

Essai clinique
Accès libre

Évaluation prospective, randomisée et en double aveugle du bakuchiol et du rétinol topiques pour le photovieillissement du visage

[S. Dhaliwal](#), [I. Rybak](#), [S.R. Ellis](#), [M. Notay](#), [M. Trivédi](#), [W. Burney](#), [AR Vaughn](#), [M. Nguyen](#), [P.Reiter](#), [S.Bosanac](#), [H. Yan](#), [N. Fou](#), [RK Sivamani](#)

Première publication : 27 juin 2018

<https://doi.org/10.1111/bjd.16918>

Citations : [51](#)

Sources de financement :

Département de dermatologie, Université de Californie – Davis.

Les conflits d'intérêts:

RKS est conseiller scientifique pour Dermveda et consultant pour Burt's Bees et Dermal.

SD et IR ont contribué à parts égales à ce manuscrit.

Résumé

Arrière-plan

Le bakuchiol est un composé phytochimique qui a démontré des effets anti-âge cutanés lorsqu'il est appliqué localement. Les premières études ont suggéré que le bakuchiol est un analogue fonctionnel des rétinoïdes topiques, car il a été démontré que les deux composés induisent une expression génique similaire dans la peau et conduisent à une amélioration des photodommages cutanés. Aucune *étude in vivo* n'a comparé les deux composés en termes d'efficacité et d'effets secondaires.

Objectifs

Comparer l'efficacité clinique et les profils d'effets secondaires du bakuchiol et du rétinol dans l'amélioration des signes courants du vieillissement cutané du visage.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, dans laquelle 44 patients ont été invités à appliquer soit une crème de bakuchiol à 0,5 % deux fois par jour, soit une crème de rétinol à 0,5 % quotidiennement. Une photographie faciale et un système analytique ont été utilisés pour obtenir et analyser des photographies haute résolution des patients à 0, 4, 8 et 12 semaines. Les patients ont également répondu à des questions d'évaluation de la tolérance pour examiner les effets secondaires. Au cours des visites d'étude, un dermatologue certifié, aveugle aux tâches des groupes d'étude, a classé la pigmentation et les rougeurs.

Résultats

Le bakuchiol et le rétinol ont tous deux diminué de manière significative la surface des rides et l'hyperpigmentation, sans différence statistique entre les composés. Les utilisateurs de rétinol ont signalé davantage de desquamation et de picotement de la peau du visage.

Conclusions

Notre étude démontre que le bakuchiol est comparable au rétinol dans sa capacité à améliorer le photo vieillissement et qu'il est mieux toléré que le rétinol. Le Bakuchiol est prometteur comme alternative plus tolérable au rétinol.

Pendant des siècles, les plantes ont constitué la base fondamentale du traitement de diverses maladies. [1](#) Aujourd'hui encore, de nombreux médicaments bien connus sont dérivés de plantes. Par exemple, l'aspirine est dérivée de la salicine, un composé présent dans l'écorce du saule, [2](#), [3](#), tandis que la morphine provient du *Papaver somniferum*, plus communément appelé pavot à opium. [4](#), [5](#) Les patients se tournent encore vers les plantes et les composés naturels comme options de traitement alternatives, ce qui donne une impulsion pour faire progresser les connaissances scientifiques concernant les composés phytochimiques et les composés d'origine botanique. Un secteur d'intérêt et de recherche croissant est celui des cosméceutiques, où les produits naturels sont évalués pour leur utilisation comme agents cosmétiques. [6](#)

Avec le vieillissement et l'exposition chronique au soleil, la peau s'amincit, perd de son élasticité et développe des rides, une pigmentation inégale et des irrégularités de texture. [7](#) Les préoccupations courantes concernant le photovieillissement comprennent le développement de rides et la dépigmentation. Actuellement, les rétinoïdes topiques sont utilisés comme intervention préventive et thérapeutique efficace. [8](#), [9](#) Cependant, leurs effets secondaires cutanés importants sont fréquents et bien documentés dans la littérature. [10](#) - [13](#) Ces effets secondaires se manifestent généralement par un érythème cutané, un prurit, une desquamation, une sensation de picotement ou de brûlure et une sensibilité. [10](#) À mesure que le marché des produits anti-âge en vente libre se développe, la demande pour des produits de type rétinoïde, mais avec des profils d'effets secondaires limités, augmente.

Le bakuchiol est un agent alternatif aux rétinoïdes topiques qui a récemment gagné en visibilité dans la littérature (Fig. [1](#)). Le bakuchiol est un méroterpène phénol purifié que l'on trouve principalement dans les graines de la plante indienne *Psoralea corylifolia* (babchi), [14](#),

[15](#), mais on le trouve également dans d'autres sources végétales, notamment *Psoralea glandulosa*, [16](#), [17](#) *Pimelea drupaceae* (fleur de riz cerise), [18](#) *Ulmus davidiana*. (Orme du Père David), [19](#) *Otholobium pubescens* [20](#) et *Piper longum* (poivre long). [21](#) Le composé s'est avéré avoir une activité antiproliférative [22](#), anti-inflammatoire [17](#), [23](#) - [25](#) antioxydante [26](#) et antiacnéique. [27](#)

