

Mémoire de fin d'études 2^{ème} année de master
Healthcare Business & Recherche Clinique

**L'UTILITE ET LA PLACE DES PRODUITS DERMO-COSMETIQUES DANS
LE TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES CUTANES INDUITS AU
COURS D'UNE THERAPIE ONCOLOGIQUE**

Sous la direction de Mr Alexandre Wallard

Évalué par le jury suivant :

- Pr Alain DUROCHER : Président du jury & Responsable de master
- Mr Alexandre WALLARD : Directeur de mémoire & Directeur Senior Business Development
- Mme Dominique MOYAL : 3^{ème} membre du jury & Co-Directrice Scientifique La Roche-Posay

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement de mon contrat de professionnalisation ainsi qu'à la rédaction de ce mémoire.

Je souhaite tout d'abord remercier Mme Dominique MOYAL, co-directrice scientifique de La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique, pour m'avoir guidée tout au long de l'écriture de mon mémoire. Le partage de ses connaissances, son expérience et ses recommandations ont grandement participé à l'enrichissement et à la finalisation de ce travail. De plus, merci de m'avoir fait confiance et permis de réaliser mon apprentissage au sein du groupe L'Oréal : expérience qui aura grandement contribué à la concrétisation de mon diplôme.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Mme Sophie SEITE, directrice scientifique La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique, et Mr Alexandre WALLARD, Directeur Sénior Business Development, qui, malgré leurs occupations professionnelles importantes et très prenantes, ont pris le temps de lire mon mémoire et de m'adresser de précieux conseils.

Mes prochains remerciements iront à Mme Guénaëlle LE DANTEC, attachée de recherche clinique des laboratoires La Roche-Posay. Le temps passé à ses côtés, le partage de son savoir-faire et sa bienveillance ont énormément contribué à ma formation et au bon déroulement de mon apprentissage.

Un grand merci à Mme Martine FORTUNE pour sa disponibilité, sa patience et ses compétences orthographiques hors pair qui ont été des atouts non négligeables quant à la rédaction de ce mémoire.

Enfin je souhaite remercier l'Institut Lillois de l'Ingénierie et de la Santé et toute l'équipe de L'Oréal Cosmétique Active International de m'avoir permis de concrétiser et de finaliser mon cursus scolaire dans un cadre d'exception. Merci aussi à Mme Carole RADE ainsi qu'à ma famille pour leur soutien quotidien.

SOMMAIRE

Remerciements.....	1
Sommaire	2
Glossaire.....	3
Lexique	4
Introduction	5
I. La place des produits DC dans la réglementation médicale actuelle	6
a) Les DC : définition officielle et origine du concept	6
b) Les instances réglementaires impliquées dans la recherche clinique des cosmétiques	11
c) Qualification des études cliniques en cosmétologie	14
II. Les produits DC traitent les ESC en oncologie	17
a) La nature des ESC développés lors d'un traitement oncologique	18
b) L'apport des DC en oncologie : une utilité cliniquement prouvée	21
III. La légitimation des produits DC sur un marché médical	38
a) Les stratégies développées par les industriels pour justifier la place des DC sur le marché médical : exemple du Laboratoire Dermatologique La Roche-Posay	38
b) Les grandes attentes du repositionnement : retour sur investissement des actions menées.....	43
c) Légitimation des DC par obtention du statut DM : exemple pratique.....	45
Conclusion	50
Bibliographie	51
Table des illustrations	54
Annexes.....	55
Résumé	61

GLOSSAIRE

*Définitions des mots suivis du symbole * dans le texte*

- Claim : terme anglais signifiant « revendication » utilisé couramment en français
- Dermatose : Terme regroupant toutes les affections de la peau, et par extension, celles des ongles ou des cheveux
- Monothérapie : Traitement médical reposant sur un seul type de thérapie
- Per-protocole : Analyse statistique portant uniquement sur les données cliniques des participants ayant bien suivi le plan de l'étude et respecté les instructions
- Thérapie adjuvante : Thérapie additionnelle au traitement de référence utilisé
- Topique : Terme attribué à un produit qui ne s'applique que sur la peau

LEXIQUE

Définitions des abréviations du texte

- Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des produits de santé (ancien nom de l'ANSM)
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CA : Chiffre d'Affaires
- CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (nouvellement appelé CERESS)
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CPNP: Cosmetics Products Notification Portal
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- DC : Dermo-Cosmétique
- DM : Dispositifs Médicaux
- ESC : Effets Secondaires Cutanés
- ESKIMO : European SKIn Management in Oncology
- ICH : International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
- KOL : Key Opinion Leaders
- PBI : Patient Benefit Index
- RIPH : Recherches impliquant la personne humaine

INTRODUCTION

Les produits dermo-cosmétiques (DC) se définissent comme toute formule visant à préserver l'état et la beauté de la peau ou des cheveux. Ils conjuguent ainsi une action cosmétique, à visée esthétique, et une action dermatologique, favorisant le maintien de la barrière cutanée (1). Bien que les DC soient majoritairement associés à l'industrie cosmétique, leur utilisation tend pourtant à se répandre dans l'univers médical.

Les professionnels de santé, en grande partie les dermatologues, prescrivent quotidiennement ces produits, pour la prise en charge de dermatoses*, aux côtés de traitements médicamenteux. En effet, leur action topique* participe grandement à l'atténuation des symptômes de la maladie, à la diminution des effets secondaires provoqués par des traitements et à l'amélioration de la qualité de vie des patients qui les adoptent en pratique courante.

Bien que leur connotation cosmétique remette souvent en question leur valeur thérapeutique, les produits DC garantissent leur efficacité et leur sécurité au travers d'évaluations cliniques.

C'est grâce à ces preuves que l'utilisation des DC se développe aujourd'hui dans de nombreux domaines thérapeutiques y compris l'oncologie. Les traitements anticancéreux usuels présentent malheureusement de plus en plus d'effets secondaires compliquant alors le quotidien des patients. Une grande partie de ces effets concerne la peau, les cheveux et les ongles : zones où agissent les DC. Les industriels souhaitent donc améliorer la qualité de vie des patients et les aider, pendant et après leur traitement, en développant des DC adaptés soit par la création de gamme dédiée soit par l'extension à de nouvelles indications.

Le traitement des effets secondaires cutanés (ESC) induits au cours d'une thérapie oncologique par des produits DC est un important enjeu médical et financier. Les industriels tentent de positionner de plus en plus leurs formules pour aider davantage les patients dans leur quotidien afin qu'ils soient dans les meilleures conditions pour faire face à la maladie. Cette nouvelle voie d'utilisation des DC pourrait amener à discuter leur statut en tant que cosmétique dans la réglementation actuelle.

Nous allons donc analyser, au travers de ce mémoire, l'utilité et la place des DC dans le traitement des ESC associés à une thérapie oncologique. Ainsi, nous approfondirons d'abord la réglementation actuelle pour comprendre le positionnement de ces produits en tant que cosmétiques. Nous étudierons ensuite les résultats des essais cliniques mis en place pour valider l'effet des DC dans le traitement des ESC en oncologie. Enfin nous découvrirons les stratégies développées par les industriels pour rendre légitimes les DC sur un marché médical.

I. La place des produits DC dans la réglementation médicale actuelle

Les dermo-cosmétiques ne sont actuellement pas considérés comme une catégorie de produit à part entière du fait de leur arrivée relativement récente sur le marché et de leur action particulière associant esthétique et dermatologie. Ils sont donc rattachés aux produits cosmétiques, tant d'un point de vue réglementaire que clinique. En France, la réglementation concernant la fabrication, l'évaluation clinique et la commercialisation de tels produits, est réalisée essentiellement à l'échelle européenne et nationale. Cette partie nous permettra ainsi de comprendre les exigences de ces instances pour assurer la conformité des produits cosmétiques.

a) Les DC : définition officielle et origine du concept

Les produits cosmétiques, et donc les DC, sont définis officiellement par le règlement No 1223/2009 du parlement européen du conseil du 30 novembre 2009 comme « *toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* » (2). Cette définition est retranscrite à l'échelle nationale via l'Article L5131-1 du Code de la Santé Publique. La législation européenne précise également :

- Les normes de sécurité auxquelles doivent répondre les produits
- Les mises à jour des procédures réglementaires

- Les dernières évolutions technologiques
- Le maintien de l'interdiction de l'expérimentation animale.
- Les exigences concernant la rédaction du rapport sur la sécurité à remplir par les fabricants avant la mise sur le marché du produit (3)
- Le nouveau concept de « personne responsable » : pour chaque produit une personne ou une entreprise doit clairement être identifiée pour assurer que le produit concerné répond aux exigences de sécurité
- Les procédures de notification des effets indésirables graves
- Les informations qui doivent figurer sur l'emballage
- Les listes de substances interdites ou limitées dans les cosmétiques.

Ainsi, selon le règlement, sont considérés comme cosmétique tous les produits figurant dans cette liste non-exhaustive (4):

- ✓ Les crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau,
- ✓ Les masques de beauté,
- ✓ Les fonds de teint (liquides, pâtes, poudres),
- ✓ Les poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle,
- ✓ Les savons de toilette, les savons déodorants,
- ✓ Les parfums, eaux de toilette et eau de Cologne,
- ✓ Les préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels),
- ✓ Les dépilatoires,
- ✓ Les déodorants et antiperspirants,
- ✓ Les colorants capillaires,
- ✓ Les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux,
- ✓ Les produits de mise en plis,
- ✓ Les produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings),
- ✓ Les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles),
- ✓ Les produits de coiffage (lotions, laques, brillantines),

- ✓ Les produits pour le rasage (savons, mousses, lotions),
- ✓ Les produits de maquillage et démaquillage,
- ✓ Les produits destinés à être appliqués sur les lèvres,
- ✓ Les produits d'hygiène dentaire et buccale,
- ✓ Les produits pour les soins et le maquillage des ongles,
- ✓ Les produits d'hygiène intime externe,
- ✓ Les produits solaires, les produits de bronzage sans soleil,
- ✓ Les produits permettant de blanchir la peau,
- ✓ Les produits antirides

Dans la pratique, les DC se distinguent des cosmétiques uniquement via leurs canaux de distribution qui sont les pharmacies ou les parapharmacies. Ainsi, même s'ils sont considérés comme des cosmétiques classiques, leur place à mi-chemin entre les produits dermatologiques et cosmétiques leur vaut un circuit de distribution similaire à celui des médicaments ou des dispositifs médicaux. Cette connotation médicale se justifie par leur action curative ou préventive de troubles cutanés, mais parfois aussi grâce à leur composition particulière.

En effet, au début du lancement des DC, certains industriels mettaient en avant l'utilisation d'eau thermale pour donner aux produits une image plus naturelle. Les eaux thermales développent des vertus réparatrices intéressantes en s'enrichissant de minéraux et d'oligo-éléments lors de leur parcours dans la terre. Les pharmaciens vivant à proximité des sources d'eau ont été les premiers à exploiter leurs propriétés particulières en les intégrant dans de nouvelles formules. C'est pourquoi l'eau thermale est aujourd'hui un ingrédient majeur de certaines marques de DC en plus des actifs habituellement utilisés en cosmétique.

Bien que les DC fassent l'objet d'un positionnement marketing original, l'idée d'utiliser les propriétés des eaux thermales à des fins curatives est pourtant plus ancienne. C'est durant la Grèce Antique (5) que la notion de thermes et de soins à base d'eau thermale voit le jour. Les thermes étaient à l'époque des bains publics permettant à la population de se laver dans de bonnes conditions d'hygiène. Les grecs avaient en effet déjà notion des vertus particulières des sources qu'ils utilisaient aussi couramment pour les soins du corps et pour accélérer la récupération physique. La pratique du sport étant une des caractéristiques de la civilisation grecque, ces soins ont donc rapidement convaincu le peuple.

La France détient une grande richesse thermique en comptant aujourd'hui plus de 108 stations sur son territoire, la plaçant en troisième position sur l'échelle européenne. Chaque station offre des soins sous forme de cures de plusieurs jours réalisées pour des raisons curatives (prescrites par un spécialiste) ou de bien-être. Les sources se distinguent grâce à leur localisation et à la composition géologique qui s'y rattache. En fonction de la richesse du sol dont elles proviennent, elles contiennent des minéraux différents les rendant uniques.

Le terme dermo-cosmétique est utilisé pour la première fois en France par les laboratoires Pierre Fabre *«en appliquant aux cosmétiques, la même rigueur qu'avec les médicaments»* (6). Pour qu'un cosmétique soit autorisé à être mis sur le marché, les industriels doivent assurer l'innocuité de ses composants c'est-à-dire leur tolérance. En revanche, pour les médicaments dermatologiques, ils doivent prouver leur innocuité mais également leur efficacité. Afin d'assurer à leurs consommateurs la sécurité et l'efficacité de leurs cosmétiques, les laboratoires Pierre Fabre ont pris le parti de renforcer leurs évaluations cliniques faisant naître le concept de DC : *« un produit entre le cosmétique et le médicament dermatologique, et qui tire le meilleur des deux. Une « beauté ancrée dans l'éthique »*. C'est grâce à cette rigueur scientifique que les DC sont aujourd'hui couramment prescrits par les dermatologues.

Malgré que l'utilisation des DC soit encore discutée dans certains domaines thérapeutiques, il est clair qu'ils se différencient des cosmétiques classiques grâce à leur portée médicale. C'est ce constat qui mène à s'interroger sur la place actuelle des DC dans la réglementation en tant que cosmétiques classiques. Conscients de ce problème, certains industriels ont décidé de faire entrer leurs DC dans la classification européenne des dispositifs médicaux (DM).

Selon la directive 93/42/CEE, *« Est considéré comme **dispositif médical** : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Le dispositif médical est destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de :*

- *diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *diagnostic, contrôle, traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *maîtrise de la conception,*

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » (7).

On distingue quatre classes de DM en fonction de leur criticité qui représente le risque potentiel pour le patient. En suivant les règles de classification de l'annexe IX de la précédente directive, la classe la plus adaptée aux DC est la classe IIa. Cette catégorie répond aux règles 1 « *Tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I, sauf si l'une des règles suivantes est d'application.* » et 4 « *Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée:*

- *relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,*
- *relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,*
- *appartiennent à la classe IIa dans tous les autres cas, y compris les dispositifs destinés principalement à agir sur le microenvironnement des plaies » (8)*

Les DM de classe IIa sont aussi soumis à des exigences cliniques avant leur mise sur le marché pour acquérir le marquage CE, mais aussi après pour étudier les effets au long cours et obtenir son remboursement dans certains cas. Ces exigences ont pour objectif d'assurer la sécurité et l'efficacité du produit dans les indications revendiquées par les industriels. En revanche, les modalités d'évaluation clinique des DM sont similaires à celles de DC voire simplifiées selon le type de formule. Le fabricant peut effectivement prouver la pertinence clinique de son DM grâce à (9) :

- *une analyse critique de la littérature scientifique validant de façon pertinente les caractéristiques techniques, la sécurité et les performances du dispositif concerné*

et participant à démontrer l'équivalence du dispositif au(x) dispositif(s) au(x)quel(s) se rapportent les données de la littérature

- une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées sur le dispositif
- une évaluation critique à la fois des données cliniques issues de la revue de la littérature et des investigations cliniques réalisées sur le dispositif.

En raison de leur marquage européen, qui est un gage de qualité, les DM rassurent les professionnels de santé et les consommateurs. Or nous venons de voir que les DC ont aussi une portée médicale en dermatologie mais également dans d'autres domaines thérapeutiques, comme l'oncologie, où ils peuvent améliorer la qualité de vie des patients. Ainsi, il pourrait être intéressant d'obtenir la classification DM pour les DC ayant une utilité médicale prouvée.

b) Les instances réglementaires impliquées dans la recherche clinique des cosmétiques

Compte tenu de la diversité et du nombre de produits sur le marché, plusieurs instances et lois régissent les évaluations cliniques des produits cosmétiques. A différentes échelles, elles permettent d'assurer que ces produits soient évalués de la manière la plus appropriée tout en prouvant leur efficacité et leur sécurité envers l'utilisateur.

1. Les principales lois

- **Déclaration d'Helsinki (1964)**

La première notion de protection éthique dans le cadre d'une recherche biomédicale apparaît dans le code de Nuremberg suite aux expérimentations de médecins nazis sur des déportés. Ces principes seront par la suite consolidés grâce à la Déclaration d'Helsinki faite par l'Association Médicale Mondiale en 1964. Cette déclaration est applicable à toute recherche biomédicale impliquant des êtres humains et s'assure du respect de la personne, de la pertinence et de la qualité de la recherche. Toute personne intervenant dans une recherche clinique doit adopter ces principes qui permettent notamment la protection du

matériel biologique et des données amenant à une identification du patient. Depuis la version de 1964, sept amendements ont été réalisés et évoquent par exemple la nécessité d'un consentement éclairé (10)

- **Loi Huriet-Sérusclat (1988)**

C'est le 20 décembre 1988 que la France établit sa propre loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales : la loi Huriet-Sérusclat. Cette nouvelle loi à portée nationale détaille cinq modifications importantes pour les études cliniques :

- L'intérêt du patient prime sur l'intérêt de la recherche
- La signature d'un consentement éclairé est obligatoire pour toute personne souhaitant intégrer la recherche
- Définition officielle des statuts de promoteur/investigateur et précision de leurs fonctions
- Distinction des études avec bénéfice individuel ou non
- Création des Comités Consultatifs de Protections des Personnes dans la Recherche Biomédicale qui conseillent et donnent un avis sur les essais cliniques (11)

- **Loi Jardé (2016)**

En application depuis le 18 novembre 2016, la loi Jardé a modifié la qualification et la définition des différents types de recherche. Elle développe aussi les conditions de réalisation des études, les actions du Comité de Protection des Personnes (CPP) et les mesures de vigilance. Les principales évolutions sont :

- Nouvelle dénomination des « Recherches biomédicales » remplacées par le terme « Recherches impliquant la personne humaine » (RIPH)
- Les dossiers de soumission aux CPP se répartissent de façon aléatoire
- Les RIPH et les recherches non-interventionnelles (observationnelles) passent obligatoirement par un CPP

- Nouvelle dénomination des « recherches en soin courant » remplacées par le terme « Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales » (12)

- **Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC ; 2006)**

Les BPC sont des recommandations aidant au bon déroulement des études biomédicales impliquant l'être humain. En plus de rappeler les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki, elles spécifient le rôle et les responsabilités de toutes les personnes intervenant dans la recherche (attaché de recherche clinique, promoteur, investigateur...) et détaillent le contenu des documents de l'étude. C'est la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain ou International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) qui créa les BPC. Cet organisme, né en 1990, a pour objectif de regrouper les diverses autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique du monde entier pour homogénéiser les règlements afin d'assurer l'efficacité, la sûreté et la qualité des médicaments à l'international (13)

2. Les principales instances réglementaires

ANSM

Créée fin 2011, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) donne l'opportunité aux patients d'accéder à de nouvelles thérapies dont la sécurité est évaluée continuellement soit avant soit après leur mise sur le marché. En mai 2012, l'ANSM remplace l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) en récupérant ses fonctions et de nouveaux moyens pour renforcer ses actions comme :

- Evaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques ;
- Surveiller les effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits tout au long de leur vie

- S'assurer que les établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance ou réalisant des essais cliniques, respectent les normes de qualité et de sécurité (14)

CPP

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont constitués de 14 membres titulaires dont 7 provenant de l'industrie médicale et 7 autres de la société civile (juristes, psychologues ...). Ils contrôlent les mesures médicales, juridiques et éthiques de toute recherche biomédicale pour assurer la protection des êtres humains qui y participent.

