

MELASMAS

Mise au point – Actualités thérapeutiques



Pr AFIFI Yasser

Service de Dermatologie.

Hôpital Ibn Sina-CHU. Rabat

INTRODUCTION

Hyperpigmentation **acquise**, généralement **symétrique**

Mélasma : du Grec **melas** = noir

Chloasma : synonyme à éviter, du grec **chloe** = vert

Fréquence +++

46,4% des hypermélanoses de la grossesse

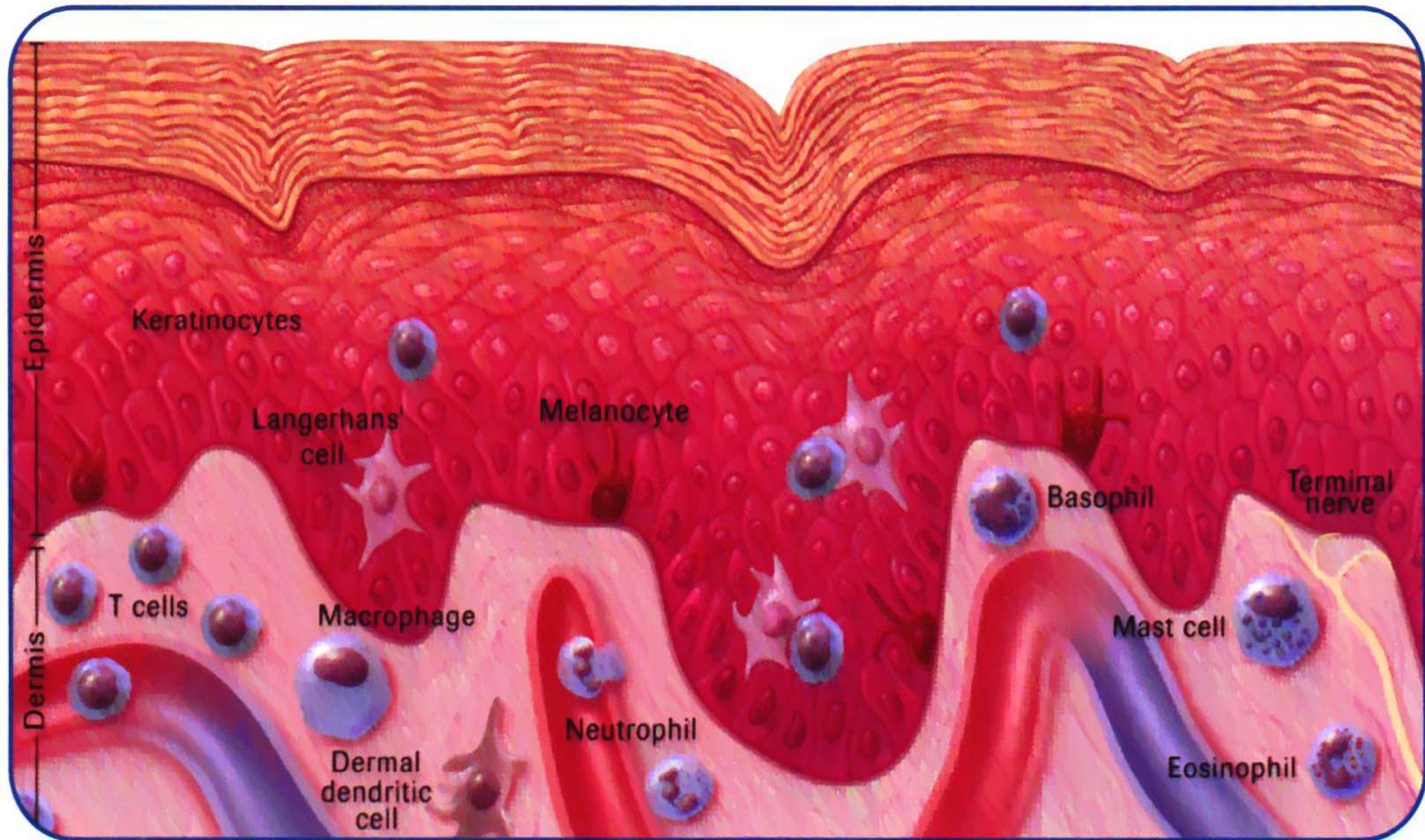
90% femmes (période d'activité génitale) – **10% hommes.**