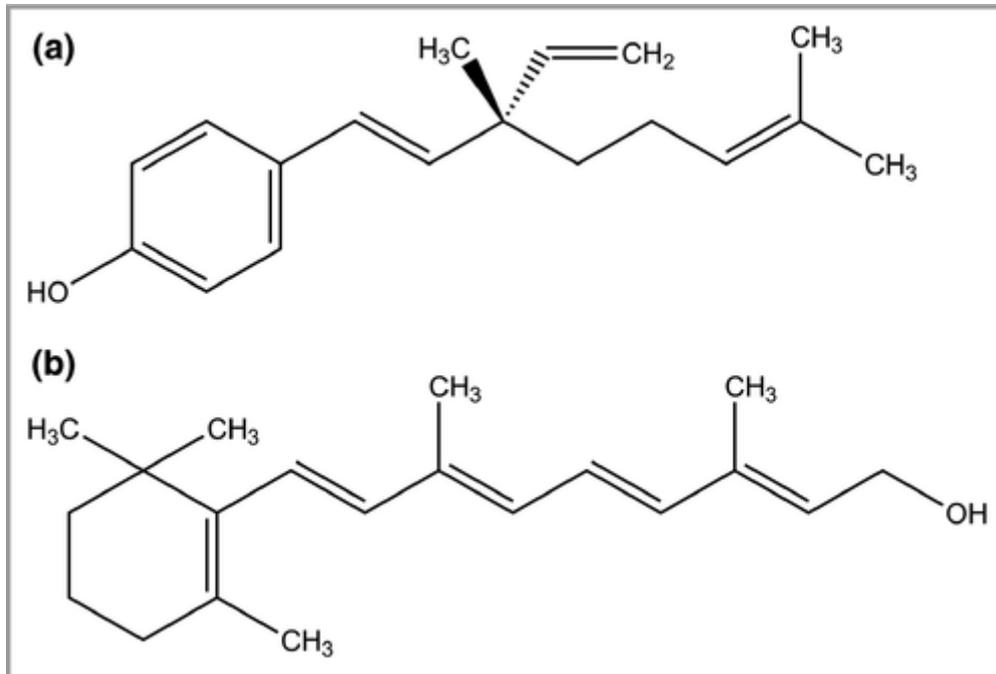


Figure 1
Structures chimiques de (a) bakuchiol et (b) rétinol.

Mécaniquement, le bakuchiol semble cibler plusieurs voies cellulaires similaires à celles ciblées par les rétinoïdes, notamment la modulation des gènes des récepteurs de l'acide rétinoïque et la régulation positive des enzymes de synthèse du collagène et de la matrice extracellulaire. [28](#)

Une étude clinique a évalué l'effet du bakuchiol topique deux fois par jour et a constaté une amélioration statistiquement significative des rides, de la pigmentation et de la fermeté. [28](#) Cependant, cette étude n'impliquait pas de groupe témoin et on ne sait pas clairement comment le bakuchiol se comparerait cliniquement aux rétinoïdes topiques. Le but de cette étude était de comparer l'efficacité clinique et les profils d'effets secondaires du bakuchiol par rapport à un rétinoïde couramment utilisé, le rétinol, dans le traitement des signes courants du vieillissement cutané. En particulier, nous émettons l'hypothèse que le bakuchiol aurait une efficacité similaire au rétinol dans l'amélioration des rides.

Patients et méthodes

Participants à l'étude

Cette étude a été menée de mars à novembre 2017 sous la forme d'une étude randomisée, en double aveugle et en aveugle, d'une durée de 12 semaines. Cette étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel de l'Université de Californie à Davis et enregistrée sur ClinicalTrials.gov (NCT03112863). Tous les participants ont fourni un consentement éclairé

écrit avant de participer et ont reçu une compensation financière (100 \$ pour l'ensemble de l'étude). Cinquante participants en bonne santé (âgés de $47 \pm 7,2$ ans) ont été recrutés et sélectionnés pour leur éligibilité à la clinique de dermatologie Davis de l'Université de Californie. Les participants étaient exclus s'ils étaient enceintes ou allaitaient, s'ils avaient une sensibilité connue au rétinol ou au bakuchiol, ou s'ils souffraient d'une maladie cutanée affectant le visage. Les participants ont également été exclus s'ils avaient utilisé de l'isotrétinoïne au cours des 6 mois précédents, s'ils avaient utilisé un antibiotique topique ou un rétinoïde topique au cours des 30 jours précédant l'inscription, ou s'ils avaient utilisé des produits contenant de l'acide salicylique, des acides β -hydroxy ou des vitamines A, C ou E. au cours des 14 derniers jours. Les fumeurs actuels et ceux qui avaient fumé au cours des 3 années précédentes (car cela peut servir de facteur de confusion dans l'évaluation des rides) et ceux qui avaient subi une intervention chirurgicale ou esthétique du visage dans les 3 mois précédant la participation ont été exclus.

Conception de l'étude et intervention

L'étude a été menée sur 12 semaines et comprenait quatre visites. Tous les traitements ont été prérandomisés à l'aide d'un générateur de randomisation informatisé avec allocation en aveugle via des enveloppes scellées. Les participants ont été inscrits et des interventions assignées par le coordinateur de la recherche clinique.