Notons que pour avoir le droit de réaliser une étude biomédicale, les promoteurs doivent obligatoirement obtenir l'autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP (15).

CNIL

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) guide les professionnels et les particuliers dans la protection et la gestion des données personnelles ainsi que dans l'application des leurs droits. La procédure applicable en recherche clinique est la MR-001. Elle protège l'utilisation des données propres aux patients impliqués dans les études. Ainsi, les volontaires doivent être obligatoirement informés de l'utilisation de leurs données et doivent en donner l'autorisation écrite via un consentement pour permettre leur traitement. Les données menant à une identification directe du patient sont obligatoirement anonymisées (16).

CCTIRS

Le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) agit préalablement à la CNIL en donnant un avis sur la pertinence des données identifiables et propres au patient vis-à-vis du but de l'étude. Il évalue l'utilité ou non de recourir à des données nominatives personnelle pour que la recherche atteigne ses objectifs (17).

c) Qualification des études cliniques en cosmétologie

La qualification et la définition des différents types d'études cliniques est un sujet très discuté aujourd'hui. Cette catégorisation est très importante car elle permet aux industriels de savoir à quelles entités réglementaires ils doivent s'adresser pour obtenir l'autorisation

de réaliser une investigation clinique. Plus une recherche met en jeu la santé des patients, plus les accords sont stricts et difficiles à obtenir.

Depuis le 16 novembre 2016, l'application de la Loi Jardé a imposé de nouvelles définitions et classifications des études cliniques applicables à toute l'industrie de la santé. Cependant, ces nouvelles directives ont provoqué un engorgement des CPP, pas assez nombreux pour traiter toutes les demandes, et ont également installé de multiples incertitudes chez les industriels et les fabricants à cause du manque de précision dans les définitions proposées. A la suite de ces événements, le Conseil d'Etat a suspendu l'application de la loi Jardé uniquement pour les produits cosmétiques afin de désencombrer les CPP (18).

Mais le 15 juin dernier, de nouveaux rebondissements ont mené à la modification de la réglementation clinique des produits cosmétiques. Le Conseil d'Etat a en effet levé la suspension d'exécution de la loi Jardé grâce à l'édition du décret n°2017-884 du 9 mai 2017 qui précise les champs d'application de cette dernière. Aujourd'hui, nous pouvons donc distinguer trois types d'études cliniques :

« En application du décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 les recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits cosmétiques et produits de tatouage sont :

- *soit des recherches non interventionnelles (observationnelles), soumises uniquement à l'avis d'un CPP, à l'exception de certaines recherches qui doivent être précisées par arrêté du ministre chargé de la santé pour lesquelles l'avis du CPP ne sera pas requis ;*
- *soit des recherches interventionnelles mentionnées au 1 de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, soumises à autorisation de l'ANSM et avis du CPP. Elles correspondent aux recherches appelées antérieurement recherches biomédicales.*
- *soit des recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales mentionnées au 2 de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, non soumises à autorisation de l'ANSM mais uniquement à l'avis d'un CPP. Ces recherches sont celles comportant les interventions mentionnées dans l'arrêté du ministre chargé de la santé en date du 2 décembre 2016. » (19).*

De plus, le décret n°2017-884 précise que le champ des "recherches impliquant la personne humaine tel que défini à l'article L. 1121.1 est limité aux recherches participants au développement des connaissances biologiques et médicales, à savoir les recherches visant à évaluer les mécanismes de fonctionnement du corps humain, normal ou pathologique et les études visant à apprécier l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de

l'utilisation ou de l'administration de produits dans le but de diagnostic, de traitement ou de prévention du corps humain». Pour les produits cosmétiques, les recherches qui sont hors du champ de la loi sont celles qui n'ont pas les finalités décrites ci-dessus et celles qui visent à évaluer la capacité :

- *« A nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir le corps humain en bon état ou corriger les odeurs corporelles;*
- *A effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;*
- *A effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ;*
- *A réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé. » (20).*

Cette nouvelle réglementation est moins exigeante que la précédente car beaucoup de produits cosmétiques ne rentrent pas dans le champ d'application de la loi et ne sont pas soumis pour accord à l'ANSM, simplifiant ainsi les procédures réglementaires. Néanmoins, les études cliniques sur des DC visant à montrer leur efficacité et leur sécurité vis-à-vis des ESC en oncologie, entrent dans le premier champ de la loi. Il semblerait que la réglementation actuelle distingue alors involontairement les DC à utilité médicale des cosmétiques classiques. Ceci est tout à fait compréhensible car les DC peuvent prévenir ou améliorer des signes cliniques cutanés directement chez les patients. Les autorités s'assurent que les procédures en question soient bien encadrées et garantissent la sécurité des participants.

Ce constat laisse à penser qu'il existe bel et bien une différence entre les cosmétiques classiques et les DC à portée médicale. De plus, comme la loi Jardé est applicable à tous produits médicaux et cosmétiques, les DM répondent aux mêmes exigences réglementaires que les DC en termes d'investigation clinique. En effet, depuis 2006, toute étude menée sur des DM doit obligatoirement être soumise pour autorisation à l'ANSM et aux CPP indépendamment de son objectif (obtention du marquage CE, obtention d'une indication supplémentaire au marquage ou obtention du remboursement du produit) (21).

Par conséquent, si les industriels souhaitent obtenir un marquage CE pour valoriser leur DC en tant que DM, il n'y aura aucun impact en termes d'exigences réglementaires pour les investigations cliniques des produits concernés. Ceci conforte l'idée qu'il serait

pertinent d'obtenir le marquage CE pour les DC qui traitent les ESC, comme ceux retrouvés en oncologie, domaine thérapeutique abordé dans ce mémoire. Obtenir ce nouveau statut permettrait de rassurer autant les patients que les praticiens quant à l'efficacité et la sécurité de certains DC.

II. Les produits DC traitent les ESC en oncologie

De l'eczéma à l'acné en passant par des troubles de la pigmentation, les DC sont aujourd'hui indiqués comme traitement de référence en dermatologie aux côtés de médicaments tels que les corticoïdes topiques ou les antihistaminiques. Mais, depuis quelque temps, l'emploi de ces produits tend à se répandre dans de nouveaux domaines thérapeutiques notamment en oncologie.

L'objectif de cette partie est de montrer que, malgré leur image cosmétique, les DC peuvent réellement présenter un bénéfice dans le traitement des ESC déclenchés par une thérapie anticancéreuse.

Un cancer se définit comme un « *ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases* » (22). Aujourd'hui, il existe différents moyens de traiter cette maladie comme la chirurgie ou l'immunothérapie, mais les thérapies les plus couramment utilisées restent la radiothérapie et la chimiothérapie. Utilisés en monothérapie* ou en thérapie adjuvante*, ces traitements de référence sont lourds provoquant une fatigue extrême chez le patient, le plus souvent accompagnée d'effets secondaires contraignants. En effet, la chimiothérapie et la radiothérapie sont les traitements induisant le plus d'effets secondaires qui sont un des motifs principaux de consultations imprévues ou d'admission aux urgences des patients en cours de thérapie (23). Même si ces effets sont généralement des témoins d'efficacité des traitements, ils restent cependant très affligeants pour les patients au point parfois de les conduire à arrêter la thérapie au grand désespoir des équipes médicales.

Une grande partie de ces effets secondaires est d'origine cutanée. Ainsi, l'utilisation de DC dans la prévention ou le traitement des ESC liés aux thérapies oncologiques serait cohérente. C'est pourquoi, nous allons dans un premier temps décrire tous les phénomènes cutanés recensés avant de montrer l'intérêt des DC dans la prise en charge des patients.

a) La nature des ESC développés lors d'un traitement oncologique

1. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration d'un médicament anticancéreux par voie intraveineuse ce qui lui confère une action générale c'est-à-dire dans le corps tout entier. Les actifs diffusent dans le sang et contrent les cellules cancéreuses en les détruisant ou en les empêchant de se multiplier. Comme les cellules cancéreuses sont en nombre moins important et plus fragiles que les cellules saines, elles sont ciblées en priorité. Néanmoins, du fait de la circulation généralisée du traitement, des cellules saines peuvent également être touchées provoquant ainsi l'apparition d'effets secondaires (24). Parmi ces effets secondaires on distingue des nausées, de la fatigue mais également des ESC.

Les ESC provoqués par une chimiothérapie sont généralement mal vécus par le patient car ils ont un impact direct sur son apparence et donc sur son état psychologique. C'est pourquoi traiter ces symptômes pourtant secondaires, peut être très bénéfique pour les malades en améliorant leur qualité de vie et en leur permettant de combattre la maladie dans les meilleures conditions possibles.

Les ESC principaux pouvant être rencontrés au cours d'une chimiothérapie sont (25):

- **Alopécie ou chute des cheveux**

L'alopécie est un ESC très courant de la chimiothérapie qui se déclare rapidement, généralement dès la deuxième semaine de traitement. Souvent sous-estimée du fait de son impact uniquement esthétique, la chute des cheveux dégrade cependant beaucoup le moral des patients car il s'agit du premier signe concret et visible de la maladie. Ce symptôme peut se développer en atteignant aussi les poils, cils ou sourcils. La repousse commence aux environs de la 6^{ème} semaine suivant la fin du traitement.

- **Troubles cutanés**

D'autres ESC s'observent directement à la surface de la peau. Rougeurs, plaques ou encore dessèchement sont des symptômes déranger les patients dans leur quotidien. Même si ces symptômes sont moins graves que les troubles digestifs par exemple, ils jouent un rôle tout aussi déterminant dans le bien-être du patient. Le syndrome mains-pieds est un trouble cutané particulier qui, comme son nom l'indique, ne touche que les mains et les pieds. Il s'agit d'une réaction inflammatoire fragilisant les vaisseaux aux extrémités du corps et se

traduisant par des rougeurs, des fourmillements, un gonflement ou encore des cloques à ces endroits.

- **Augmentation de la photosensibilité cutanée**

Comme nous venons de le voir, certains principes actifs utilisés en chimiothérapie fragilisent énormément la peau. Dans certains cas, cette fragilisation engendre une sensibilité extrême aux UV sous forme de réactions intenses en cas d'exposition. Dans d'autres cas, ce sont les actifs ingérés qui provoquent une phototoxicité au niveau de la peau sous l'effet du soleil. Ces réactions se traduisent par des rougeurs similaires à de violents coups de soleil souvent accompagnés de cloques. Il est donc conseillé à certains patients de ne pas s'exposer et d'utiliser de forts moyens de photoprotection de type crèmes solaires à indice élevé ou vêtements protecteurs.

- **Onychodystrophie ou troubles des ongles**

Les ongles sont aussi parfois sujets aux effets de la chimiothérapie. Fragilisés, cassants, décolorés voire tombants, ils ne sont généralement pas épargnés par le traitement. Une sécheresse des cuticules est aussi souvent observée.

2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste en le traitement des cellules cancéreuses par des radiations appelées aussi rayonnements. Ces rayonnements sont constitués de rayons X et d'électrons qui induisent, de manière directe ou indirecte, des altérations de l'ADN. Ce sont ces détériorations qui perturbent le mécanisme de multiplication des cellules cancéreuses et entraînent généralement leur mort (26).

On distingue trois principaux types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe : les rayons sont émis par une machine à proximité du patient et traversent la peau avant d'atteindre la zone cible
- La curiethérapie : les rayonnements sont émis directement de l'intérieur du corps grâce à des éléments radioactifs injectés dans les zones à traiter.
- La radiothérapie métabolique : les rayonnements proviennent d'une solution radioactive injectée par voie orale ou intraveineuse qui se fixe par affinité aux cellules cancéreuses.

Contrairement à la chimiothérapie, la radiothérapie agit localement ce qui diminue l'incidence sur les tissus sains. Cependant, l'action des rayons n'est pas exclusive et touche les tissus proches de la zone irradiée induisant l'apparition d'effets secondaires également à ces endroits. C'est aussi le cas lors du traitement par voie externe où les rayons traversent directement les tissus, dont la peau, avant d'atteindre la zone cible. L'étendue de ces effets dépend de la grandeur et de la configuration de la zone à traiter ainsi que de la dose délivrée et du mode d'administration. Nous distinguons en radiothérapie des effets secondaires de types nausées, fatigue mais également les ESC suivants (27) :

- **Radiodermites**

Il s'agit de l'ESC le plus observé. Se déclenchant généralement après la deuxième semaine de traitement, les radiodermites sont des brûlures pouvant être de différents degrés de gravité :

- L'érythème cutané est le premier degré, il se caractérise par une rougeur similaire à un coup de soleil qui peut guérir rapidement à la fin du traitement
- La radiodermite de deuxième degré est dite exsudative et s'illustre par des lésions profondes guérissant un à deux mois après l'arrêt du traitement
- La radiodermite ulcéramente ou de troisième degré, engage un suivi à vie car elle est associée à un fort risque de cancer cutané après une radiothérapie. Les signes cliniques majeurs sont des lésions douloureuses, œdématisées voire nécrotiques.

La majeure partie des patients, dont le traitement ne dépasse pas 7 semaines, présentent essentiellement les deux premiers degrés. Enfin, même s'il est fortement recommandé d'hydrater la peau après les séances de radiothérapie, il est parfois déconseillé d'appliquer une crème avant le traitement qui accentuerait l'incidence des rayons et donc les brûlures.

- **Epidermites**

Cette inflammation de l'épiderme apparaît après deux semaines de traitement et induit dans un premier temps une pigmentation de la peau. Cette dernière devient ensuite sèche, desquamante et peut démanger. En radiothérapie, l'épidermite est appelée l'« effet table » car elle est localisée au niveau des zones d'entrées et de sorties des rayons.

- **Alopécie**

La chute des cheveux est un ESC moins fréquent en radiothérapie qu'en chimiothérapie. En effet, l'alopécie se produit uniquement quand la tête du patient est irradiée. Notons cependant que la repousse des cheveux ne reprend que si la dose des rayons est inférieure à 45 grays.

Il est important de retenir que les ESC constituent une grande partie des effets secondaires déclarés lors d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie. Leur incidence étant moins importante que celle des effets secondaires internes, comme les troubles digestifs, les ESC sont rarement traités en priorité voire pas du tout pris en charge par les équipes médicales. Or, ils sont tout aussi préoccupants pour le patient car en plus de provoquer des symptômes douloureux et dérangeants, ils touchent directement à leur apparence et donc à leur état psychologique. Leur prise en charge est donc importante en tant que soins de support des patients pour l'amélioration de leur état clinique, de leur qualité de vie et surtout de leur moral : élément fondamental à la guérison.

b) L'apport des DC en oncologie : une utilité cliniquement prouvée

Nous avons préalablement indiqué que la position réglementaire des DC, identique à celle des cosmétiques, était discutable du fait de leur portée thérapeutique. L'efficacité clinique démontrée de certains DC dans le traitement des ESC pourrait en effet amener à un statut réglementaire particulier. Cette partie permettra donc d'étudier les résultats d'études cliniques montrant l'effet des DC en oncologie afin de supporter l'idée précédente.

Les DC ont déjà fait leurs preuves en dermatologie, discipline médicale où ils sont prescrits en monothérapie (cas légers), en complément ou en relais thérapeutique. Leur point fort réside dans leur action à la fois thérapeutique et esthétique. En effet, les DC vont pouvoir soulager, améliorer ou prévenir les problèmes cutanés tout en optimisant l'aspect esthétique de la peau. C'est cette double action qui est intéressante en oncologie où l'on constate que l'impact clinique des effets secondaires est parfois associé à une incidence esthétique et psychologique chez le patient. Il est bien sûr évident que les traitements de première intention (chimiothérapie, radiothérapie) sont prioritairement réalisés pour la survie du patient. Néanmoins, il est intéressant d'évaluer l'apport de la prise en charge des ESC,

en soins de support ou pendant la période de rémission, dans l'idée de diminuer leurs symptômes et d'améliorer la qualité de vie et l'état psychologique des patients.

C'est en ce sens que les industriels cosmétiques réalisent des études cliniques en oncologie sur les DC. L'accompagnement des patients cancéreux atteints d'ESC est un enjeu clinique important pour les malades. Nous allons analyser trois études visant à démontrer l'utilité des DC dans l'amélioration des ESC et de la qualité de vie des patients traités pour un cancer.

1. « Etude observationnelle multicentrique sur l'intérêt de produits DC utilisés comme soins de soutien préventif chez les patients commençant une radiothérapie » - La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique (Annexe 1)

Design de l'étude : observationnelle, multicentrique, en ouvert.

Accords réglementaires : CCTIRS, CNIL, CPP

Démographie :

- 253 femmes âgées en moyenne de 60 ans (min 34 ; max 85) débutant une radiothérapie pour le traitement d'un cancer du sein
- Dans 92% des cas, un traitement adjuvant fut administré

Objectif principal : Evaluer la bonne tolérance et l'intérêt de l'utilisation d'un DC dans la prévention des ESC pendant le traitement d'un cancer du sein par radiothérapie exclusive ou adjuvante.