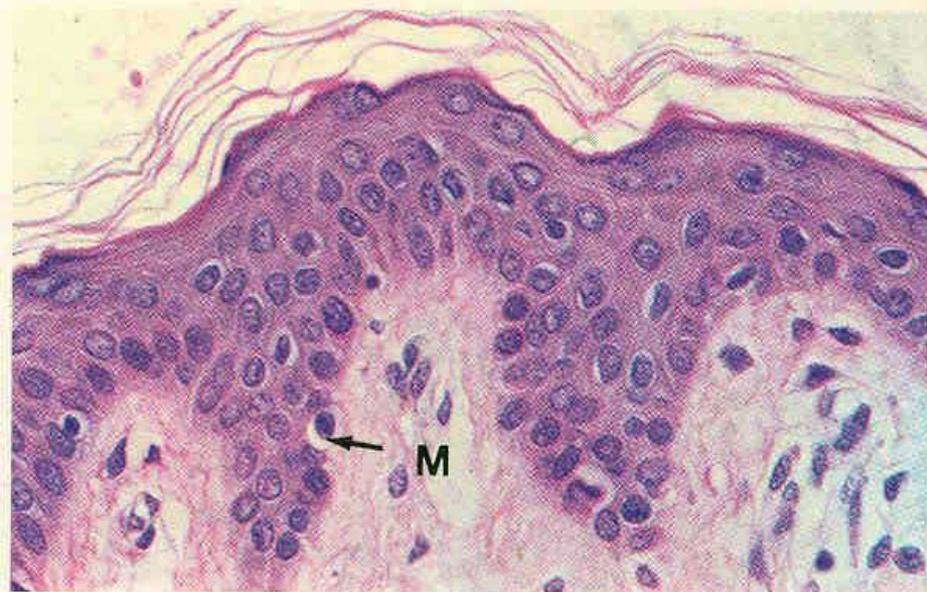
Race : Orientaux – Hispaniques-Indochinois

Fréq. +++ Maghrébins

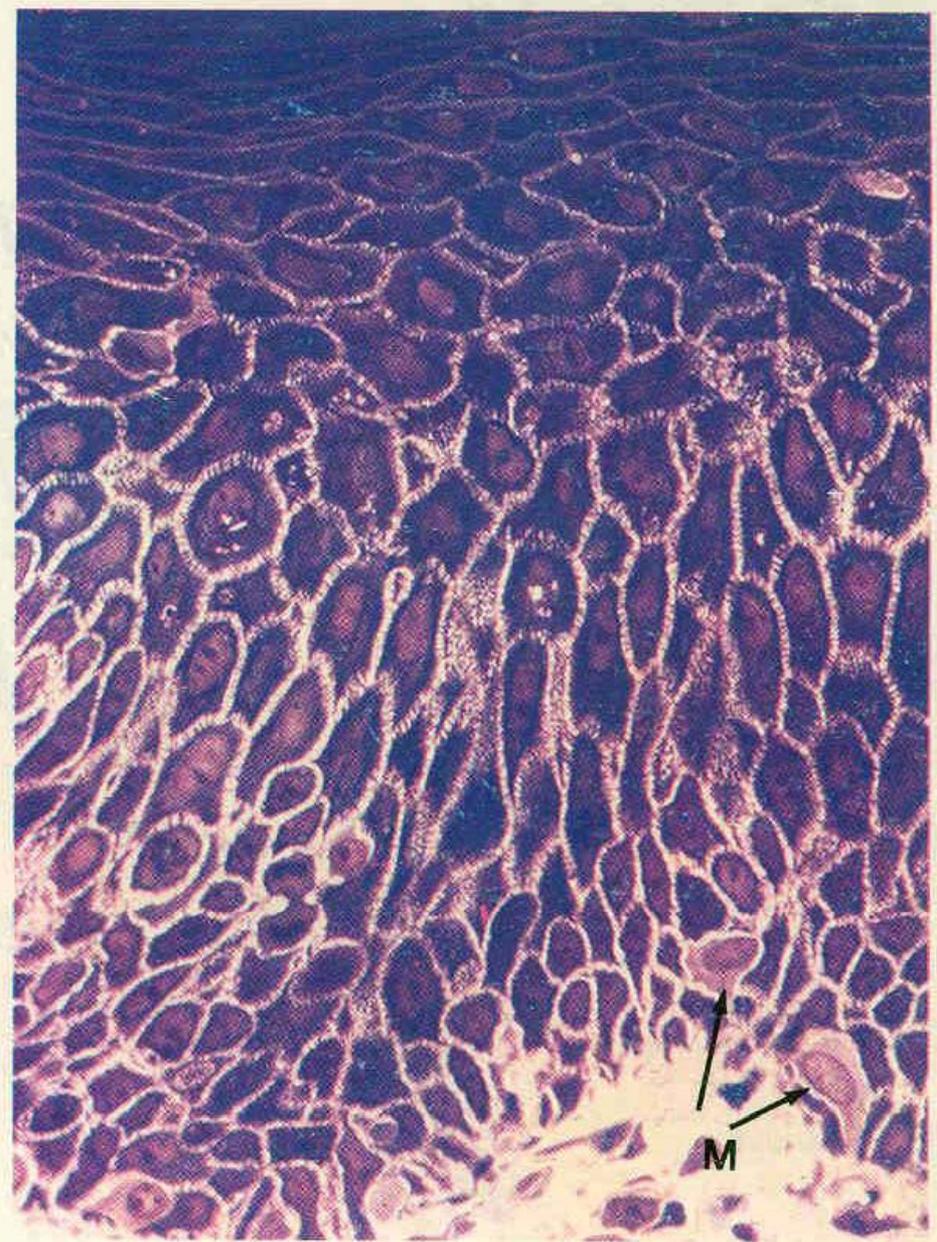
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