Le bakuchiol utilisé dans cette étude a été isolé de graines comestibles de *P. corylifolia*, un bakuchiol appauvri en psoralène {Nom INCI : bakuchiol ; nom chimique : phénol, 4-[(1E,3S)-3-éthényl-3,7-diméthyl-1,6-octadiényl], optiquement actif} d'une pureté supérieure à 99 %. Le rétinol topique a été formulé dans le même véhicule que le bakuchiol (Sytheon Ltd, Boonton, NJ, USA).

Il a été conseillé aux participants d'appliquer soit le rétinol, soit le bakuchiol, conformément à la manière dont ils ont été utilisés dans des études précédentes. Plus précisément, il a été demandé aux patients d'appliquer soit une crème au rétinol à 0,5 % sur l'ensemble du visage le soir, soit une crème au bakuchiol à 0,5 % sur l'ensemble du visage deux fois par jour en couche mince. A chaque visite le BTBP 3D Clarity Pro[®] Le système de modélisation et d'analyse du visage (Brigh-Tex BioPhotonics, San Jose, Californie, États-Unis) a été utilisé pour obtenir des photographies faciales haute résolution pour tous les participants à l'étude. L'instrument photographique prend des photographies automatisées dans un éclairage ambiant nul avec un placement reproductible du visage et des expositions photographiques identiques. Ce système a été validé par rapport à l'évaluation clinique de plusieurs caractéristiques du visage lors de travaux antérieurs. [29](#) - [32](#) Les participants ont également été invités à répondre à une série de questions d'évaluation subjective de la tolérabilité de la peau à chaque visite de suivi. Il a été demandé aux participants sur une échelle de 0 (aucune) à 3 (sévère) s'ils ressentaient des démangeaisons, des brûlures ou des picotements. Une fois toutes les visites d'étude terminées, un dermatologue certifié, aveugle à l'affectation du groupe d'étude, à la desquamation, à la pigmentation et aux rougeurs.

Classement et analyse du visage

Les photographies faciales ont été analysées par ordinateur. La notation informatisée utilisait des algorithmes informatiques du visage qui avaient déjà été validés pour l'évaluation des pigments cutanés, des rougeurs et des rides. [32](#), [33](#) Une évaluation en personne de la pigmentation, de l'érythème et de la desquamation a été effectuée à chaque visite par un

dermatologue certifié et le même évaluateur a été utilisé tout au long de l'étude pour maintenir la cohérence.

Évaluations de la tolérance

La tolérance du produit a été évaluée à chaque suivi, où les participants ont été invités à noter leur expérience de démangeaisons, de brûlures et de picotements sur une échelle de Likert à quatre points.

analyses statistiques

Des études antérieures ont rapporté des changements pertinents dans les rides d'environ 20 %. [34](#), [35](#) Une *analyse de puissance a priori* a montré qu'il y avait une puissance > 90 % pour détecter une différence de 20 % dans la gravité des rides entre les traitements au bakuchiol et au rétinol à la semaine 12, avec le recrutement d'au moins 17 patients dans chaque groupe avec un alpha réglé à 0,05. appariés *Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de tests t* (ou test de rang signé de Wilcoxon pour les mesures non paramétriques) avec correction des mesures répétées avec une correction de Bonferroni. *Les valeurs P < 0,05 ont été considérées comme significatives, tandis que les valeurs comprises entre 0,05 et 0,1 ont été considérées comme une tendance.*

Résultats mesurés

Le principal critère de jugement était l'évaluation basée sur l'analyse d'images de la gravité des rides et de la pigmentation à 12 semaines. Les mesures des résultats secondaires comprenaient une analyse basée sur l'image des rides et de la pigmentation du visage à des moments antérieurs, ainsi que des rougeurs, la tolérance signalée par les participants (démangeaisons, brûlures et picotements) et des évaluations cliniques en personne (pigmentation, desquamation et érythème) tout au long de l'étude.

Résultats

Sur les 50 patients dépistés, 44 répondaient aux critères d'inscription et ont été randomisés pour recevoir l'une des deux interventions : bakuchiol ou rétinol. Quarante-quatre participants éligibles ont été randomisés en deux groupes : le groupe rétinol (âgés de 31 à 55 ans ; 22 femmes et un homme) et le groupe bakuchiol (âgés de 33 à 56 ans ; 19 femmes et deux hommes). L'organigramme CONSORT est présenté dans la figure [2](#). Parmi ces patients, cinq ont abandonné l'étude en raison de leur absence aux visites d'étude, un a été perdu de vue et n'a pas pu être contacté par l'équipe de recherche, et un a dû abandonner en raison du début d'une chimiothérapie. Une analyse en intention de traiter ayant été réalisée, les 44 patients ont été inclus dans l'analyse (âge moyen 44 ans, fourchette 31-56). Les caractéristiques démographiques de chaque groupe étaient similaires (Tableau [1](#)).