Critères d'évaluations :

- Délai d'apparition des ESC liés à la radiothérapie
- Fréquence d'utilisation des produits fournis
- Evaluation des bénéfices cutanés apportés par les produits par les médecins
- Evaluation des bénéfices cutanés apportés par les produits par les patients grâce au questionnaire Patient Benefit Index (PBI), (Annexe 2)
- Tolérance des produits fournis

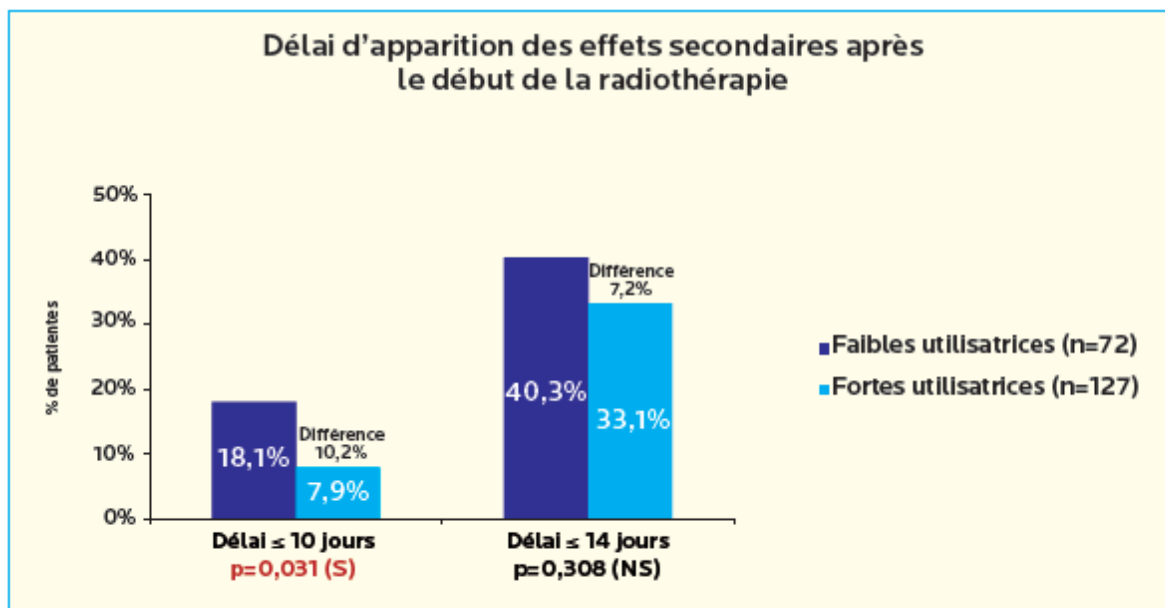
Produits fournis : eau thermale, huile lavante, baume hydratant, baume cicatrisant et protecteur solaire hydratant (5 produits).

Méthode : Les évaluations cliniques ont été réalisées par un oncologue avant et 6 semaines (± 2 semaines) après l'utilisation des DC. L'application des produits commençait au début de la radiothérapie. Le bénéfice patient a été évalué grâce au questionnaire PBI illustrant leur ressenti quant à l'amélioration des symptômes par rapport à leurs attentes de départ (vie sociale, psychologie, physique). Le questionnaire se divise en deux parties : la première à remplir au début de l'étude recueillant les attentes du patient (« Patient Needs Index ») et la deuxième à remplir en fin d'étude recueillant le ressenti du patient (« Patient Outcomes Index »). Chaque réponse est pondérée et participe à l'élaboration du score PBI final. Un PBI >1 signifie qu'il y a eu un bénéfice alors qu'un score ≤ 1 ne traduit aucun bénéfice. Il est aussi intéressant de comparer l'évolution des ratios pour une même question aux deux temps afin d'étudier un critère spécifique comme le moral du patient.

Résultats : Afin d'obtenir des résultats cohérents, les analyses ont été réalisées sur deux groupes de patientes : les fortes et les faibles utilisatrices de DC caractérisées en fonction du nombre de produits utilisés et de leur fréquence d'utilisation.

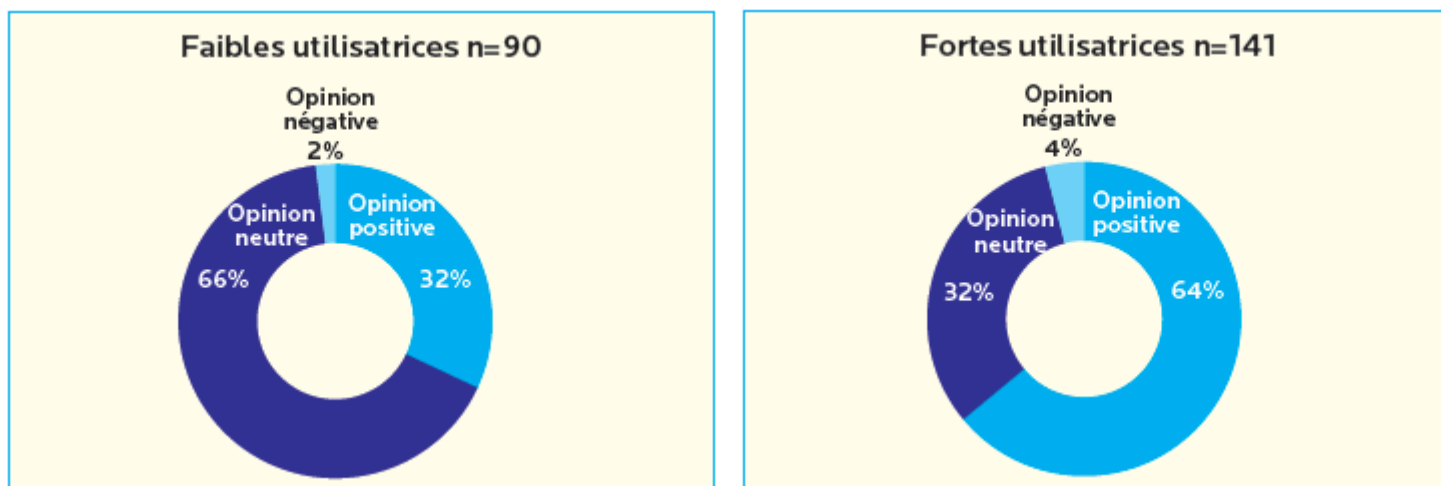
En plus d'être tolérés de façon bonne à excellente pour 92 à 97% des patientes, les produits DC retardent l'apparition des ESC et diminuent ceux observés au début de la radiothérapie. Cette déduction résulte de la comparaison du nombre et du délai d'apparition des ESC chez les faibles et les fortes utilisatrices (cf. figure ci-dessous).

Figure 1 Comparaison du délai d'apparition des ESC suite à une radiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein utilisant fortement ou faiblement des DC



De la même manière, la comparaison de l'opinion du médecin quant aux bénéfices apportés par les DC pour les deux groupes mène à une différence nette : 64% d'opinions positives pour les fortes utilisatrices contre 32% pour les faibles (cf. figures ci-dessous).

Figure 2 Comparaison de l'opinion des médecins quant aux bénéfices apportés par les DC chez des fortes et faibles utilisatrices ($p \leq 0.0001$ (S))



D'après les résultats du PBI, 86.4% des faibles utilisatrices et 93% des fortes utilisatrices déclarent avoir obtenu de réels bénéfices avec les produits DC.

Pour leur première étude en radiothérapie, les laboratoires La Roche-Posay se sont concentrés sur des patientes atteintes du cancer du sein pour deux raisons. La première est que le sein est une zone sensible réagissant fortement aux rayons et donc très sujette à l'apparition des ESC, critères d'évaluation de l'étude. La deuxième raison est que le cancer du sein est le premier cancer traité par radiothérapie, il était donc plus simple de recruter des patientes avec ce cancer pour étudier les ESC de ce traitement particulier. Cette sélection a donc permis de recruter rapidement et d'avoir un groupe homogène.

Le fait que la radiothérapie fut dans 92% des cas combinée à d'autres traitements non-topiques pourrait être critiquable et remettre en question l'origine des résultats. Néanmoins, comme les ESC de la radiothérapie (brûlures, inflammation du derme) sont spécifiques et facilement différenciables par les médecins des effets des autres traitements, les chercheurs ont pu aussi éliminer ce biais.

L'idée de classer les patientes en fonction de leur fréquence d'utilisation des produits fut pertinente car elle a permis de montrer un lien positif entre la fréquence d'utilisation des DC et le retard d'apparition et la diminution des ESC. Ainsi, cette étude prouve bien que l'utilisation fréquente de DC a un réel impact clinique positif sur les ESC et sur l'amélioration de l'état psychologique lors d'une radiothérapie, impact supporté à la fois par les médecins et les patientes elles-mêmes.

2. « Evaluation de produits DC pour prévenir les ESC pendant une chimiothérapie » - La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique (Annexe 3)

Design de l'étude : observationnelle, multicentrique, en ouvert

Accords réglementaires : CCTIRS, CNIL, CPP

Démographie :

- 147 sujets (43 hommes, 104 femmes) âgés en moyenne de 59 ans (min 28 ; max 84) débutant le traitement d'un cancer par chimiothérapie
- 39% des sujets atteints d'un cancer féminin ; 31% atteints d'un cancer du système digestif ; 20% atteints d'un cancer de la tête et du cou ; 10% avec un autre type de cancer (pancréas, leucémie ...)
- 88% des patients débutaient une chimiothérapie standard

Objectif principal : Evaluer la tolérance et l'intérêt de l'utilisation de produits DC dans la prévention des ESC apparaissant pendant un traitement anticancéreux par chimiothérapie.

Critères d'évaluations :

- Délai d'apparition des ESC liés à la chimiothérapie
- Fréquence d'utilisation des produits fournis
- Evaluation des bénéfices cutanés apportés par les produits par les médecins
- Evaluation des bénéfices cutanés apportés par les produits par les patients grâce au PBI
- Tolérance des produits fournis

Produits fournis : eau thermale, baume hydratant, huile lavante, baume cicatrisant, crème de soin quotidienne, nettoyant quotidien, soin solaire hydratant, protection solaire, shampoing doux, crème hydratante pour les mains, crème hydratante pour les pieds, vernis au silicium incolore (12 produits).

Méthodologie : Les évaluations ont été réalisées au début et à la fin de l'étude (9±3 semaines) par les médecins. Comme pour la précédente étude, les investigateurs ont évalué les toxicités cutanées, la tolérance et le confort cutané tout en donnant leur propre opinion sur les DC fournis. La satisfaction du patient a pu être étudiée ici aussi grâce au questionnaire PBI.

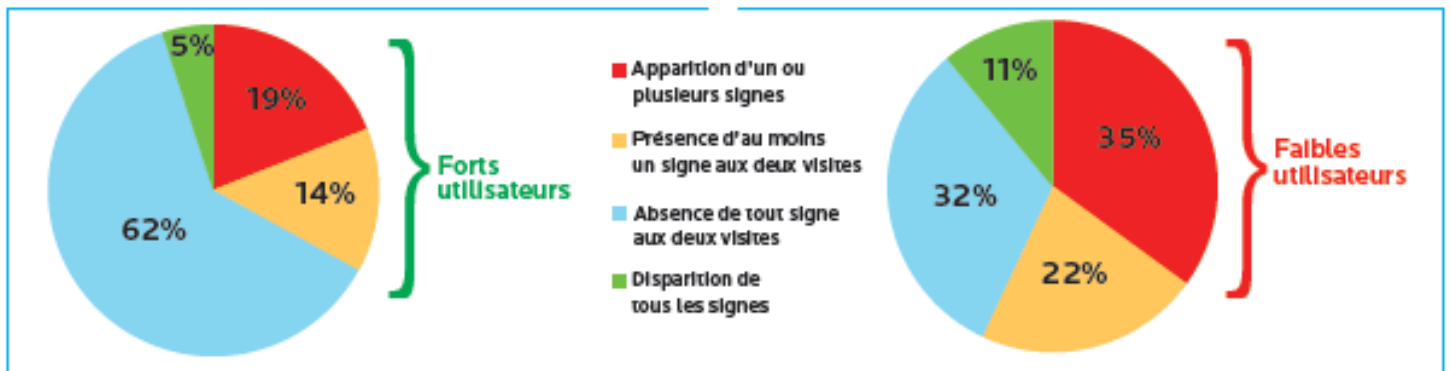
Résultats : Les patients ont également été séparés en deux groupes en fonction de leur fréquence d'utilisation et du nombre de produit utilisés. On distingue ainsi les faibles utilisateurs qui ont appliqué 0 à 6 produits (souvent à tous les jours) et les forts utilisateurs qui ont utilisé au moins 7 produits (souvent à tous les jours).

Les résultats montrent que les 5 produits les plus utilisés sont dans l'ordre du plus au moins utilisé : l'huile lavante, la crème hydratante pour les mains, le baume hydratant, le shampoing doux et la crème hydratante pour les pieds.

La tolérance des DC fournis est jugée bonne à excellente pour plus de 89% des patients.

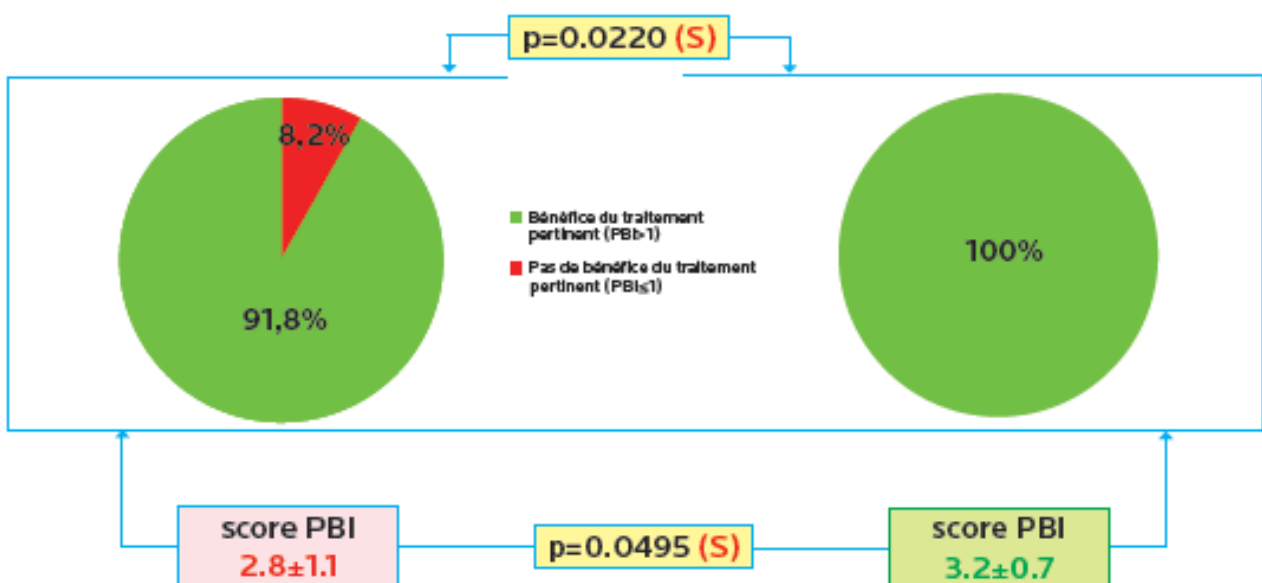
La comparaison de l'évaluation des signes cliniques entre les deux groupes d'utilisateurs a d'abord pu montrer que le pourcentage d'aggravation des ESC est plus important pour les faibles (40%) que pour les forts (22%) utilisateurs. De même, l'apparition de nouveaux symptômes est nettement inférieure chez les forts utilisateurs comme nous pouvons voir ci-dessous :

Figure 3 Synthèse de l'évolution des signes cliniques



Les médecins reportent aussi une opinion favorable sur le bénéfice cutané apporté par les DC à 100% pour les forts utilisateurs et à 92% chez les faibles utilisateurs. Cette opinion est partagée par les patients qui montrent, pour chaque groupe, une moyenne des scores PBI >1 ce qui traduit donc un bénéfice global. En détaillant plus précisément les résultats des deux cohortes, seuls 8.2% des faibles utilisateurs ne reportent pas de bénéfice quant à l'utilisation des DC.

Figure 4 Bénéfices apportés par les DC aux patients en fonction de leur fréquence d'utilisation



Avec cette deuxième étude, les laboratoires de La Roche-Posay souhaitent montrer l'efficacité de leurs produits sur le second traitement de référence du cancer : la chimiothérapie.

La chimiothérapie peut être préconisée pour plusieurs types de cancer. Ainsi, pour être en accord avec la réalité, les chercheurs ont étudié un groupe de patients plus hétérogène au niveau du sexe et de la nature du cancer. De la même manière, la durée de l'étude est de trois semaines de plus que pour la radiothérapie afin d'être en corrélation avec la vraie durée des traitements : en moyenne une chimiothérapie dure 9 semaines contre 6 semaines en radiothérapie. Le choix des produits a aussi été adapté en fonction du traitement car, comme expliqué précédemment, la chimiothérapie agit sur tout le corps et déclenche des ESC particuliers comme le syndrome main-pied. Enfin, l'analyse des résultats a aussi été réalisée en séparant les patients en deux groupes pour étudier l'influence de la fréquence d'utilisation et le nombre de produit utilisés sur l'apparition et/ou la diminution des ESC.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants car en plus de montrer une bonne tolérance des produits, ils mettent en évidence que l'utilisation fréquente des DC réduit l'apparition des ESC et/ou améliore l'état de ces derniers. Une nouvelle fois, cet avis est appuyé par les patients et les médecins qui reportent majoritairement un bénéfice positif quant à l'emploi des produits.

Avec ces deux études, les laboratoires La Roche-Posay ont montré clairement l'apport clinique et psychologique de l'utilisation des DC pendant une radio ou une chimiothérapie. Cet apport s'illustre majoritairement dans la diminution de l'incidence des ESC dans les deux études ainsi que dans l'amélioration du bien-être des patients (score PBI>1).