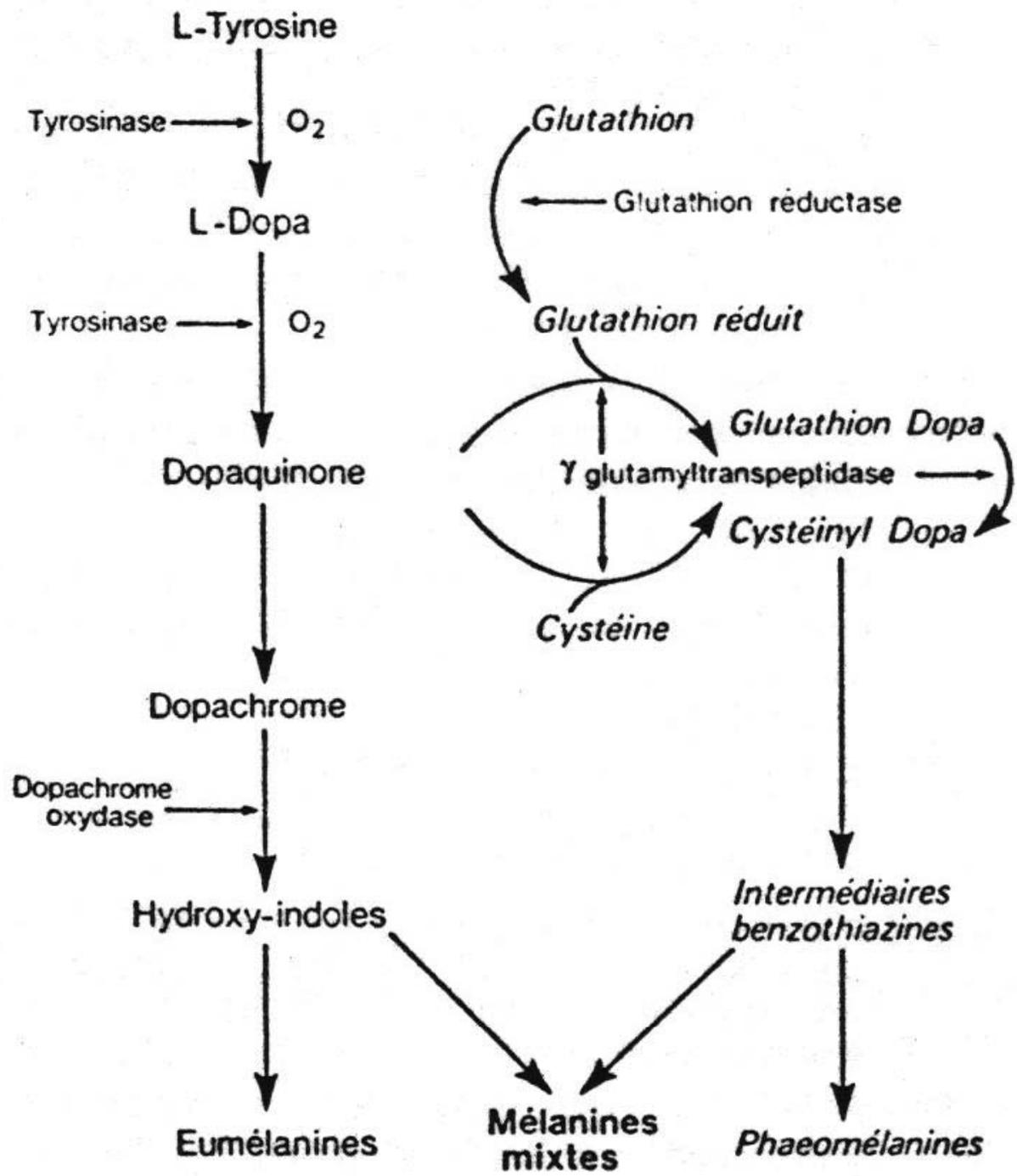
- UEM : 1 mélanocyte + 36 kératinocyte.
Synthèse des mélanosomes.
Mélanisation des mélanosomes.
Transfert des mélanosomes.
Élimination de la mélanine.
- Nombre UEM constant \forall race.
- Taille, nombre, type et répartition des mélanosomes sont variables.