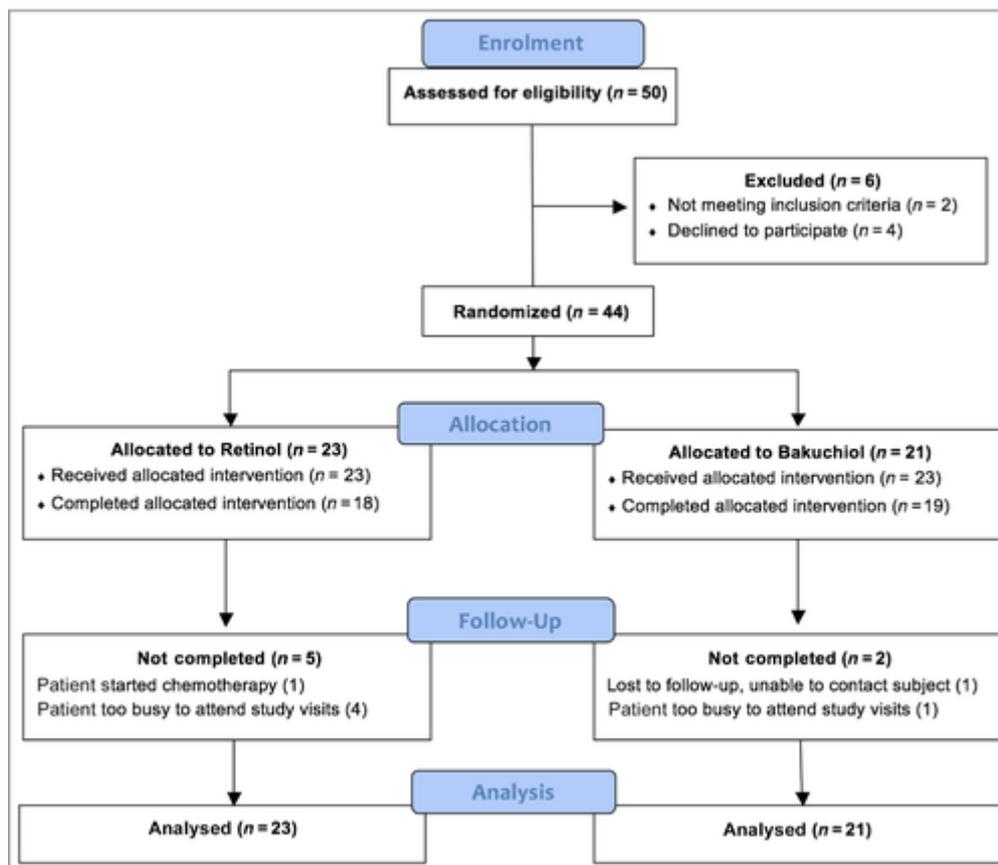


Figure 2

Diagramme de flux CONSORT.

Tableau 1. Données démographiques des patients inscrits

Facteur démographique	Groupe Bakuchiol (n = 21)	Groupe rétinol (n = 23)	P Valeur
Âge (années), moyenne \pm écart-type	48.1 \pm 1.5	47 \pm 1.6	0.62
Sexe, homme/femme	2/19	1/22	–
Érythème médian de base	1	1	0.06
Hyperpigmentation médiane de base	2	2	0.67

- L'érythème et l'hyperpigmentation ont été évalués sur une échelle de Likert à quatre points.

Les rides

Le bakuchiol et le rétinol ont tous deux réduit de manière significative la superficie des rides fines du visage par rapport à la valeur initiale (Fig. 3). Notamment, des changements significatifs par rapport aux valeurs initiales ont été constatés au bout de 12 semaines. Il n'y avait aucune différence significative entre le bakuchiol et le rétinol.