Ces deux premières études ont montré qu'il était possible d'étudier cliniquement l'utilité de DC en oncologie et d'obtenir des résultats satisfaisants. Mais en plus de valoriser les DC, ces essais ont poussé d'autres industriels à faire leurs propres expérimentations avec des protocoles différents. Certains critères pourraient être plus approfondis et détaillés comme ceux associés à la psychologie du patient par exemple. Il serait aussi intéressant d'avoir des recommandations précises quant à l'utilisation des produits pour que les médecins et les patients sachent à quel DC ils doivent se fier pour traiter un ESC particulier. Enfin, les deux études précédentes n'utilisent qu'un outil d'évaluation, le PBI. Il faudrait donc tester de nouveaux moyens de mesure pour compléter ces résultats.

MEME COSMETICS, en association avec deux hôpitaux de Lyon (Centres Léon Bérard et Jean Mermoz), réalisa par la suite la première étude évaluant, en France, la tolérance d'une gamme de DC dédiée aux femmes traitées pour un cancer ainsi que son effet sur les ESC et la qualité de vie des patientes. Cette nouvelle étude plus poussée va nous permettre d'avoir de nouveaux résultats qui compléteront notre analyse avec des moyens d'évaluations différents (questionnaire différent, étude des produits pendant et non avant le traitement...).

3. « Evaluation de la tolérance et effet sur la qualité de vie d'une gamme de produits DC chez des femmes sous traitements anticancéreux »
- MEME COSMETICS (28), (Annexe 4)

Design de l'étude : multicentrique, observationnelle, en ouvert

Démographie :

- 70 patientes âgées en moyenne de 59 ans (min 34 ; max 70) actuellement sous traitement anticancéreux pour un cancer solide de type cancer du sein, cancer gynécologique, sarcome ou mélanome
- Chaque patiente devait présenter au moins un des ESC suivants liés au traitement oncologique : xérose cutanée au niveau du visage et/ou du corps (grade 1 à 3 sur l'échelle NCICTCAE V4.0), alopecie (grade 2 sur l'échelle NCI-CTCAE V4.0)¹², onychodystrophie et/ou douleurs unguéales, atteinte palmo-plantaire (érythème palmo-plantaire avec xérose et/ou desquamation et/ou sensations de brûlure cutanée).
- La localisation des ESC a permis de les classer en trois groupes (cf. tableau ci-dessous). Les patientes présentant deux des ESC recherchés, furent rattachées à un groupe en tenant compte de leurs souhaits et des places restantes. Chaque groupe a testé des produits particuliers adaptés à leurs ESC.
- On compte 25 patientes dans le groupe 1, 24 dans le groupe 2, et 21 dans le groupe 3

Tableau 1 Répartition des patientes

Groupe	Critères d'inclusion	Produits à l'étude
Groupe 1	Volontaires présentant une xérose au niveau du visage et/ou du corps (grade 1 à 3 sur l'échelle NCI-CTCAE V4.0).	- crème visage : application au niveau du visage et du cou 2 fois par jour - crème corps : application au niveau du corps 1 fois par jour
Groupe 2	Volontaires présentant une alopecie (grade 2 sur l'échelle NCI-CTCAE V4.0) et des signes d'onychodystrophie et/ou de douleurs unguéales.	- brume pour le cuir chevelu : application au niveau du cuir chevelu 2 fois par jour - soin pour les ongles : application au niveau des ongles et des cuticules, des mains et des pieds, 2 fois par jour - huile lavante pour le corps : application au niveau du corps 1 fois par jour
Groupe 3	Volontaires présentant une atteinte palmo-plantaire (érythème palmo-plantaire avec xérose et/ou desquamation et/ou sensations de brûlure cutanée).	- gants de soin : application au niveau des mains 2 fois par semaine - chaussons de soin : application au niveau des pieds 2 fois par semaine

Objectif principal : Evaluer, en tant que soins de support en oncologie, l'apport d'une gamme de DC développée spécifiquement pour les femmes sous traitement anticancéreux, en évaluant sa tolérance ainsi que son impact sur la qualité de vie et sur les ESC induits par les traitements.

Critères d'évaluation :

- Tolérance vis-à-vis des DC fournis évaluée par le médecin et les patientes
- Qualité de vie grâce à l'échelle validée Skindex-17
- Evolution des ESC induits par la thérapie pendant l'utilisation de la gamme de DC

- Evaluation subjective de l'efficacité des produits et de leur effet sur l'amélioration de l'estime de soi et du bien-être

Produits fournis : une crème pour le visage, une crème pour le corps, une huile lavante pour le corps, un soin pour les ongles, une brume pour le cuir chevelu, des gants de soin et des chaussons de soin (tolérance validée aussi en amont lors de tests pré-cliniques).

Méthodologie : L'étude s'est déroulée sur 21 jours avec deux visites sur centre : une pour l'inclusion (J0) et une à la fin de l'étude (J21). A J7, les patientes ont été contactées par téléphone pour recueillir les premières données concernant la tolérance et l'appréciation des produits. Tous les paramètres d'évaluation ont été relevés par le médecin à J0 et J21 pour pouvoir faire une analyse de comparaison. Le questionnaire Skindex-17 a permis d'évaluer la qualité de vie en calculant un score global en fonction des réponses aux questions réparties en trois composantes : les émotions, les symptômes et le fonctionnement. Les autres paramètres ont été évalués grâce aux échelles classiques validées par les autorités de santé. Les analyses statistiques ont été réalisées sur toutes les patientes ayant utilisé au moins une fois le produit pour la tolérance et sur la population per-protocole* pour les autres critères.

Résultats : La tolérance des produits a été jugée bonne à excellente par 81 à 100% des volontaires en fonction des produits : 100% pour la crème de corps, la brume cheveux, le soin des ongles et l'huile lavante pour le corps, 92% pour la crème de visage, 86% pour les gants de soin et 81% pour les chaussons de soin. Des effets indésirables ont été relevés pour certains produits mais classés comme non pertinents par le médecin car ils étaient liés à une surutilisation des produits ou non liés aux produits.

L'évaluation de la qualité de vie a révélé des résultats très satisfaisants car tous les groupes ont montré une amélioration du score Skindex mais aussi du score propre à chaque paramètre (émotions, symptômes et fonctionnement).

GROUPES	SCORE SKINDEX A J0	SCORE SKINDEX A J21
1	14,2	3,3
2	27,5	16,7
3	26 ,5	12,5

Pour évaluer pertinemment l'effet des DC sur l'évolution des ESC, les chercheurs ont réalisé l'analyse en comparant les résultats entre J0 et J21. Pour le groupe 1 on constate ainsi une amélioration significative des signes cutanés grâce aux crèmes visage et corps. Les signes d'aggravation reportés sur les graphiques correspondent aux effets indésirables classés comme « non-pertinents » par les médecins.

Figure 5 Effet de la crème visage sur les ESC

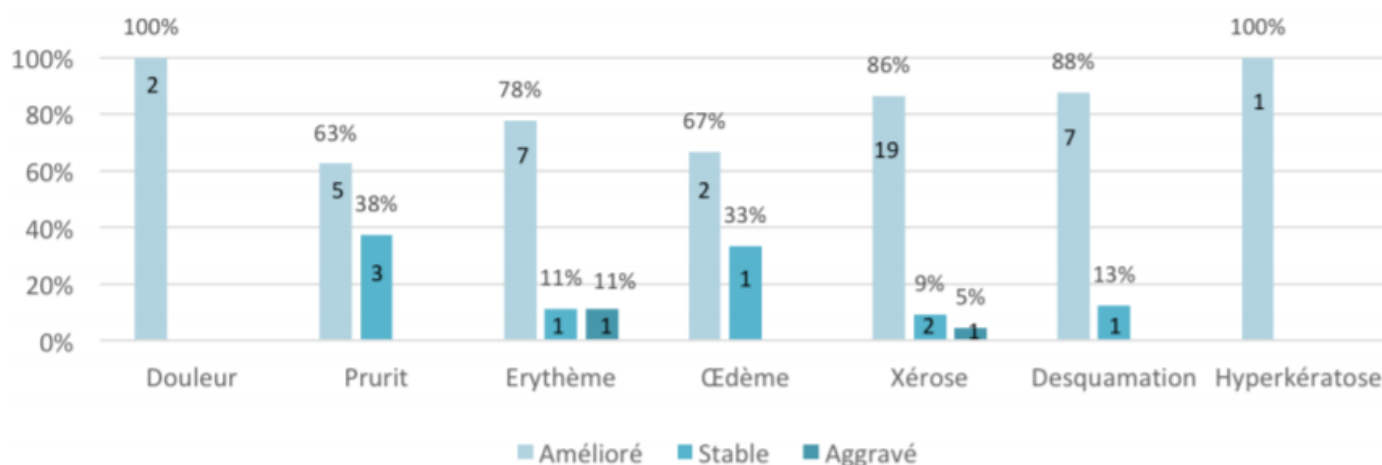
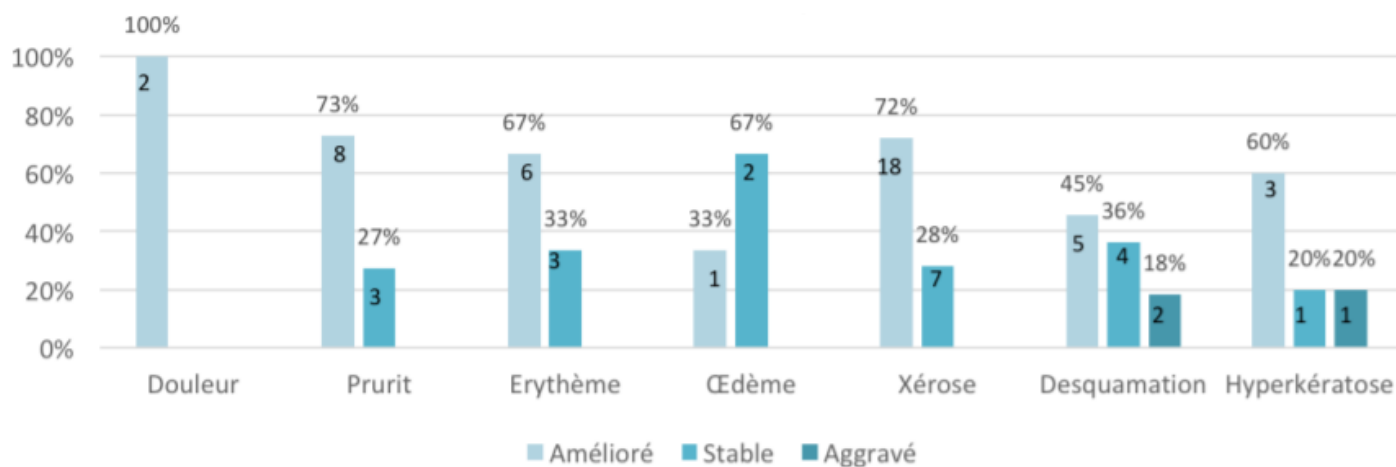


Figure 6 Effet de la crème corps sur les ESC



L'évolution des ESC du groupe 2 est aussi globalement positive pour les trois produits testés : la brume cheveux, le soin des ongles et l'huile lavante.

Figure 7 Effet de la brume cheveux sur les ESC

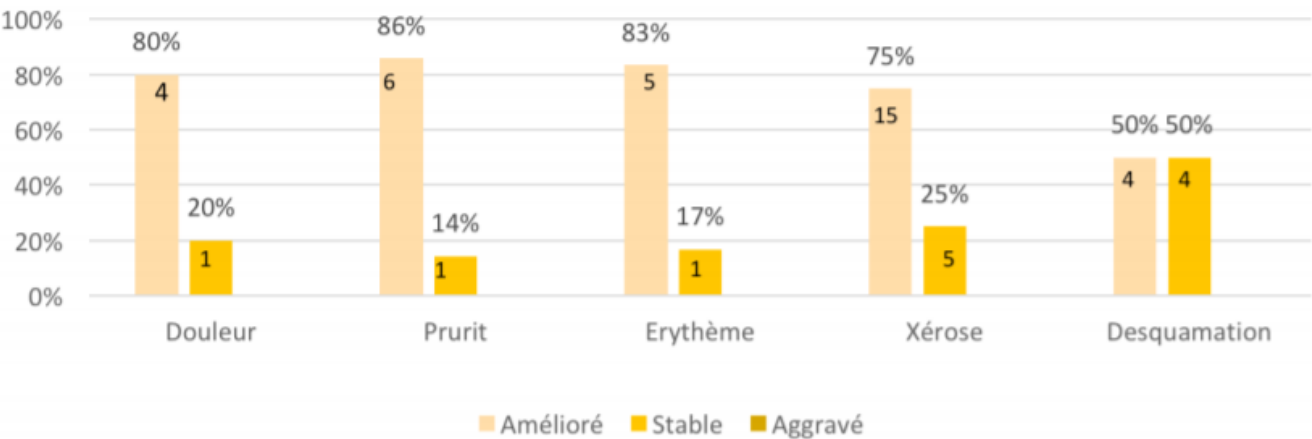


Figure 8 Effet du soin pour les ongles sur les ESC

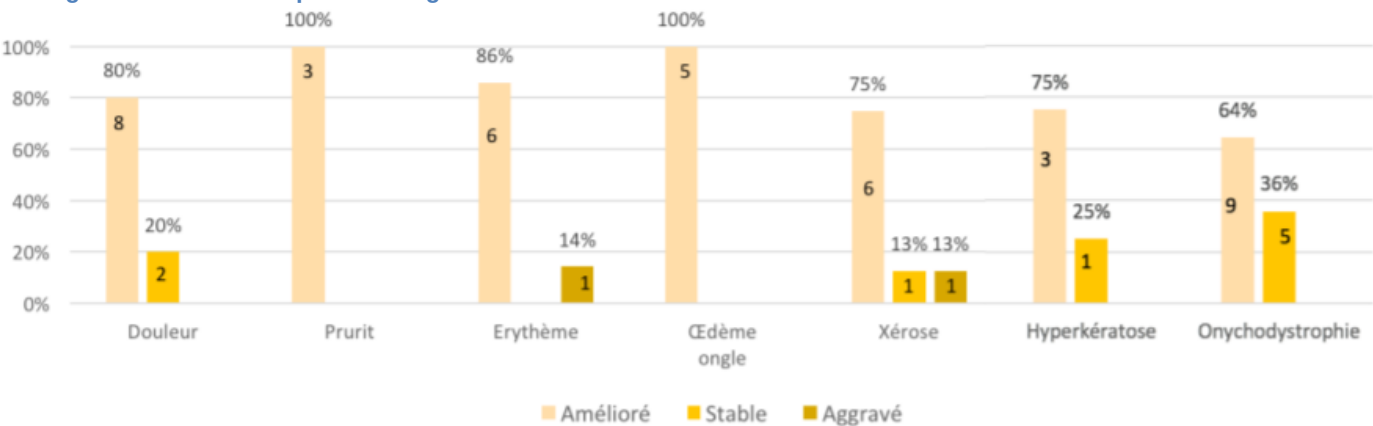
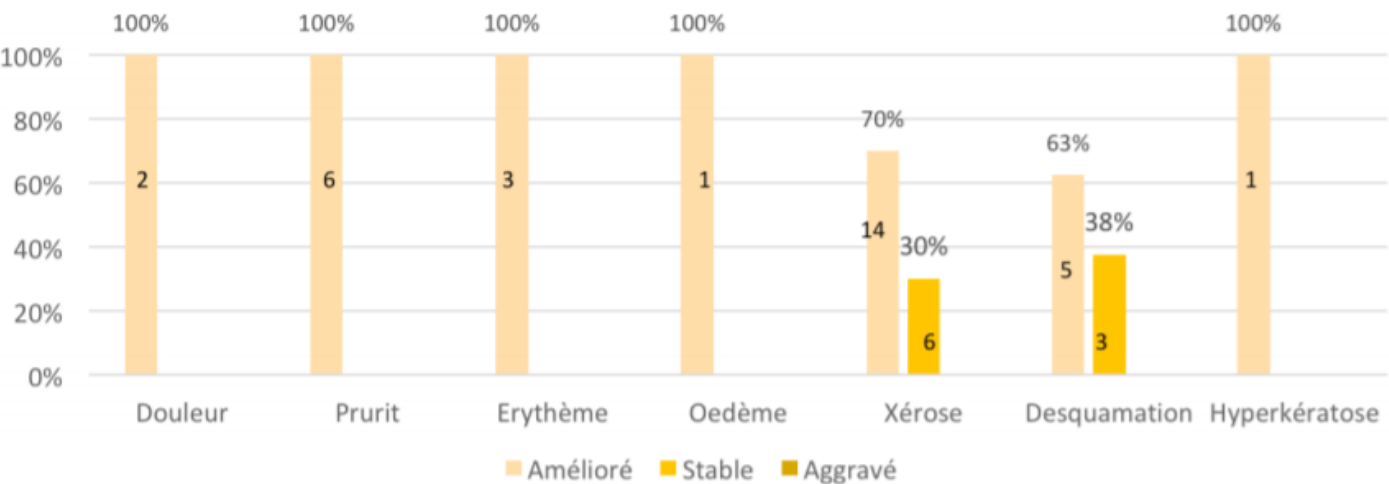


Figure 9 Effet de l'huile lavante sur les ESC



De la même manière, les gants et les chaussons de soin testés par le groupe 3 ont majoritairement fait évoluer positivement les ESC.

