, on constate une tendance à l'augmentation de la densité pileaire dans le groupe traité, signe d'un remplacement accéléré des cheveux éliminés (figures 3 et 4).

Discussion

Les six études cliniques menées contre placebo ont permis de mettre en évidence un effet statistiquement significatif et reproductible du 2,4-DPO : administré au printemps, il s'oppose à l'augmentation saisonnière des télogènes et, administré à l'automne, il maintient la densité pileaire.

Quelles répercussions sur la chevelure peut avoir un traitement suivi à l'Aminexil® ?

Toute augmentation du taux de cheveux en phase télogène se traduit dans les trois-quatre mois qui suivent par une augmentation de chute de cheveux. On peut donc raisonnablement penser qu'en s'opposant à la montée saisonnière des télogènes, le traitement avec l'Aminexil®

sur la période printemps-été va réduire le nombre de cheveux qui tombent à l'automne.

Suite à la chute de cheveux automnale, on assiste au remplacement des cheveux éliminés après une période de latence plus ou moins grande.

A cette époque de l'année, le traitement à l'Aminexil® accélère le remplacement des cheveux probablement en raccourcissant cette période de latence.

En conclusion, un traitement régulier avec l'Aminexil®, en s'opposant aux variations saisonnières du cycle pileaire dans des phases critiques déterminant la chute de cheveux, devrait diminuer chaque année le nombre de cheveux qui tombent et par là même aider au maintien du capital cheveux.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble des personnes qui sont intervenues sur ce projet et, tout particulièrement, les docteurs O. Binet, P. Reygagne et J. Wilkinson pour leur appui de cliniciens.

Références

1. **Ebling FJG** – The hormonal control of hair growth. In : *Hair and Hair Diseases* (Orfanos CE, Happle R Eds). Berlin : Springer-Verlag, 1990 ; 267-299.
2. **Barman JM, Astore IPL, Pecoraro V** – The normal trichogram of the adult. *J Invest Dermatol* 1965 ; 44 : 233-236.
3. **Messenger AG** – The control for hair growth : an overview. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 (Suppl.) : 4-9.
4. **Johnson E** – Environmental influences on the hair follicle. In : *Hair Research* (Orfanos CE. Ed). Berlin : Springer-Verlag, 1981 ; 183-194.
5. **Kligman AM** – Pathologic dynamics of human hair loss. *Arch Dermatol* 1961 ; 83 : 175-198.
6. **Barman JM, Astore IPL, Pecoraro V** – The normal trichogram of people over 50 years but apparently not bald. In : *Hair Growth. Advances in Biology of the Skin*, Vol 9 (Montagna W, Dobson RL, Eds). Oxford : Pergamon Press, 1967 ; 211-220.
7. **Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, Grollier JF** – Ageing and hair cycles. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 86-93.
8. **Morris LR** – Photoperiodicity of seasonal rythm of wool growth in sheep. *Nature* 1961 ; 190 : 102-103.
9. **Randall VA, Ebling FJG** – Seasonal changes in human hair growth. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 146-151.
10. **Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, Grollier JF** – Periodicity in the growth and shedding of hair. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 47-54.
11. **Mahé Y, Loussouarn G, Galey JB, Breton L, Bernard BA** – Perifollicular fibrosis : a new target for preventing the development of alopecia androgenetica. *Poster 6^e meeting 1996 European Hair Research Society*.