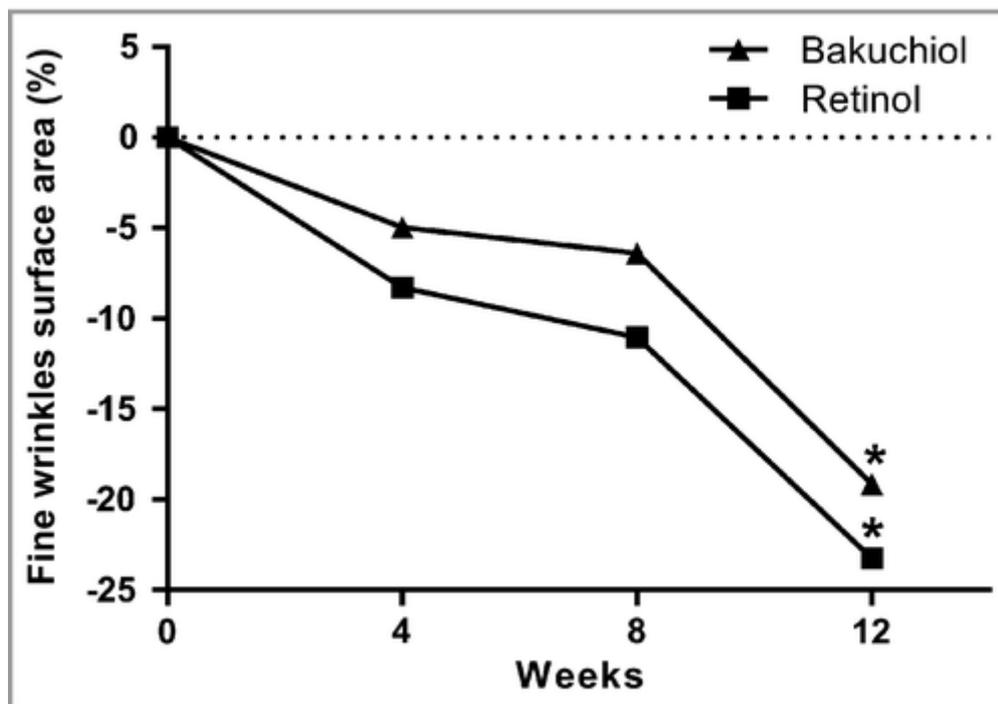


figure 3

Les participants ont été traités pendant 12 semaines avec du bakuchiol ou du rétinol. Nous avons observé des diminutions de 5,0%, 6,4% et 19,0% de la surface des rides fines à 4, 8 et 12 semaines respectivement, avec le traitement au bakuchiol, alors que des diminutions de 8,3%, 11,1% et 23,2 % ont été observés respectivement à 4, 8 et 12 semaines avec le traitement au rétinol. * $P < 0,05$.

Pigmentation

La pigmentation a été évaluée par classement clinique et par analyse faciale de la surface d'implication et de l'intensité pigmentaire globale. Le classement clinique a montré que 59 % des participants du groupe bakuchiol présentaient une amélioration de leur hyperpigmentation, tandis que 44 % de ceux du groupe rétinol présentaient une amélioration de leur hyperpigmentation à la semaine 12 (Fig. 4 a). Le rétinol et le bakuchiol ont amélioré à la fois l'intensité du pigment (Fig. 4 b) et la surface d'implication (Fig. 4 c) à la semaine 12. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre le bakuchiol et le rétinol dans l'analyse faciale ou le classement clinique.

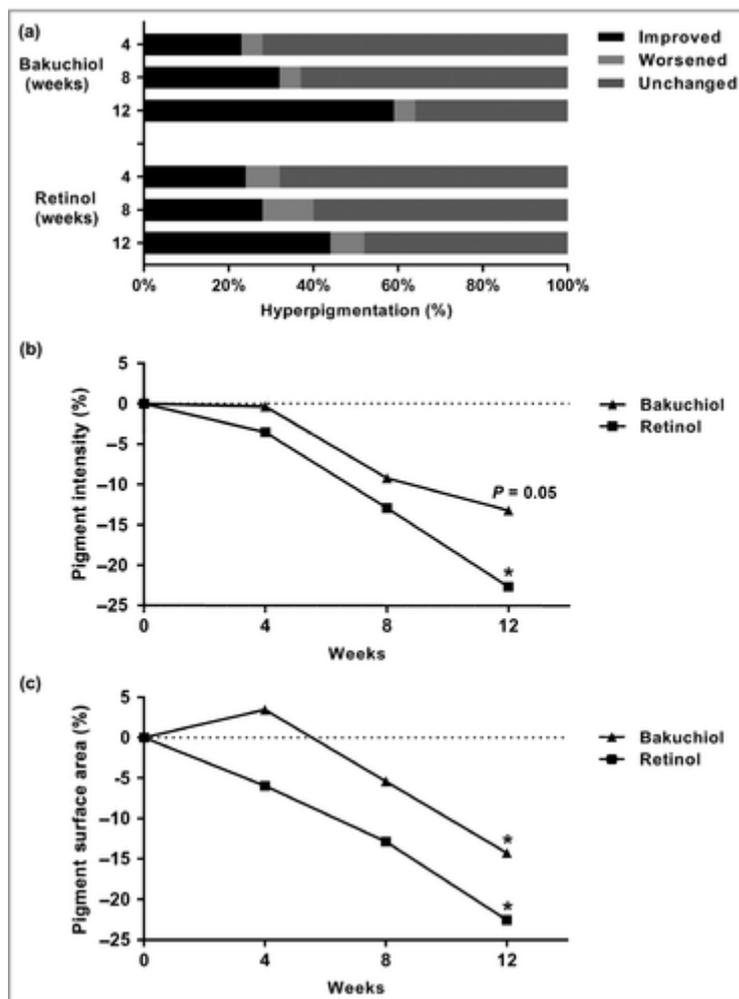


Figure 4

(a) Les modifications du classement clinique de l'hyperpigmentation par rapport à la valeur initiale ont été évaluées à 4, 8 et 12 semaines. (b) L'intensité des pigments basée sur une analyse informatique et (c) la surface ont été mesurées à 4, 8 et 12 semaines dans les deux groupes de traitement. * $P < 0,05$.

Effets indésirables

Une desquamation significativement plus importante a été observée dans le groupe rétinol à tous les moments de suivi (Fig. 5). Bakuchiol semblait montrer une tendance vers davantage de rougeurs selon le classement clinique à la semaine 4 (Fig. 6 a) et une augmentation de l'intensité de la rougeur par analyse informatique à la semaine 4 (Fig. 6 b). Il n'y a eu aucun changement significatif dans les rougeurs dans les deux groupes aux semaines 8 et 12.