Figure 10 Effets des gants de soin sur les ESC

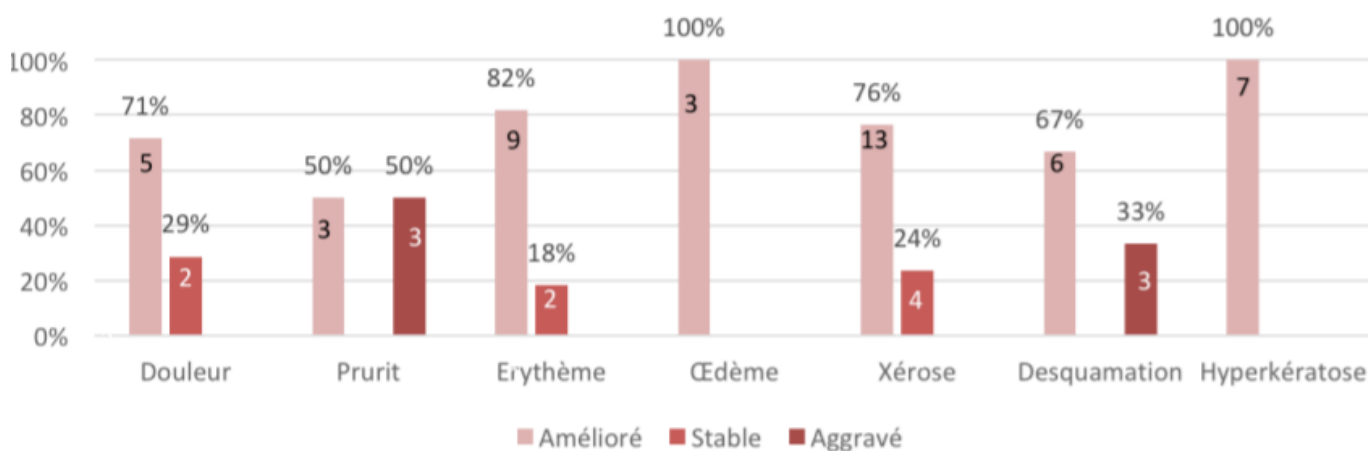
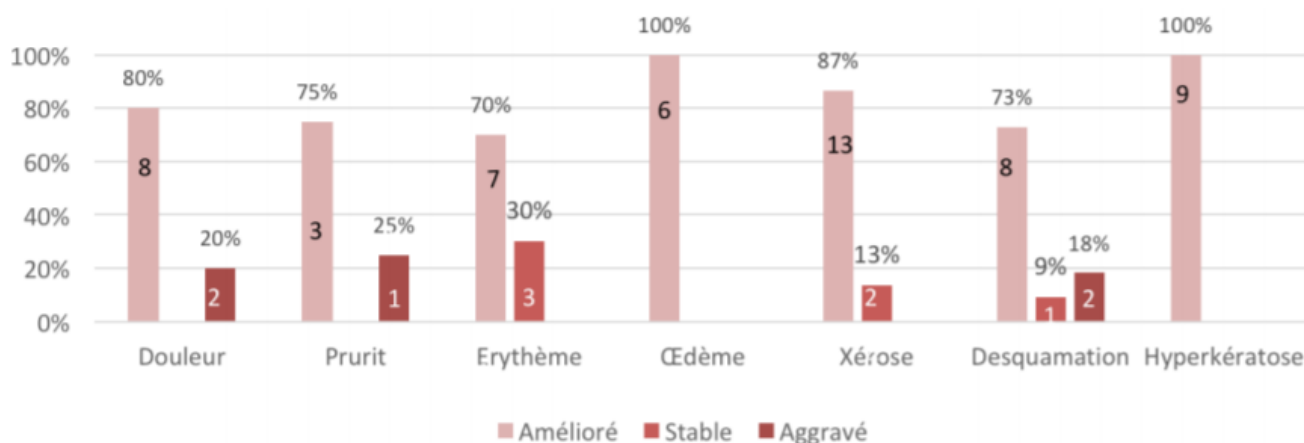


Figure 11 Effets des chaussons de soin sur les ESC



Les résultats de l'évaluation subjective des patients quant à l'efficacité des produits fournis et l'amélioration de leur bien être montrent un apport psychologique indéniable.

Groupe 1

Les données analysées du groupe 1 reportent que :

- Pour la crème visage :
 - 76% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 63% notent une amélioration de l'état et de l'aspect de la peau
 - 74% trouvent la crème fournie plus adaptée que les produits utilisés au quotidien

- Pour la crème de corps :
 - 84% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 84% ont ressenti une diminution des sensations d'inconfort
 - 64% déclarent une diminution des rougeurs
 - 77% trouvent la crème fournie plus adaptée que les produits utilisés au quotidien
- De manière générale :
 - 80% ont davantage envie de prendre soin d'elles
 - 64% sont plus détendues
 - 56% se sentent plus fortes psychologiquement pour combattre la maladie

Groupe 2

Les données analysées du groupe 2 reportent que :

- Pour la brume cheveux :
 - 95% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 94% notent un cuir chevelu moins sensible
 - 100% trouvent la brume fournie plus adaptée que les produits utilisés au quotidien
- Pour le soin des ongles :
 - 95% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 75% ont ressenti leurs ongles renforcés
 - 65% ont vu une repousse plus rapide
 - 72% notent une amélioration globale de leurs ongles
 - 83% trouvent le soin fourni plus adapté que les produits utilisés au quotidien
- Pour l'huile lavante :
 - 86% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 89% notent une amélioration globale de l'état et de l'aspect de leur peau
 - 80% déclarent une diminution des sensations d'inconfort
 - 75% trouvent l'huile fournie plus adaptée que les produits utilisés au quotidien
- De manière générale :
 - 83% ont davantage envie de prendre soin d'elles
 - 61% sont plus détendues
 - 50% se sentent plus féminines

Groupe 3

Les données analysées du groupe 3 reportent que :

- Pour les gants de soin :
 - 88% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 100% notent une peau plus hydratée
 - 100% des patientes qui souffraient de desquamation ont déclaré une amélioration
 - 65% trouvent les gants fournis plus adaptés que les produits utilisés au quotidien
- Pour les chaussons de soin :
 - 87% des patientes ont apprécié le produit et l'ont trouvé efficace
 - 100% des patientes qui présentaient des rougeurs ou un dessèchement de la plante des pieds ont déclaré une amélioration de ces symptômes
 - 90% notent une amélioration de l'état et de l'aspect de la plante des pieds
 - 92% trouvent les chaussons fournis plus adaptés que les produits utilisés au quotidien
- De manière générale :
 - 93% ont davantage envie de prendre soin d'elles
 - 79% sont plus détendues
 - 73% se sentent plus féminines
 - 64% se sentent moins déprimées
 - 79% se sentent plus fortes psychologiquement pour combattre la maladie

Cette troisième étude a montré une autre façon d'évaluer les ESC et a complété les résultats obtenus précédemment grâce à une méthode et à des outils différents.

Le design de l'étude était similaire aux deux précédentes : multicentrique, observationnelle, en ouvert, deux visites et critères d'évaluation identiques. En revanche, le fait d'utiliser un questionnaire de qualité de vie différent, d'étudier l'impact des DC en cours de traitement anticancéreux et de réaliser une évaluation subjective des patients a contribué à approfondir certains résultats dont l'impact psychologique des DC. Le nombre de patientes incluses pourrait être critiquable car les études observationnelles sont réalisées habituellement sur de grandes cohortes pour obtenir le plus de résultats possibles et tirer des conclusions fiables. Néanmoins, le fait de sélectionner une gamme adaptée à des ESC

particuliers a imposé des critères de sélection plus stricts se reportant donc sur le nombre total d'inclus. C'est un parti pris intéressant car contrairement aux autres études, les chercheurs ont pu se concentrer sur l'action de chaque produit sur des ESC particuliers et étudier donc l'adaptabilité des DC fournis.

En plus de montrer une bonne tolérance des produits ainsi qu'une amélioration des signes cliniques, cette étude prouve que les DC ont une incidence positive sur la qualité de vie des patientes. Les composantes émotions, symptômes et fonctionnement du Skindex se sont toutes significativement améliorées. De plus, l'évaluation subjective reporte que 76 à 95% des femmes ont apprécié les produits (différence en fonction des produits utilisés), entre 73 et 86% ont vu leurs sensations d'inconfort diminuées et entre 73 et 94% se disent rassurées en utilisant ces produits au quotidien.

Ainsi, même si cette étude a été réalisée sur un nombre faible de sujets, elle a apporté des résultats convaincants. Elle a renforcé nos précédentes déductions quant à l'action bénéfique des DC dans la prévention et l'amélioration de leur état, tant clinique que psychologique, et elle a montré l'intérêt d'utiliser des DC adaptés aux patients cancéreux.

Les DC ont donc bien un impact positif dans l'amélioration des ESC, de la qualité de vie et de l'état psychologique des patients cancéreux. Par conséquent, promouvoir leur utilisation en oncologie en tant que soins de support ou en période de rémission est justifiée.

Les laboratoires pharmaceutiques et dermatologiques ont bien conscience de l'enjeu, autant clinique qu'économique, du positionnement des produits DC en oncologie. La troisième partie de ce mémoire va donc nous permettre d'étudier les moyens mis en place par les industriels pour promouvoir les DC et ainsi rendre légitimes des produits classés réglementairement comme cosmétiques, dans un domaine médical.

III. La légitimation des produits DC sur un marché médical

a) Les stratégies développées par les industriels pour justifier la place des DC sur le marché médical : exemple du Laboratoire Dermatologique La Roche-Posay

Compte tenu de l'enjeu précédemment décrit, les industriels développent plusieurs campagnes et outils afin de convaincre les professionnels de santé mais aussi les patients de l'utilité et de l'apport des DC en oncologie. Beaucoup de moyens ont été mis en place pour atteindre cet objectif mais aussi pour se différencier des concurrents. En effet, avec plus de 385 000 nouveaux cas de cancer en 2015 (29), rendre légitimes leurs DC en oncologie est aussi un pari économiquement important pour les entreprises cosmétiques.

Dans cette partie nous allons étudier les outils mis en place par un laboratoire en particulier, le Laboratoire Dermatologique La Roche-Posay, qui nous servira d'exemple quant à l'étude des moyens créés par les industriels pour justifier la place des DC en oncologie.

Le Laboratoire Dermatologique La Roche-Posay, appartenant au groupe L'Oréal, collabore depuis plus de 40 ans (30) avec les dermatologues pour élaborer des formules innovantes, répondant aux besoins des patients à peau sensible. L'eau thermale des sources La Roche-Posay est un des ingrédients majeurs conférant des propriétés anti-oxydantes, apaisantes et adoucissantes aux produits de la marque.

Toujours dans l'objectif de répondre aux besoins des peaux sensibles, La Roche-Posay s'est alors naturellement intéressée aux ESC des traitements oncologiques. Comme indiqué précédemment, la marque est à l'origine de plusieurs essais précurseurs dans ce domaine. Forte de ses résultats, La Roche-Posay s'est donc engagée dans la promotion des DC, en tant que soins de support en oncologie, en mettant en place plusieurs stratégies que nous allons étudier.

1. Le groupe ESKIMO

En étant à l'écoute des patients concernés, La Roche-Posay a remarqué que beaucoup de malades rencontrent des difficultés à discuter de leurs ESC avec leur cancérologue. Ce

constat leur a permis de comprendre que les professionnels de santé n'étaient pas toujours conscients de l'impact de ces effets secondaires ou n'étaient pas renseignés que certains DC pouvaient les améliorer. Ceci s'explique en partie par l'absence de dermatologues dans les services dédiés à l'oncologie. L'une des premières missions du laboratoire dermatologique a donc été de pallier ce manque. Il a ainsi rassemblé des dermatologues et des cancérologues, spécialisés dans les effets cutanés liés aux thérapies oncologiques, en un comité appelé ESKIMO (European SKIn Management in Oncology). Le comité s'est d'abord concentré sur la bibliographie déjà existante, à l'échelle européenne, pour établir une base scientifique solide en oncologie. Plusieurs groupes ont par la suite été créés pour adapter les actions développées aux besoins d'un pays en particulier. Les groupes FRESKIMO (France), SESKIMO (Espagne), GESKIMO (Allemagne) et BRESKIMO (Brésil) ont donc été fondés. L'objectif principal de ces groupes est d'aider les praticiens dans la prise en charge des ESC lors d'un traitement cancéreux, en partageant des recommandations pratiques adaptées à leurs patients. Par exemple, FRESKIMO a réalisé plusieurs recherches et a réussi à élaborer un outil simple d'utilisation (*Annexe 5*) (31) pour orienter les professionnels de santé vers des DC adaptés aux ESC déclenchés par leurs patients.

Avec ces actions, La Roche-Posay a pu sensibiliser les praticiens à l'importance des DC dans l'amélioration des ESC et obtenir un appui médical quant à la légitimation de ses produits en oncologie.

2. Des soins dédiés aux ESC oncologiques au centre thermal de La Roche-Posay (32)

Une des grandes forces de La Roche-Posay reste le centre de cure thermique prodiguant des programmes de soins adaptés aux peaux sensibles et donc aux ESC oncologiques.

Depuis 5 ans, environ 6 000 patients, ayant subi un traitement anticancéreux, ont pu être pris en charge par le centre thermal qui offre un accompagnement complet, tant d'un point de vue clinique que psychologique. En effet, les curistes disposent de soins cutanés mais aussi de soins qualifiés de support : « *atelier maquillage pour retrouver sa féminité, accompagnement psychologique et sophrologique pour mieux gérer son anxiété etc. ...* »

L'efficacité de cette prise en charge complète a été montrée lors d'études observationnelles. Les sujets concernés reportaient alors une amélioration significative de

82 à 98% de leur état grâce aux bénéfices cliniques sur la peau et à une meilleure qualité de vie après le traitement.

La cure thermale permet ainsi de positionner La Roche-Posay dans la prise en charge complète des patients lors d'un traitement contre le cancer. Cet atout vient donc compléter la stratégie de la marque dans son engagement en oncologie.

3. *Accompagnement des patients au quotidien : conseils et astuces pour mieux vivre la maladie*

Un des points stratégiques est d'être proche du patient et de l'accompagner le mieux possible dans sa convalescence. Trop de patients sont encore peu renseignés sur les moyens de prévenir les ESC ou les impacts des traitements anticancéreux sur la qualité de vie.

Pour pallier ce manque et de la même manière que pour les professionnels de santé, La Roche-Posay a premièrement édité des guides pratiques répertoriant les divers ESC et la bonne conduite d'hygiène à adopter pour diminuer leur incidence. On y trouve des conseils sur le nettoyage de la peau, le type de photoprotecteur à utiliser ou encore une description des grades de gravité et à partir de quand le patient doit consulter un dermatologue.

Conscients aussi de l'impact psychologique de la maladie, les laboratoires ont édité dans un second temps des guides beauté et des astuces pour entretenir l'état de la peau. Ainsi, hommes et femmes peuvent trouver par exemple sur le site officiel de la marque, des tutoriels adaptés pour apprendre à corriger les marques de fatigue ou à bien entretenir leur peau suite aux effets néfastes des traitements. De plus, La Roche-Posay a lancé en novembre 2016 le premier guide beauté dédié aux patients atteints du cancer pour les accompagner quotidiennement dans la gestion des ESC afin de mieux supporter les traitements. Même si l'impact physique et psychologique est secondaire par rapport au traitement de la maladie, il est prouvé qu'un patient avec un meilleur bien-être se trouve dans de bonnes dispositions pour faire face à la maladie. Cet ouvrage, co-écrit par une dermatologue, une socio-esthéticienne et un oncologue, regroupe conseils d'entretien pratiques et astuces beauté permettant aux patients de bénéficier d'une routine beauté, comme des personnes non-malades, et de mieux vivre l'impact physique du cancer.

Grâce à ces outils d'accompagnement et de conseils, La Roche-Posay a su montrer l'importance du confort des malades. Se positionner et être reconnu comme le conseiller

bien-être des patients est ainsi un point important dans la stratégie de la marque pour obtenir l'appui, cette fois-ci, des patients.

4. Des campagnes qui attirent l'attention

Pour marquer d'autant plus son action contre le cancer, La Roche-Posay a développé plusieurs campagnes visant à sensibiliser la population à la prévention du cancer cutané.

Le laboratoire a d'abord misé sur l'étude dermoscopique qui, à partir d'une observation de la peau au dermoscope, peut établir un diagnostic précoce du mélanome. Des formations ont été ainsi dispensées gratuitement aux dermatologues suite à un partenariat avec l'Association Internationale de Dermoscopie. Des podcasts ont également été postés sur le site de la marque par les dermatologues pour les praticiens ne pouvant pas se déplacer.

Une des campagnes les plus célèbres de La Roche-Posay est la campagne *Skin Checker*. Le but ici était de sensibiliser n'importe quel individu, qualifié alors de skinchecker, à la prévention de cancers cutanés en lui donnant des outils simples à appliquer et à mémoriser pour diagnostiquer une éventuelle anomalie. Portée par des dalmatiens, cette campagne a mobilisé aujourd'hui plus de 93 937 090 millions (33) de participants.

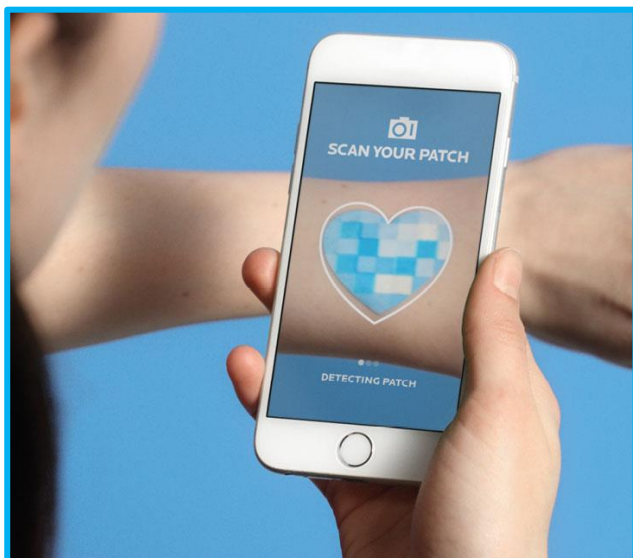
Figure 12 Image principale de la campagne Skin Checker



Une des dernières innovations de la marque est *MY UV PATCH* à savoir le premier patch UV connecté pour encourager à adopter les bons gestes face au soleil afin de prévenir des cancers cutanés. Ce dispositif se colle directement sur la peau de l'utilisateur et retranscrit, via une application connectée, les doses d'UV reçues lors d'une exposition au soleil. Le smartphone émet alors des alertes et des conseils pour que l'utilisateur maintienne un bon capital solaire. Les protecteurs solaires peuvent également être appliqués sur le

dispositif qui est dans ce cas un témoin de l'action protectrice des produits. Il permet de savoir quand réappliquer de la crème pour être protégé de façon optimale.

Figure 13 My UV Patch, le patch connecté



Même si ces campagnes promotionnelles ne concernaient pas les ESC des traitements anticancéreux, elles ont contribué à attirer l'attention des personnes, concernées ou non par le cancer, et à renforcer l'image et l'engagement de la marque.

Aujourd'hui on distingue deux types de stratégies choisies par les entreprises cosmétiques pour développer des DC adaptés aux ESC cancéreux : l'ouverture d'indications sur des produits déjà existants (cas La Roche-Posay) ou la création de nouvelles gammes de produits dédiées à l'oncologie (cas MEME COSMETICS). Dans les deux cas, ces stratégies s'illustrent par des actions promotionnelles, comme développées dans cette partie, contribuant à soutenir la position des DC en oncologie.

On peut ainsi déduire que, pour être légitime sur le marché médical, les laboratoires doivent obtenir des preuves cliniques de l'efficacité et de la sécurité de leurs produits mais aussi déployer des stratégies et des moyens de communication pertinents

Ces outils représentent un gros investissement pour les entreprises cosmétiques et, par conséquent, un enjeu économique important. Le choix des stratégies est donc crucial afin d'assurer rapidement un bon retour sur investissement. De ce fait, la prochaine partie décrira les grandes attentes des industriels en retour des stratégies déployées.

b) Les grandes attentes du repositionnement : retour sur investissement des actions menées

1. Convaincre les professionnels de santé

Les professionnels de santé ont une place déterminante dans la légitimation des DC. D'une part en participant à la commercialisation de ces produits suite à la prescription, réalisée par le dermatologue ou par le centre hospitalier, et à la vente, réalisée par le pharmacien. D'autre part car ce sont des spécialistes et que leur opinion est très importante pour les patients. De ce fait, ils attendent des arguments solides sur l'efficacité des produits avant de supporter leurs bénéfices. Ils sont ainsi intransigeants sur les preuves cliniques et représentent la part de la population la plus difficile à convaincre.

Obtenir leur appui est d'autant plus nécessaire qu'ils sont en contact direct avec le patient et conseillent ou prescrivent les produits. Autrement dit, ils constituent aussi une part importante du réseau de distribution.

Pour les industriels, le meilleur moyen de convaincre les professionnels est de collaborer avec des Key Opinion Leaders (KOLs ou leaders d'opinion en français). Les KOLs sont également des professionnels de santé, spécialisés dans le domaine thérapeutique concerné, dont l'avis est très attendu et écouté par les autres professionnels. C'est pourquoi les industriels s'entourent de KOLs avec qui ils réalisent des études cliniques, comme par exemple pour le groupe ESKIMO et La Roche-Posay. Ces partenariats permettent aux industriels d'avoir un appui de taille dans la promotion de leurs produits et ainsi de convaincre les professionnels de santé plus facilement. L'intérêt pour les KOLs est en revanche de pouvoir réaliser des études avec l'appui des industriels, d'être au courant des dernières innovations et d'intervenir dans la promotion des résultats (congrès, publications, posters).

2. Obtenir l'appui des patients

Pour être légitime sur le marché médical il faut aussi convaincre les utilisateurs des produits à savoir ici les patients atteints du cancer. Une des stratégies fondamentales est de cibler les besoins et d'y répondre le mieux possible. Dans notre cas, les ESC n'étaient auparavant pas pris en compte par les praticiens alors qu'ils touchaient physiquement et

psychologiquement les patients. Conscients de l'importance de ces troubles, les fabricants de DC ont su saisir l'opportunité de pallier cette faille en proposant des soins adaptés pour la prévention ou l'amélioration de l'état physique de la peau mais aussi du moral du patient.

Avec les DC, les entreprises cosmétiques souhaitent accompagner les patients au quotidien pour améliorer leur qualité de vie en leur proposant des soins pour prévenir et/ou traiter leurs ESC mais également des soins de beauté adaptés. Pour tenir les patients informés, les entreprises développent régulièrement des brochures ou des mouvements promotionnels sur leur site internet. C'est donc en leur donnant des produits adaptés à leurs besoins que La Roche-Posay tente d'accompagner et de convaincre les patients concernés.

3. *S'éloigner de l'image cosmétique*

Pour être considéré dans l'univers de la santé, il faut avant tout promouvoir des produits avec une image médicale plutôt qu'esthétique. L'enjeu de La Roche-Posay a donc aussi été de consolider sa position en dermatologie et de se détacher des cosmétiques du groupe L'Oréal. L'image renvoyée est très importante car c'est le premier contact et la première idée que les gens vont se faire de la marque et de ses produits. Le laboratoire dermatologique a axé sa communication en oncologie sur le patient de manière générale : leur image, leurs témoignages ou encore le partage de leurs expériences. Ceci a permis d'insister sur l'idée que le patient est au centre de l'intention de la marque dont la priorité est de l'accompagner le mieux possible dans sa maladie. Le parti pris d'utiliser l'image du patient était risqué mais à la fois très efficace pour donner de l'émotion à la campagne et donc renforcer le message.

4. *Se différencier des concurrents*

La promotion des DC en oncologie est un enjeu économiquement intéressant pour les industriels. Le but est alors de réaliser une communication efficace et différente des autres marques pour se distinguer. Une bonne communication touche plus de personnes et surtout les bonnes personnes, ce qui se répercute positivement sur les profits économiques.

5. *Avoir un retour financier*

Les moyens développés doivent évidemment permettre un retour économique positif afin de rembourser les investissements de départ, dépasser le seuil de rentabilité

(notion de « break even point ») et cela le plus rapidement possible. L'objectif financier est indéniable pour tout nouveau lancement et constitue un apport au chiffre d'affaires final. Ainsi, les projets d'une entreprise se doivent d'être rentables pour qu'elle puisse fonctionner convenablement et continuer d'évoluer.

c) Légitimation des DC par obtention du statut DM : exemple pratique

Nous avons vu que la frontière, clinique et réglementaire, entre les DC et les DM peut être parfois très mince. Pourtant, les DM disposant d'un marquage européen sont en général davantage reconnus dans l'univers médical. Le statut DM permet en effet aux entreprises d'utiliser des revendications avec des termes médicaux précis rassurant les professionnels de santé et les patients. Par conséquent, acquérir ce statut particulier pourrait être une stratégie intéressante pour rendre légitime les DC dans le traitement des ESC associés à une thérapie oncologique.

Pour évaluer la pertinence de cette stratégie, nous allons étudier un cas concret comparant trois produits, dont deux DM et un DC, ayant tous le même objectif: prévenir les kératoses actiniques. Ces lésions apparaissent chez des personnes d'un certain âge suite à de fortes expositions au soleil au cours de leur vie. On les observe surtout chez les peaux claires où elles peuvent être associées à un risque de cancer cutané (34).

En regardant la figure 14 on peut déjà constater que le DC La Roche-Posay réalise un bon lancement en 2014, maintient le cap en 2015, atteint un plateau en 2016 avant de diminuer nettement en 2017. Le DM1 montre une augmentation plus lente et progressive qui perdure plus longtemps. Son CA est au départ proche mais inférieur à celui du DC, puis largement supérieur les deux années suivantes. La comparaison de l'évolution des ventes montre bien deux tracés en faveur du DM1. On peut ainsi déjà constater que le DM présente une évolution économique plus importante et durable, en comparaison avec le DC, malgré son prix initialement plus élevé (tableau 2). En effet, le processus de mise sur le marché des DM peut être parfois couteux pour les entreprises qui ne disposent pas de l'agrément pour fabriquer et/ou évaluer de tels produits. Elles doivent alors faire appel à des prestataires sous-traitant ces activités. Ces entreprises doivent donc adapter le prix de vente de leurs DM pour être rentables.

Ce premier constat confirme que le marquage européen peut avoir un impact positif sur l'économie du produit certainement en rassurant davantage les professionnels et les patients quant à l'efficacité des formules.

Figure 14 Comparaison des CA d'un DM et d'un DC

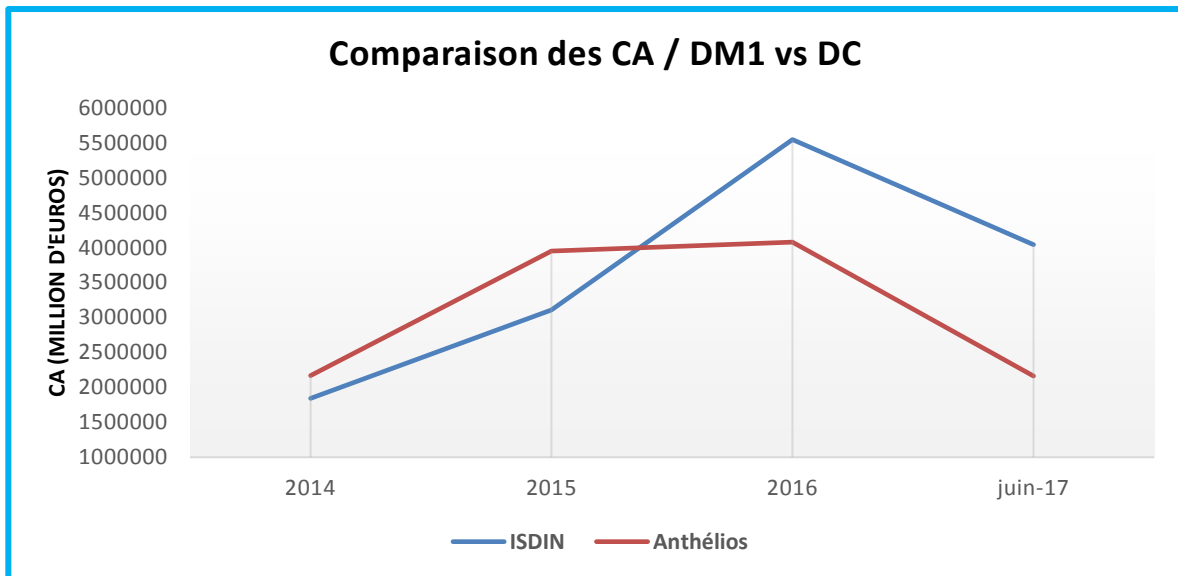
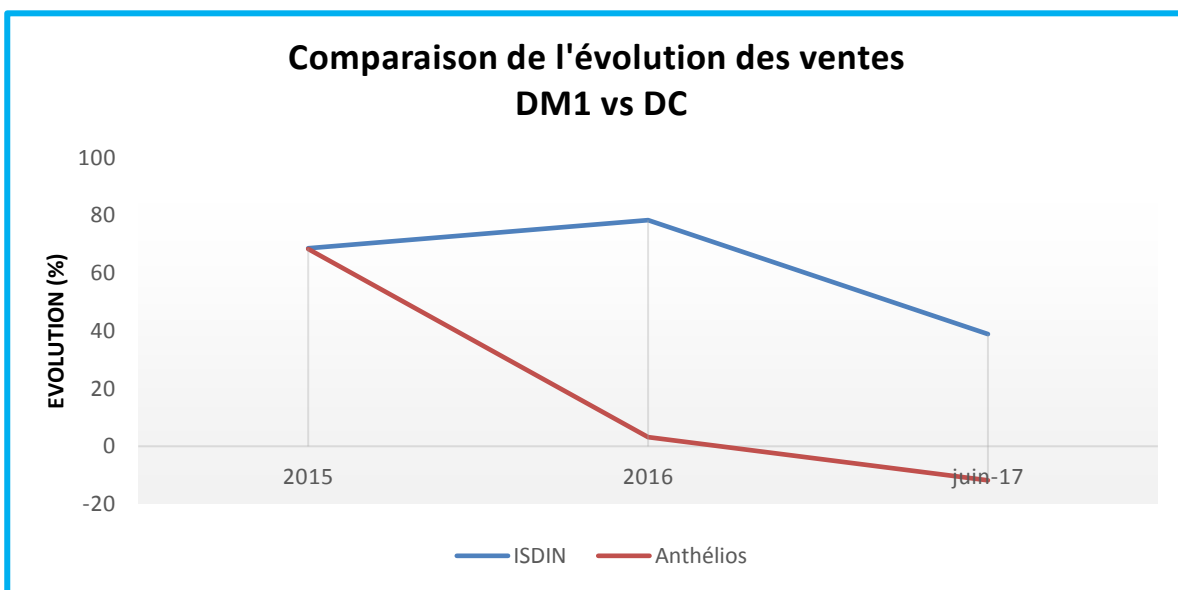


Figure 15 Comparaison de l'évolution des ventes d'un DM et d'un DC



Le parcours du DM2, illustré en figure 16, est mitigé. Même s'il présente un CA supérieur au DM1 les deux premières années et qui continue d'augmenter en 2016, il est dépassé par le DM1 lors de la dernière année. La comparaison des évolutions en pourcentage est ici aussi très parlante. On constate que, même si le DM1 réalise au départ un CA inférieur à celui du DM2, il présente une évolution constante, durable et donc un profit financier plus intéressant au long terme. La différence entre les deux DM vient de leurs claims. Le claim° est un mot ou un groupe de mots qui revendiquent l'action d'un produit particulier sur son emballage et/ou son contenant. Plus un produit est réglementé, plus les évaluations sont

strictes et plus les claims sont précis et « médicaux ». C'est donc un gage de qualité et de sécurité pour les professionnels de santé. On peut l'observer simplement dans notre exemple avec le DM1 et le DC : le DM1 est autorisé à revendiquer sur son packaging qu'il « *prévient et améliore le traitement des kératoses actiniques* » alors que le DC est « *un soin hydratant* » et « *un protecteur quotidien* ». Les DC ne peuvent pas, du fait de leur statut cosmétique, revendiquer des claims à résonnance médicale. Alors, même si les industriels « ruse » dans leurs appellations (exemple Anthélios KA, le KA rappelle les kératoses actiniques), ils ne sont pas autorisés à expliciter clairement, avec des termes médicaux, l'effet thérapeutique des DC. Les laboratoires Galderma (DM2) ont opté pour un claim fort « *prévention cancer de la peau non-mélanome chez des patients à risque (immunosupprimés)* » mais qui a pourtant moins fait durer les ventes comparé au DM1. Les laboratoires ISDIN ont, à l'inverse, pris parti d'utiliser un claim novateur et interpellant supporté par un ingrédient particulier : la photolyase. Il s'agit d'une enzyme réparatrice de l'ADN connue dans l'univers scientifique. Les professionnels de santé ont donc certainement été surpris dans un premier temps puis conquis par ce produit revendiqué comme « *réparateur de l'ADN* ». Ceci peut expliquer la progression plus longue et constante du DM1 comparé au DM2.

Figure 16 Comparaison des CA entre deux DM

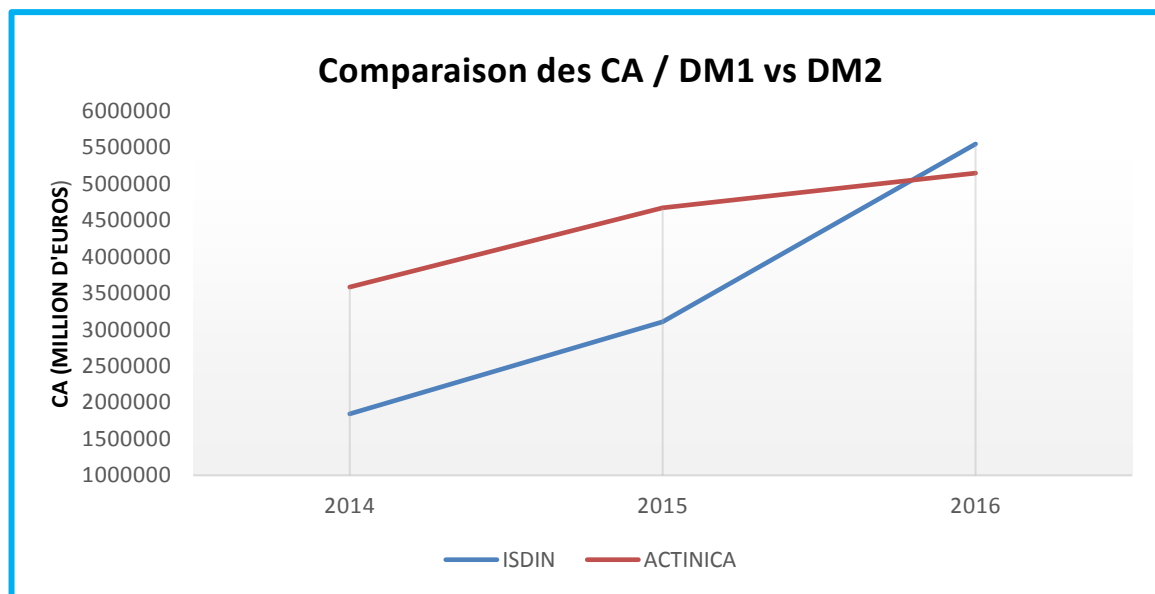


Figure 17 Comparaison de l'évolution des ventes entre deux DM

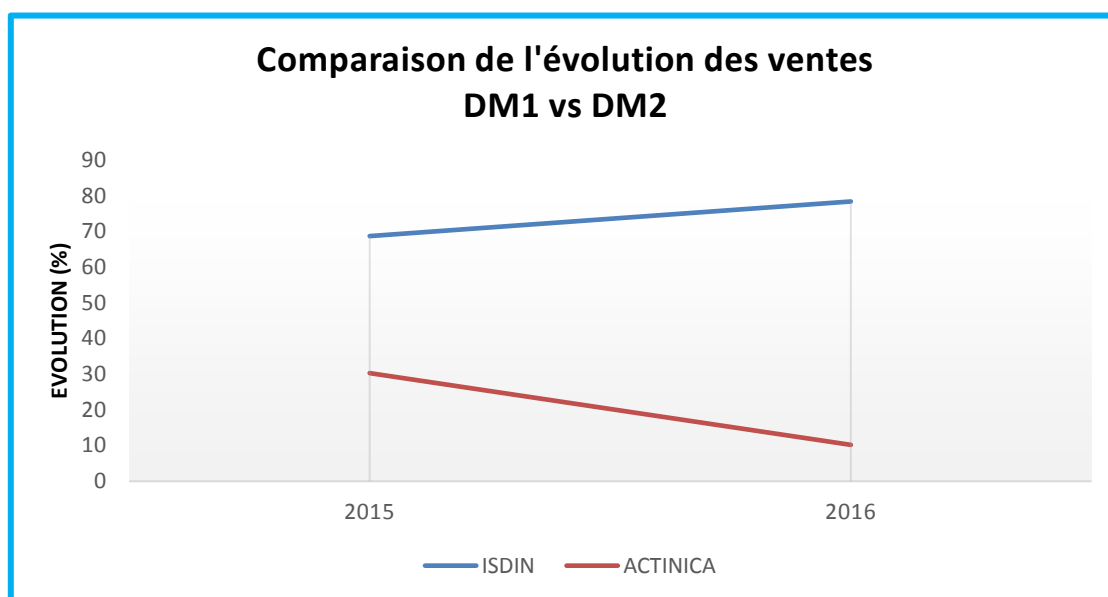


Tableau 2 Evolution des prix de trois produits anti-kératose actinique

		ANNEES	2014	2015	2016
PRIX EN EUROS		ISDIN ERYFOTONA AK SPF100 DM1	26.4	26.8	27.1
		ACTINICA LOTION (GALDERMA) DM2	23.9	23.9	23.7
		ANTHELIOS KA SPF100 (La Roche-Posay) DC	19.7	20.2	20.5

Dans cette partie nous avons finalement évoqué deux stratégies différentes pour justifier la place DC en oncologie. Que ce soit pour des DC appartenant à une gamme dédiée ou portant des extensions d'indications thérapeutiques, la stratégie majeure choisie par les entreprises cosmétiques est de promouvoir leurs produits grâce à une campagne de communication adaptée utilisant divers moyens (guides, témoignages). La deuxième stratégie évoquée serait l'obtention du statut DM. Le dernier exemple nous montre que, du point de vue économique, il semble finalement plus rentable et durable d'obtenir le marquage européen. En revanche, la clé de ce succès ne vient pas seulement du statut DM mais principalement des claims choisis pour revendiquer de façon pertinente l'action du produit. De plus, même si le DC n'accomplit pas la meilleure évolution, il réalise tout de même un bon lancement grâce à sa campagne.