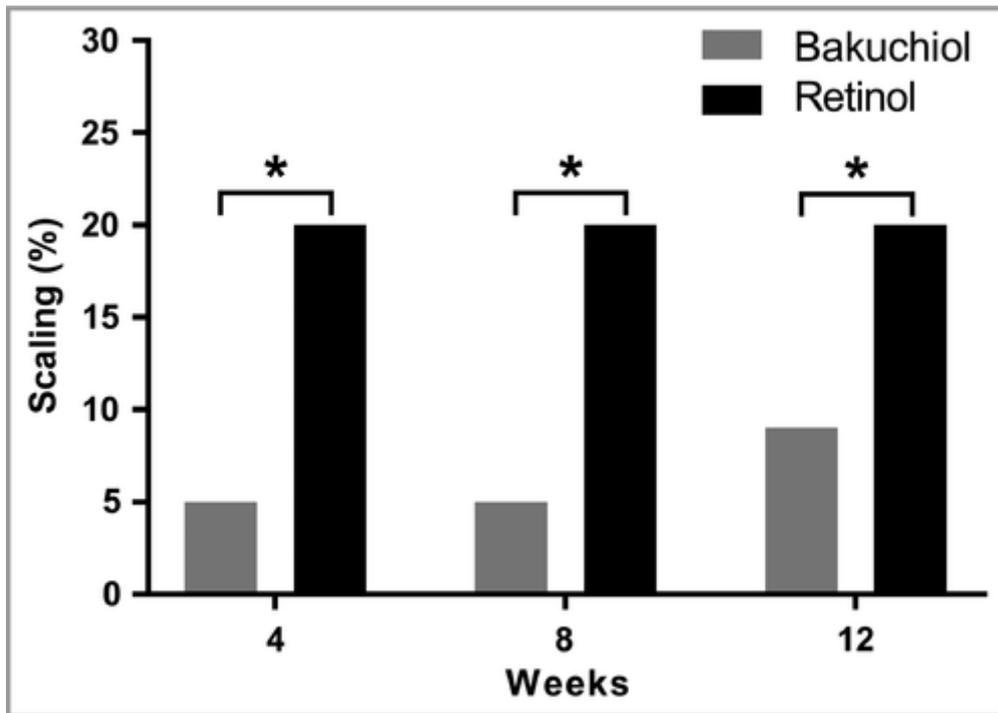


Figure 5

La présence de desquamation parmi les participants a été évaluée à 4, 8 et 12 semaines. * $P < 0,05$.

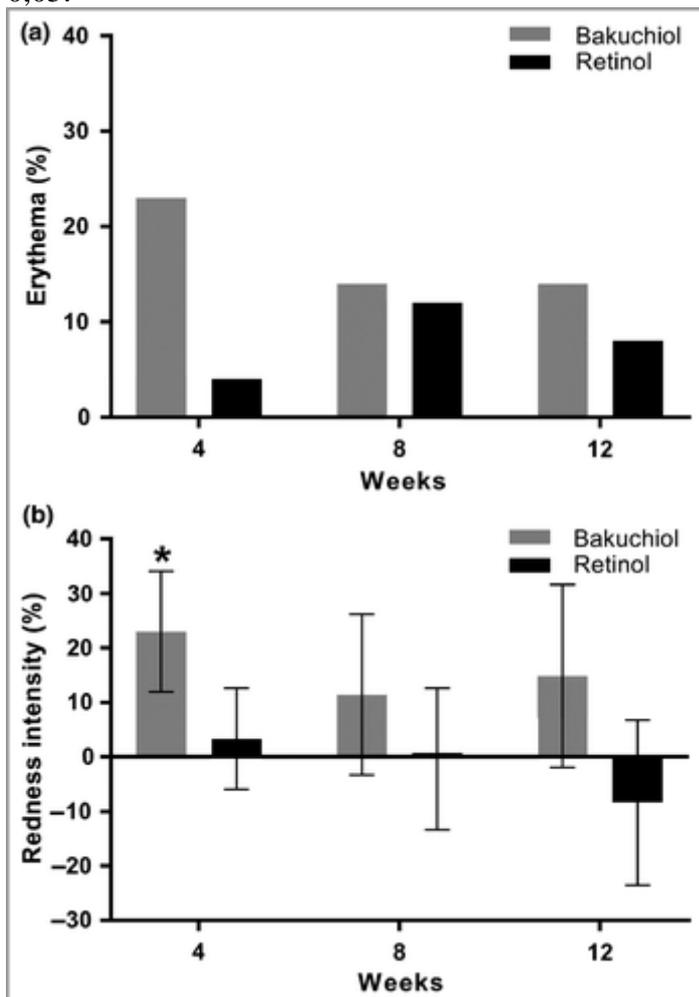


Figure 6

Les modifications de l'érythème ont été évaluées par classement clinique (a) et par analyse informatique (b) de l'intensité de la rougeur. La notation clinique est exprimée en pourcentage de participants, tandis que la notation informatique est mesurée en tant que changement par rapport à la mesure de base. Les barres d'erreur représentent le SEM. * $P < 0,05$.