Les deux stratégies ont finalement les mêmes objectifs : convaincre les professionnels, les patients, renvoyer une image médicale et booster les ventes. Ainsi, le meilleur moyen de promouvoir les DC pour le traitement des ESC en oncologie ne serait-il pas de combiner les deux stratégies ? Le statut DM permettrait de convaincre plus facilement et durablement l'opinion de la population quant à l'efficacité des produits, et la campagne de communication renforcerait l'image médicale au lancement du DM en développant plus particulièrement son action, ses bénéfices ...

CONCLUSION

L'objectif de ce mémoire était de discuter de l'utilité et de la place des DC dans le traitement des ESC déclenchés par une thérapie oncologique.

Pour ce faire, nous avons d'abord constaté que le statut réglementaire des DC, considérés comme cosmétiques, n'était peut-être plus adapté au vu de leur apport thérapeutique en oncologie et de leur proximité avec la définition des DM. L'étude des résultats apportés par les essais cliniques nous a ensuite permis de comprendre que les DC avaient un réel intérêt dans la prévention ou le traitement des ESC cancéreux mais aussi dans l'accompagnement du patient en améliorant son état psychologique et son bien-être. Enfin, nous avons constaté que justifier la place des DC en oncologie était aussi un enjeu économique important obligeant les industriels à développer des stratégies promotionnelles pertinentes. Ainsi, l'obtention du statut de DM et la création d'un plan de communication convaincant, pourraient constituer les meilleurs moyens pour rentabiliser les investissements et avoir un bon profit.

Aujourd'hui les DC ne cessent de se développer dans l'accompagnement médical, ce qui montre bien la tendance de ces produits à vouloir se distinguer des cosmétiques classiques. De plus, les industriels ayant déjà opté pour le marquage européen ont des résultats économiques intéressants. Par conséquent, et comme l'a montré notre cas concret, même si le coût de développement est parfois plus élevé et les produits plus onéreux, le statut DM peut rassurer les professionnels de santé et les patients, qui sont prêts à payer pour une meilleure efficacité et sécurité même si finalement, DC et DM peuvent être équivalents sur ces critères.

Par conséquent, nous avons prouvé que les DC avaient une utilité clinique indéniable dans le traitement des ESC induits au cours d'une thérapie oncologique et que leur place dans la réglementation actuelle était discutable. Néanmoins, au vu des lois votées récemment, les autorités réglementaires ne sont pas décidées à catégoriser les DC dans une classe particulière autre que celle des cosmétiques. Avec ce constat, le seul moyen de rendre les DC légitimes dans le traitement des ESC en oncologie, serait donc selon cette analyse, d'obtenir le marquage CE pour revendiquer un statut de DM et de développer une campagne promotionnelle adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. **La Roche Posay.** Site officiel La Roche Posay. [En ligne] 2017. <http://www.laroche-posay.fr/glossaire-beaute/d/dermocometique-gl4-w422.aspx>.
2. **Journal officiel de l'Union européenne.** RÈGLEMENT (CE) No 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. [En ligne] 2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:FR:PDF>.
3. **Eur-Lex : Access to European Union Law.** Des produits cosmétiques plus sûrs pour les Européens. [En ligne] 2017. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV%3Aco0013>.
4. **LegiFrance.** Code de la santé publique - Article L5131-1. [En ligne] 2011. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023385246&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110419>.
5. **L'Observatoire des cosmétiques.** La France des eaux thermales. [En ligne] 2017. <http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.com/pro/actualite/lingredient-du-mois/la-france-des-eaux-thermales-1-2-4360>.
6. **Le Figaro.** Dermo-cosmétique : un soin à la hauteur de vos besoins. [En ligne] 2016. http://naturellementmieux.lefigaro.fr/paroles-d-experts/la-dermo-cosmetique-ou-la-sante-au-service-de-la-beaute_a-188-5767.html.
7. **ANSM.** Glossaire ANSM. [En ligne] 2017. [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/D#term_16195](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/D#term_16195).
8. —. Annexe IX critères utilisés pour la classification. [En ligne] 2007. <http://www.gmed.fr/pdf/Annexe9-directive-93-42-revissee.pdf>.
9. —. Evaluation clinique des dispositifs médicaux. [En ligne] 2015. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9083ef97390168536910b268f1410752.pdf.
10. **Association Médicale Mondiale.** DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS. [En ligne] 2013. <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>.
11. **Le Figaro.** Loi Huriet ? Que dit la loi. [En ligne] 2013. <http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/loi-huriet/que-dit-loi>.

12. **DM Experts.** Recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé) : décret d'application publié. [En ligne] 2016. <http://www.dm-experts.fr/2016/11/recherches-impliquant-la-personne-humaine-loi-jarde-decret-dapplication-publie/>.
13. **ANRS.** LES BONNES PRATIQUES. [En ligne] 2007. <http://www.anrs.fr/Rubriques-transversales/Outils-pour-la-recherche/Pays-en-developpement/Textes-de-reference/Bonnes-pratiques>.
14. **ANSM.** L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision. [En ligne] 2017. [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0).
15. **ARS.** Comités de protection des personnes. [En ligne] 2017. <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>.
16. **CNIL.** Méthodologie de référence MR-001. [En ligne] 2017. <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>.
17. **Ministère de l'Enseignement supérieur.** Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé. [En ligne] 2014. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html>.
18. **Sciences du vivant.** L'exécution du décret de la loi Jardé est suspendue pour les recherches sur les cosmétiques ... première étape ! [En ligne] 2017. <http://www.delsolavocats.fr/sdv/lexecution-du-decret-de-la-loi-jarde-est-suspendue-pour-les-recherches-sur-les-cosmetiques-premiere-etape/>.
19. **ANSM.** Essais cliniques portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage. [En ligne] 2017. [http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Essais-cliniques-portant-sur-les-produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/Essais-cliniques-portant-sur-les-produits-cosmetiques-ou-de-tatouage/(offset)/0).
20. **Legifrance.** Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine . [En ligne] 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/9/AFSP1706303D/jo/texte>.
21. **ANSM.** Essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [En ligne] 2017. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/0).
22. **Larousse.** Définition cancer. [En ligne] 2017. <https://www.google.fr/search?q=def+cancer&oq=def+cancer&aqs=chrome..69i57j0l5.2216j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.

23. **al, Friese** . Treatment-associated toxicities reported by patients with early-stage invasive breast cancer. *Cancer*. 01 juin 2017, Vol. 123, pages 1925-1934 (issue 11).
24. **La ligue contre le cancer**. La chimiothérapie. [En ligne] 2015. https://www.ligue-cancer.net/article/7492_la-chimiotherapie.
25. **INCA**. Effets secondaires. [En ligne] 2013. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>.
26. —. Qu'est ce que la radiothérapie ? [En ligne] 2015. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>.
27. **Info cancer**. LES EFFETS SECONDAIRES. [En ligne] 2017. <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/les-effets-secondaires.html>.
28. **MEME COSMETICS**. Nos promesses. [En ligne] 2017. <https://www.memecosmetics.fr/content/10-nos-promesses>.
29. **Institut National du Cancer**. Cancers : les chiffres clés. [En ligne] 2017. <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>.
30. **La Roche-Posay**. La Roche-Posay et les dermatologues : une relation au service des peaux sensibles. [En ligne] 2016. <http://www.laroche-posay.fr/article/la-roche-posay-et-les-dermatologues-une-relation-au-service-des-peaux-sensibles/a23391.aspx>.
31. **B.DRENO et al**. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side effects associated with targeted therapy in oncology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology and Breast Cancer*. septembre 2013, Vol. 27, pages 1071-1080 (issue 9).
32. **LA Roche Posay Laboratoire Dermatologique**. LES THERMES LA ROCHE-POSAY, PRECURSEUR DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN TRAITEMENT CONTRE LE CANCER. [En ligne] 2016. <http://www.laroche-posay.fr/article/initiatives-communautaires/a28082.aspx>.
33. **La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique**. Protège ta peau. [En ligne] 2017. <http://www.laroche-posay.fr/article/protege-ta-peau/a31007.aspx>.
34. **Santé Médecine**. Kératose actinique - Définition. [En ligne] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/20647-keratose-actinique-definition>.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 Comparaison du délai d'apparition des ESC suite à une radiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein utilisant fortement ou faiblement des DC</i>	24
<i>Figure 2 Comparaison de l'opinion des médecins quant aux bénéfices apportés par les DC chez des fortes et faibles utilisatrices ($p \leq 0.0001(S)$)</i>	24
Figure 3 Synthèse de l'évolution des signes cliniques	27
Figure 4 Bénéfices apportés par les DC aux patients en fonction de leur fréquence d'utilisation	27
Figure 5 Effet de la crème visage sur les ESC	32
Figure 6 Effet de la crème corps sur les ESC	32
Figure 7 Effet de la brume cheveux sur les ESC	33
Figure 8 Effet du soin pour les ongles sur les ESC	33
Figure 9 Effet de l'huile lavante sur les ESC	33
Figure 10 Effets des gants de soin sur les ESC	34
Figure 11 Effets des chaussons de soin sur les ESC	34
Figure 12 Image principale de la campagne Skin Checker	41
Figure 13 My UV Patch, le patch connecté	42
Figure 14 Comparaison des CA d'un DM et d'un DC	46
Figure 15 Comparaison de l'évolution des ventes d'un DM et d'un DC	46
Figure 16 Comparaison des CA entre deux DM	47
Figure 17 Comparaison de l'évolution des ventes entre deux DM	48

Annexe 1 : Poster La Roche-Posay sur la radiothérapie présenté au congrès EADV en 2016 à Vienne

EVALUATION OF NON-PHARMACEUTICAL SKIN-CARE PRODUCTS IN THE DAILY PREVENTION, TREATMENT AND PALLIATIVE CARE OF SKIN TOXICITY DURING RADIOTHERAPY

A. BERGER⁽¹⁾, C. REGUIPOZ⁽²⁾, T. HITAL⁽³⁾, D. PASQUIER⁽⁴⁾, P. JARDEL⁽¹⁾, C. DE LA FUENTE⁽²⁾, C. LAMBERT⁽¹⁾, X. LIEM⁽⁴⁾, C. DEWAS⁽⁴⁾, F. LETINIER⁽⁴⁾, V. PANET-RAYMOND⁽⁴⁾, B. COCHE-DEQUEANT⁽⁴⁾, E. LARTIGAU⁽⁴⁾, S. SEITE⁽⁴⁾, J.R. BENSADOUN⁽¹⁾

⁽¹⁾Citilab, France; ⁽²⁾Puerta de Hierro Hospital, Madrid, Spain; ⁽³⁾McGill Hospital, Montreal, Canada;

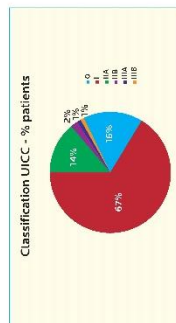
⁽⁴⁾Centre Oscar Lambert, Lille, France; ⁽⁵⁾La Roche-Posay Dermatological Laboratories, Asnières, France.

INTRODUCTION

In general, it is estimated that over 50% of patients undergoing an anti-cancer treatment develop one or more reactions of the skin, hair or nails. These toxicities can have a physical, functional, psychological, emotional, and social negative impact. Therefore, it is common practice in oncology to recommend to patients starting a treatment to adopt a proactive special care to minimize the impact of cutaneous side effects and to maximize the benefit of treatment. The objective of this multicenter observational study was to evaluate the tolerability and interest in the use of dermo-cosmetic products in the prevention of cutaneous side effects for breast cancer treatment by exclusive or adjunct radiotherapy.

PATIENTS AND METHODS

253 women 60 years old on average (min 34, max 85) starting radiotherapy were included in different cancer services in France (n=122), Canada (n=69) and Spain (n=62).



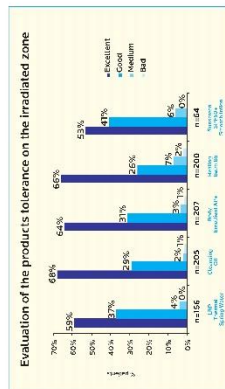
95% had a tumor removal prior to radiotherapy and 5% a total mastectomy. In 92% of cases, an adjunct treatment was administered with radiation therapy.

Average surface treated by radiotherapy	4.3 / - 2.1 palms (Min. 1; Max. 10)
Average duration of treatment	5.6 +/- 1.3 weeks (Min. 3; Max. 9)
Average number of radiotherapy fractions	26.8 +/- 5.7 fractions (Min. 15; Max. 35)
Average dose by irradiation	2.2 +/- 0.3 grey (Min. 1.2; Max. 3.2)
Total dose received	56.9 / - 7.6 grey (Min. 42; Max. 66)

Products supplied: LRP Thermal Spring Water, Cleansing Oil, Body Emollient AP+, Healing Balm B5, Sunscreen SPF50+ Smooth lotion.
Evaluations of any skin-related adverse event were performed before and after the treatment sessions (T6 +/- 2 weeks). Physicians evaluated cancer treatment-related skin toxicities (oedema, erythema, dryness, desquamation) and gave at the end of the study their opinion on the skin benefit brought to the patients thanks to the products. At the end of the study, the patients evaluated the benefit brought by the products using the Patient Benefit Index (PBI) questionnaire. PBI questionnaire is about the effect of the products in reducing social, psychological, therapy and physical impairments and in having confidence in healing. The PBI score range goes from 0 = no benefit to 4 = important benefit. A PBI score > 1 indicates a relevant treatment benefit. The results analysis was performed according to two categories of users: the low users and the heavy users. These two categories were defined on the basis of the number of products used to and on the frequency of use (never used = 0; from time to time = 0-5; often = 1; too often = 2 - score ranging from 0 to 10).
Low users category (0-4.5); heavy users category (5-10).

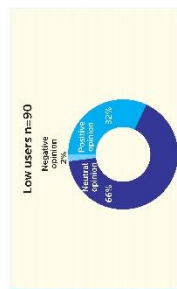
RESULTS

The tolerance of the products when applied on the irradiated area was evaluated as excellent to good for 92% to 97% of the patients depending on the product.

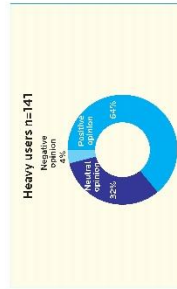


Skin benefit brought by the products to the patient according to the physicians.

A significant difference was observed between the low users and the heavy users with a positive physician's opinion on the skin benefit respectively in 32% versus 64%.

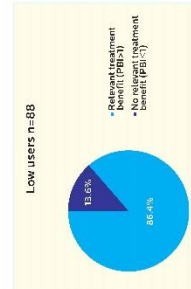


$p < 0.0001$ (S)

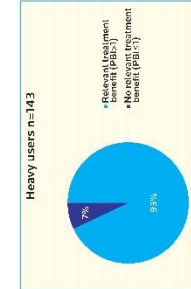


PBI scores.

On average, there was a PBI score > 1 and a tendency for a better benefit brought by the products for the heavy users compared to the low users.



$p = 0.095$



CONCLUSION

Results obtained on 253 patients initiating an exclusive or adjunct radiotherapy following a breast cancer have shown an excellent tolerance of the products applied on the irradiated area and the interest of the dermo-cosmetic products in particular to delay the onset of the cutaneous side effects. The heavy users presented benefits more important than low users. These results support the international recommendations and importance to use adequate skin care products to minimize the impact of secondary cutaneous reactions.

Annexe 2 : Questionnaire Patient Benefit Index

PBI – Patient Benefit Index

Importance des objectifs thérapeutiques

A l'aide des questions suivantes, nous aimerions connaître l'importance que vous accordez personnellement aux objectifs ci-dessous grâce au **traitement actuel** de votre affection cutanée.

Veuillez indiquer, pour chacune des déclarations suivantes, l'**importance** de l'objectif thérapeutique en cochant la case correspondante. Si une affirmation ne devait pas vous concerner, par exemple parce que vous ne ressentez aucune douleur, veuillez cocher «*ne me concerne pas*».

Dans quelle mesure est-il important pour vous que le traitement permette de...	pas du tout	un peu	moyennement	assez	beaucoup	ne me concerne pas
1...ne pas avoir de douleurs	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2...ne plus avoir de démangeaisons	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3...ne plus avoir de sensations de brûlure sur la peau	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4...être guéri de toute modification cutanée	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5...mieux pouvoir dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6...être moins déprimé	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7...avoir une plus grande joie de vivre	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8...ne pas avoir peur que la maladie évolue	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9...pouvoir mener une vie quotidienne normale	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10...être plus productif dans la vie quotidienne	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11...être moins une charge pour vos proches	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12...pouvoir avoir des activités de loisirs normales	☐	☐	☐	☐	☐	☐
13...pouvoir mener une vie professionnelle normale	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14...pouvoir avoir plus de contacts avec d'autres personnes	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15...accepter de se montrer davantage	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16...avoir moins de difficultés quotidiennes dans la vie de couple	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17...pouvoir avoir une vie sexuelle normale	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18...devoir moins souvent se rendre chez le médecin et à l'hôpital	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19...consacrer moins de temps au traitement quotidien	☐	☐	☐	☐	☐	☐
20...avoir moins de frais de traitement à votre charge	☐	☐	☐	☐	☐	☐
21...avoir moins d'effets secondaires	☐	☐	☐	☐	☐	☐
22...trouver un diagnostic et une thérapie clairs	☐	☐	☐	☐	☐	☐
23...avoir confiance dans la thérapie	☐	☐	☐	☐	☐	☐
24...avoir plus rapidement une meilleure peau	☐	☐	☐	☐	☐	☐
25...reprendre le contrôle sur la maladie	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Veuillez vérifier s.v.p. si vous avez bien répondu à chaque question.