Il y avait des rapports plus subjectifs de démangeaisons et de brûlures dans le groupe rétinol (Fig. 7 a, b), bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. Il y avait des rapports subjectifs de picotements plus statistiquement significatifs dans le groupe rétinol (Fig. 7c).

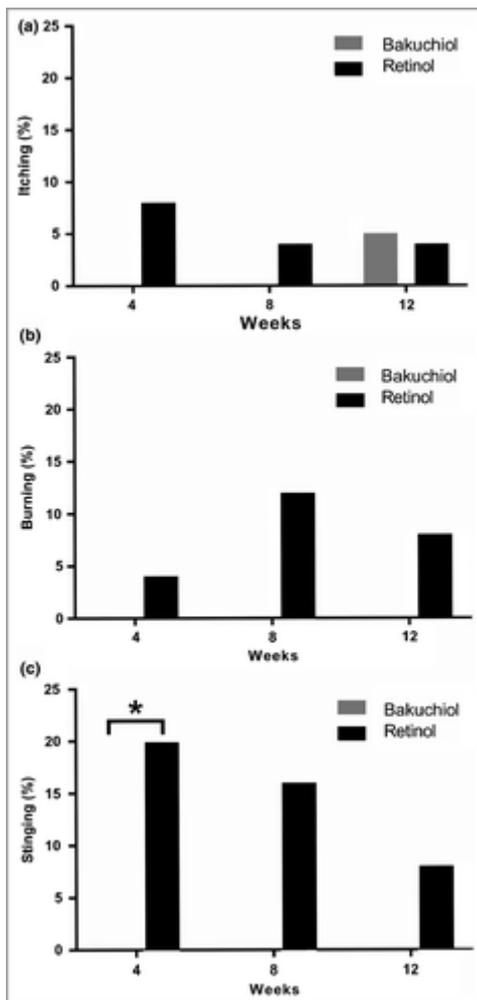


Figure 7

Les effets indésirables ont été évalués chez les participants : (a) démangeaisons, (b) brûlures et (c) picotements. * $P < 0,05$.

Discussion

Notre étude démontre que le bakuchiol est comparable au rétinol dans sa capacité à améliorer le photovieillissement et qu'il est mieux toléré que le rétinol. La figure 8 montre des images faciales au départ et après 12 semaines d'application de rétinol ou de bakuchiol. Le bakuchiol est particulièrement attrayant pour les consommateurs qui apprécient les produits naturels en raison de son origine dans plusieurs espèces végétales. Bien que le rétinol puisse également provenir de diverses sources naturelles, une grande partie de ce qui se trouve sur le marché est d'origine humaine et très puissante, provoquant des effets secondaires indésirables.

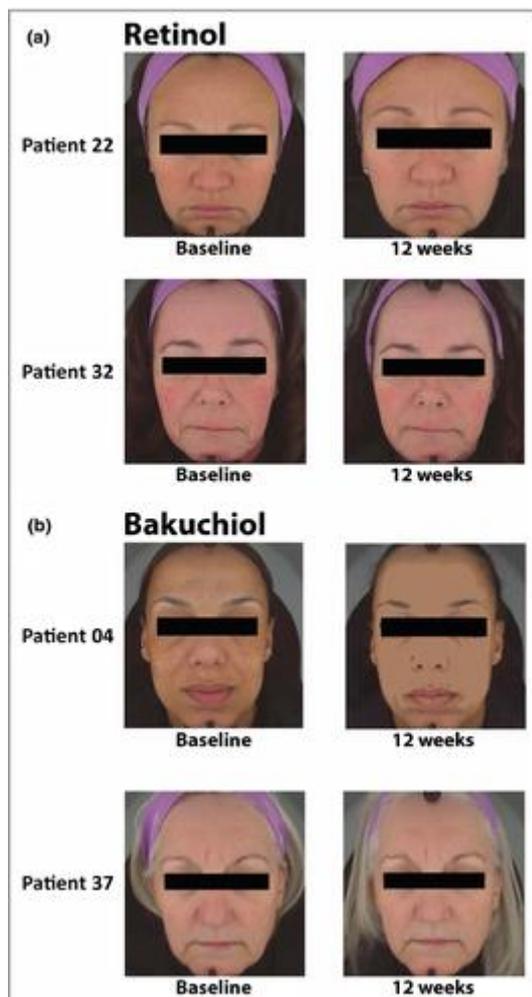


Figure 8

Images faciales au départ et après 12 semaines d'application topique de (a) rétinol et (b) bakuchiol.

Les rétinoïdes topiques sont devenus un incontournable de la thérapie anti-âge, en raison de leur capacité cliniquement prouvée à combattre les signes du vieillissement grâce à la production de collagène, à l'inhibition de la dégradation du collagène, à l'angiogenèse et à l'altération de la synthèse de mélanine. [7](#), [36](#), [37](#) La « réaction rétinol » est un événement indésirable associé à tous les rétinoïdes topiques et est probablement le résultat d'une régulation positive des médiateurs inflammatoires dans la peau pendant le traitement. [38](#) Les expériences des participants à cette étude sont cohérentes avec celles des rapports précédents, dans la mesure où d'autres patients de l'étude ont également ressenti des brûlures, des picotements et des desquamations.

Le Bakuchiol semble prometteur pour servir d'alternative au rétinol avec moins d'effets secondaires. Cette étude ainsi qu'une précédente *étude in vivo* montrent que l'application biquotidienne de bakuchiol peut entraîner des améliorations marquées d'un certain nombre de paramètres anti-âge. [28](#) Bien que le rétinol et le bakuchiol soient structurellement différents, le bakuchiol a démontré sa capacité à servir d'analogue fonctionnel au rétinol. Plus précisément, les deux composés induisent une expression génétique très similaire dans la peau humaine. Cela inclut les gènes impliqués dans l'absorption cellulaire du rétinol endogène, l'activation du rétinol dans la peau et la production de protéines de la matrice extracellulaire qui assurent le soutien et l'intégrité de l'épiderme. [28](#) Ces résultats moléculaires se traduisent

en résultats cliniques, car notre étude montre des améliorations comparables des rides et de l'hyperpigmentation avec l'utilisation de l'un ou l'autre composé.

Bien que le bakuchiol puisse partager certaines de ses propriétés anti-âge avec les rétinoïdes, le composé induit son propre ensemble de voies chimiques qui peuvent également contribuer à ses effets anti-âge. Peut-être plus particulièrement, le bakuchiol influence plusieurs processus antioxydants. Il est connu que le stress oxydatif sur les cellules de la peau, dû à la fois aux processus métaboliques internes et aux toxines et facteurs de stress environnementaux externes, contribue de manière significative au vieillissement cutané. [Il a été démontré que le bakuchiol](#) active le facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2, un facteur de transcription qui joue un rôle important dans la résistance cellulaire au stress oxydatif. [26](#), [40](#) D'autres capacités antioxydantes incluent sa capacité à éliminer les radicaux libres d'oxygène et son rôle important dans la prévention de la peroxydation lipidique mitochondriale. [41](#) - [43](#)

En plus d'améliorer la profondeur des rides, le bakuchiol a également diminué l'intensité et la surface des pigments au cours des 12 semaines de traitement. Cela peut être attribué aux effets antioxydants du bakuchiol, ainsi qu'à sa capacité à perturber la synthèse de mélanine. Il est intéressant de noter que le bakuchiol peut interférer avec deux étapes de la voie de synthèse de la mélanine, bloquant à la fois l'activation de l'hormone α -mélanocytaire et la tyrosinase (l'enzyme limitante dans la synthèse de la mélanine). [21](#), [44](#) Les effets supprimeurs du Bakuchiol sur la production cutanée de mélanine incitent le composé à être utilisé dans les produits cosmécutiques anti-âge et antihyperpigmentation.

Concernant la tolérance, les patients recevant du bakuchiol ont eu moins d'effets secondaires cutanés indésirables que ceux prenant du rétinol, avec moins de picotements et de desquamation. En plus de ses propriétés antioxydantes, cela peut également être lié aux effets anti-inflammatoires du bakuchiol. [23](#), [45](#) De plus, il n'a pas été démontré que le bakuchiol augmente la photosensibilité, comme on sait que les produits à base de rétinoïdes le font. [46](#) Aucun cas de photosensibilité n'a été signalé dans cette étude.

Fait intéressant, l'un des patients du groupe bakuchiol a noté que la desquamation le long de la racine des cheveux diminuait avec l'utilisation topique. Bien que nous n'ayons pas évalué le traitement des pellicules ou de la dermatite séborrhéique, il est à noter que le bakuchiol possède une activité antifongique connue. [47](#)

Cette étude présente certaines limites. La taille de l'échantillon est relativement petite et l'étude a été réalisée dans un seul centre ; cependant, le nombre de participants à l'étude est le double de celui des premiers essais sur les rétinoïdes topiques. [48](#), [49](#) Notre étude se limite à l'évaluation cosmétique et aucune évaluation n'a été réalisée concernant la production de collagène. Alors que les patients du bras de traitement au rétinol appliquaient le produit une fois par jour, ceux du bras de traitement au bakuchiol appliquaient le produit une fois le matin et une fois le soir. Cependant, cela est cohérent avec les schémas thérapeutiques standard respectifs des produits en dehors d'un contexte d'essai clinique et reflète le fait que le bakuchiol est bien toléré pendant une utilisation diurne sans photosensibilité. Une autre limite était que sept des 44 participants inscrits avaient abandonné l'étude, mais nous avons utilisé une analyse en intention de traiter pour en tenir compte. Notre étude était limitée à des évaluations sur 12 semaines et une évaluation sur des périodes plus longues nécessiterait une étude plus approfondie. Enfin, notre étude n'a évalué aucune maladie et nos résultats se

limitent à des adultes par ailleurs généralement en bonne santé. Les résultats ne peuvent donc pas être généralisés aux patients atteints d'autres maladies.

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que le bakuchiol est une option efficace pour améliorer le photovieillissement et constitue une alternative mieux tolérée au rétinol. Nos résultats justifient de futures études avec une population élargie.