Merci beaucoup pour votre participation!

Bénéfice du traitement

Au début du traitement, vous avez indiqué dans un questionnaire l'importance de différents objectifs du traitement de votre affection cutanée.

Veuillez indiquer, pour chacune des déclarations suivantes, si le traitement **a été bénéfique**. Si une affirmation ne vous concernait pas, par exemple parce que vous ne ressentiez aucune douleur, veuillez cocher «ne me concernait pas».

Ce traitement m'a aidé à...		pas du tout	un peu	moyennement	assez	beaucoup	ne me concernait pas
1..	...ne pas avoir de douleurs	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2	...ne plus avoir de démangeaisons	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3	...ne plus avoir de sensations de brûlure sur la peau	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4	...être guéri de toute modification cutanée	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5	...mieux pouvoir dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6	...être moins déprimé	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	...avoir une plus grande joie de vivre	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8	...ne pas avoir peur que la maladie évolue	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9	...pouvoir mener une vie quotidienne normale	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10	...être plus productif dans la vie quotidienne	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11	...être moins une charge pour mes proches	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12	...pouvoir avoir des activités de loisirs normales	☐	☐	☐	☐	☐	☐
13	...pouvoir mener une vie professionnelle normale	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14	...pouvoir avoir plus de contacts avec d'autres personnes	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15	...accepter de me montrer davantage	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16	...avoir moins de difficultés quotidiennes dans la vie de couple	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17	...pouvoir avoir une vie sexuelle normale	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18	...devoir moins souvent se rendre chez le médecin et à l'hôpital	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19	...consacrer moins de temps au traitement quotidien	☐	☐	☐	☐	☐	☐
20	...avoir moins de frais de traitement à votre charge	☐	☐	☐	☐	☐	☐
21	...avoir moins d'effets secondaires	☐	☐	☐	☐	☐	☐
22	...trouver un diagnostic et une thérapie clairs	☐	☐	☐	☐	☐	☐
23	...avoir confiance dans la thérapie	☐	☐	☐	☐	☐	☐
24	...avoir plus rapidement une meilleure peau	☐	☐	☐	☐	☐	☐
25	...reprendre le contrôle sur la maladie	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Veuillez vérifier s.v.p. si vous avez bien répondu à chaque question.

Merci beaucoup pour votre participation!

EVALUATION OF NON-PHARMACEUTICAL SKIN-CARE PRODUCTS IN THE DAILY PREVENTION TREATMENT AND PALLIATIVE CARE OF SKIN TOXICITY DURING CHEMOTHERAPY

V. DELL'ACQUA*, D. LÜFTNER*, F. SELLE*, A. KHALIL*, M.C. LEONARDI*, A. DE LA TORRE TOMÁS*, M. VERGOLIOUDOU*, G. SHEKOUDE*, R. ORECCHIA*, D. MOYAL*, S. SEITE*
*Istituto Europeo Di Oncologia, Milan, Italy; *Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin, Germany; *Tiron Hospital, Paris, France; *Puerta de Hierro Hospital, Madrid, Spain; *Mecall Hospital, Normed, Canada; *La Roche-Posay Dermatological Laboratories, Arbonne, France

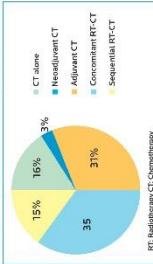
INTRODUCTION

In general, it is estimated that over 50% of patients undergoing an anti-cancer treatment develop one or more reactions of the skin, hair or nails. These toxicities can have a physical, functional, psychological, emotional and social negative impact. Therefore, it is common practice in oncology to recommend to patients starting a treatment to adopt a proactive special care to minimize the impact of cutaneous side effects and to maximize the benefit of treatment. The objective of this multicenter observational study was to evaluate the tolerability and interest in the use of dermocosmetic products in the prevention of cutaneous side effects for cancer treatment by chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS

147 subjects (Male n=43, Female n=104) 59 years old average (min 28, max 84) were included in different cancer services in France (n=48), Italy (n=43), Germany (n=36), Spain (n=19) and Canada (n=9). 39% of the subjects had female cancer (ovary, breast, etc.). 31% had digestive system cancer, 20% had head and neck cancer and 10% had other cancer (leukemia, pancreas etc.). Moreover, 61% had fair skin (skin type I to II) and 39% had dark skin (skin type IV to VI).

Therapeutic treatment types (n=147)



Chemotherapy protocol and molecules

Number of planned cycles	5.3 ± 3.3 cycles (Min: 1; Max: 16)
Cycle duration	19.2 ± 8.0 days (Min: 5; Max: 51)

88% of patients started a standard chemotherapy, 27% followed a MonoCT protocol, whereas 73% a PolyCT one. 80% used alkylating agents, 44% used antimetabolites, 30% used spindle poison, 21% used DNA modifiers and 12% used other molecules.

Products supplied

A kit of 12 products was supplied before the first treatment: LRP Thermal Spring Water, Body Balm AP+, Cleansing Oil, Healing Balm B5, Sunscreen SPF50+ lotion, Daily skin care for sensitive skin containing Neurosensine and LRP Thermal Spring Water, Dermocleanser for sensitive skin, Sunscreen Melt-in cream SPF50+, Extra gentle shampoo, Hands cream, Podologic cream, Silicium colorless nail polish (in one centre only).

Evaluations

At the initiation and at the end (T9 +/- 3 weeks later) of the study, physicians evaluated cancer-treatment related skin toxicities (oedema, erythema, dryness, desquamation, pigmentation disorders and cracks). Cutaneous comfort and tolerance of the products supplied, physician overall opinion, patient satisfaction (via the Patient Benefit Index) were reported. Patient Benefit Index (PBI) questionnaire is about the effect of the products in reducing social, psychological, therapy and physical impairments and in having confidence in healing. The PBI score range goes from 0 = no benefit to 4 = important benefit. A PBI score > 1 indicates a relevant treatment benefit. The results analysis was performed according to two categories of users defined on the basis of the number of products used and on the frequency of usage: low users category (0 to 6 products used often or everyday), heavy users category (7 or more used often or everyday).

CONCLUSION

These results obtained on 147 patients during a chemotherapy alone or at the same time or after a radiotherapy have shown an excellent tolerance of the products used and the interest of the dermocosmetic products in particular to improve the clinical signs. The heavy users presented benefits more important than low users. These results support the international recommendations and the importance to use adequate skin care products to minimize the impact of secondary cutaneous reactions.

RESULTS

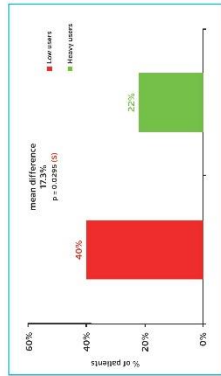
Frequency of use of the products and distribution of the low and heavy users

The five products most often used were: 1. Cleansing Oil; 2. Hands cream; 3. Body Balm AP+; 4. Extra gentle shampoo; 5. Podologic cream. 72% of patients used 5 products or more during the study and 44% used 7 products or more, often or every day.

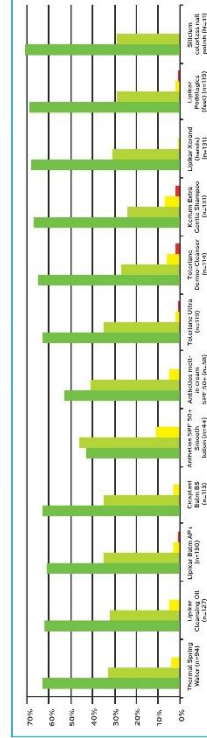
	n	%	% Women	% Men
Low users	79	54	57	43
Heavy users	63	43	90	10
Not evaluable	5	3		

At baseline, 40 patients (27%) declared at least one skin reaction. During the time course of the study, 44 patients (31%) declared an aggravation of skin reactions. The percentage of patients with aggravation is significantly lower for the heavy users of products (22%) in comparison to the low users (40%) (p=0.0295). This difference between the 2 groups is particularly observed for erythema (p=0.0159) and desquamation (p=0.0275).

Aggravation of the clinical signs



Evaluation of products tolerance on the whole body



Evolution summary of the clinical signs



Clinical signs appeared more often on low users than on heavy users (p=0.0177)

The overall opinion of the physicians, at the end of the study, about the skin benefit brought to the patients thanks to the products kit was significant (p<0.0001) and significantly better for the heavy users with 100% of good opinion than for the low users with 92% of good opinion (p=0.0094).



In average, there was a PBI>1 (mean score 3 +/-1) indicating a relevant benefit afforded by products to the patients. In addition, in the heavy users group, 100% of patients noticed a relevant benefit brought by the products with a global PBI score 3.2 in comparison to 91.8% of patients with a global score 2.8 for the low users.



The products tolerance on the whole body was rated good to excellent by more than 89% of the patients.

ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE ET EFFET SUR LA QUALITÉ DE VIE D'UNE GAMME DE PRODUITS DERMO-COSMÉTIQUES CHEZ DES FEMMES SOUS TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard (Lyon)
Hôpital Privé Jean Mermoz (Lyon)

RÉSUMÉ

Introduction : La prise en charge des cancers s'est améliorée ces dernières années avec le développement de nouveaux protocoles de chimiothérapies, de thérapies ciblées ou d'immunothérapies ayant permis une amélioration globale de la survie chez les patients. Ces traitements engendrent des effets indésirables fréquents au niveau de la peau, qui peuvent s'accompagner d'une souffrance physique et psychique et avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients. L'amélioration de la qualité de vie des patients sous traitements anticancéreux est un défi thérapeutique. L'objectif de cette étude observationnelle multicentrique était d'évaluer la tolérance d'une gamme de produits dermo-cosmétiques développée spécifiquement pour les femmes sous traitements anticancéreux, ainsi que son impact sur la qualité de vie et sur les effets indésirables cutanés induits par les traitements.

Matériel et méthodes : Il a été réalisé une étude observationnelle, prospective et multicentrique incluant des patientes sous traitements anticancéreux. Des femmes majeures ayant signé un consentement éclairé présentant au moins un effet indésirable cutané induit par un traitement anticancéreux ont été incluses. Les volontaires étaient réparties dans trois groupes distincts, chacune devant évaluer 2 ou 3 produits de la gamme de dermo-cosmétiques, qui comprenait au total 7 produits à l'étude. La tolérance des produits a été évaluée par les volontaires et les investigateurs après 21 jours d'application quotidienne. L'évolution de la qualité de vie des volontaires entre J0 et J21 a été évaluée par l'échelle validée Skindex-17. L'évolution des différents paramètres des effets indésirables cutanés induits par les traitements anticancéreux a été évaluée par les investigateurs à l'aide d'échelles numériques allant de 0 à 4. Enfin, l'efficacité des produits dermo-cosmétiques étudiés ainsi que leur effet sur l'amélioration de l'estime de soi et du bien-être ont été évalués par les volontaires à l'aide d'un questionnaire d'évaluation subjective.

Résultats : Au total, 70 patientes ont été incluses : 25 dans le groupe 1 (crème pour le visage et crème pour le corps), 24 dans le groupe 2 (huile lavante pour le corps, brume pour le cuir chevelu et soin pour les ongles), 21 dans le groupe 3 (gants de soin et chaussons de soin). La tolérance a été jugée globalement excellente à bonne dans les différents groupes, par les volontaires et par les investigateurs. La qualité de vie a été améliorée de façon statistiquement significative dans les trois groupes entre le début et la fin de l'étude. Malgré la poursuite des traitements anticancéreux, il a été constaté globalement une diminution ou une stabilisation des différents effets indésirables cutanés induits par les traitements après 21 jours d'utilisation des produits dermo-cosmétiques à l'étude. Enfin, les volontaires ont globalement trouvé les produits étudiés plus adaptés que les autres produits à leurs besoins spécifiques liés aux traitements anticancéreux et ont rapporté un impact globalement positif sur leur estime de soi et leur bien-être.

Conclusion : Cette étude est à notre connaissance la première à évaluer en France la tolérance d'une gamme de produits dermo-cosmétiques développée spécifiquement pour les femmes sous traitements anticancéreux, ainsi que son effet sur la qualité de vie et sur les effets indésirables cutanés induits par les traitements. Elle montre l'excellente tolérance aux 7 produits de la gamme, l'amélioration de la qualité de vie des volontaires pendant l'étude, l'intérêt de l'utilisation de la gamme dans la diminution ou la stabilisation des effets indésirables cutanés induits par les traitements, ainsi que le bénéfice apporté par les produits étudiés sur l'estime de soi et le bien-être des volontaires. À noter que l'étude a permis de définir une précaution d'utilisation pour les gants et les chaussons, qu'il est conseillé d'utiliser pendant une durée de 30 minutes dans le but de prévenir et limiter l'apparition ou l'aggravation du syndrome mains-pieds. Les gants et chaussons de soin étant des produits dermo-cosmétiques et non des médicaments, il est conseillé de ne pas les utiliser en cas de syndrome mains-pieds supérieur ou égal au grade 2 sur l'échelle d'évaluation NCI-CTCAE V4.0 (**Table 1, en annexe**), en l'absence d'avis de l'oncologue référent.

Annexe 5 : Extrait du livre de conseils de La Roche-Posay, exemple des radiodermites

→ RADIODERMITES

GRADES NCI CTCAE VERS. 4	
	Erythème modéré ou desquamation sèche
2	Erythème modéré à important, desquamation non confluyente, principalement dans les plis, œdème modéré
	Desquamation (pas seulement dans les plis), soignement induit par de petits traumatismes ou abrasions
4	Nécrose ou ulcération, hémorragie spontanée au niveau de la lésion

[1] Maddocks-Jennings W et al. Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: A literature review. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2005; 11: 224-231
 [2] Bolderson A et al. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer* 2008; 14: 802-817
 [3] McQuaidon M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Seminars in Oncology/Nursing* 2011; 27 (2): e1-e17

SOINS D'ACCOMPAGNEMENT DERMO-COSMÉTIQUES DES GRADES 1 À 2

EN PRATIQUE

CONSEILS

- Garder la peau propre et sèche^[1]
- **Risque d'effet bolus** : Une absence d'application de crème ou de gel 1h avant la séance de radiothérapie sur la zone irradiée est suffisante pour éviter l'effet bolus (augmentation artificielle de la dose de radiation reçue par l'épiderme)

NETTOYANT

- Préférer les savons liquides ou les pains dermatologiques de pH proche de 5^[1,2], qui est celui de la peau, sans parfum^[3] ni extrait de fruits ou plantes
- Eviter de frotter pour ne pas induire d'irritation

PHOTOPROTECTION

- **Photoprotecteur** : Conseiller une crème solaire sur la zone irradiée SPF 50+ et marquée «protection anti UVB-UVA» si la zone est exposée à la lumière (inutile en zone cachée)

PRÉVENTION ET GRADE 1 :

HYDRATANT

- Crème hydratante, sans parfum, sans lanoline, non comédogène^[3]
- Hydratation de la zone irradiée matin et soir

GRADES 1 À 2 :

RÉPARATEUR

- Réparateur : en cas de fissures ou érosions
- Le recours à un antibactérien topique est inutile

GRADES 3 À 4 : CONSULTATION AVEC UN DERMATOLOGUE

RADIODERMITES

SYNDROMES MAIN-PIED

RASH - FOLLICULITE

XÉROSE - FISSURES

PARONYCHIES

PRODUITS ADAPTÉS

RESUME

Les dermo-cosmétiques (DC) sont connus pour préserver ou améliorer l'état et la beauté de la peau, notamment dans le traitement de pathologies cutanées courantes appelées dermatoses. De plus, l'utilisation des DC tend à se répandre dans de nouveaux domaines médicaux comme l'oncologie. En effet, les thérapies cancéreuses sont souvent accompagnées d'effets secondaires divers, dont des effets secondaires cutanés (ESC), pouvant être traités par des DC adaptés. L'utilité de ces produits serait donc d'améliorer le quotidien des patients tant du côté clinique, en prévenant et/ou en diminuant les ESC, que du côté psychologique, pour un meilleur bien-être. Néanmoins, la légitimation des DC en oncologie peut être compromise du fait de leur statut cosmétique qui ne convainc pas toujours les professionnels de la santé. Ce mémoire a donc étudié la pertinence réglementaire, clinique et économique quant à la place des DC en oncologie. Les résultats prouvent que ces produits peuvent être un atout non-négligeable en tant que soins de support ou pendant la phase de rémission des patients et également un investissement rentable pour les entreprises cosmétiques. Seul point d'ombre, les autorités réglementaires ne différencient pas, à ce jour, les DC des cosmétiques classiques. L'idée serait peut-être que les DC intègrent une catégorie réglementaire déjà existante et plus appropriée : les dispositifs médicaux.

Mots clés : dermo-cosmétique, effets secondaires cutanés, oncologie

Dermocosmetics (DC) are known to maintain or improve the skin condition and beauty notably for the treatment of current cutaneous diseases called dermatosis. Moreover, the DC use tends to spread itself in new medical areas like oncology. Moreover, oncological therapies are often accompanied by various side-effects among them cutaneous side effects (CSE) which could be enhanced by adapted DC. In this way, the utility of DC will be to improve patients daily life on the clinical side, in preventing or in reducing ESC, and on the psychological side, to have a better well-being. Nevertheless, the legitimization of DC in oncology is compromised because of their cosmetic status which doesn't always convince healthcare professionals. This work studied the regulatory, clinical and economical relevance regarding the DC place in oncology. Results proved that these products could be a great asset for patients as support care or during the remission phase as well as a profitable investment for cosmetic companies. Only drawback, the regulatory authorities don't differentiate, at this time, DC from classical cosmetics. The idea could be that DC integrate a regulatory class which already exists and which is more appropriated: the medical devices.

Key words: dermocosmetics, cutaneous side-effects, oncology