(a)

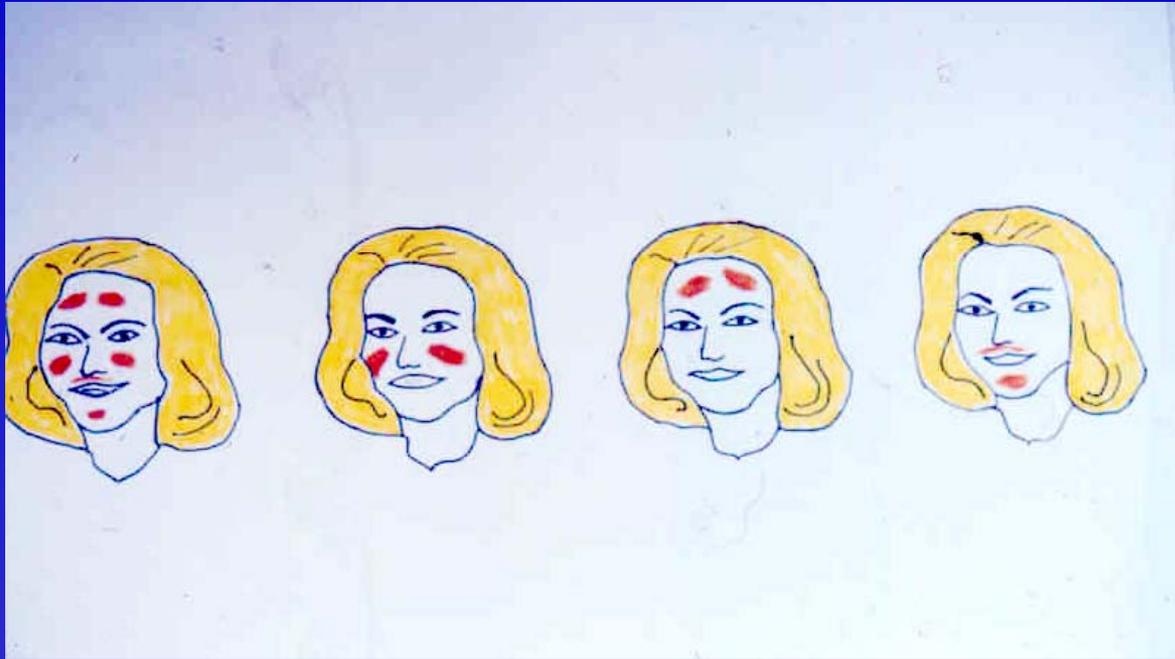




CLINIQUE



- Zones photo-exposées de la face (Front, joues, tempes), ± le cou
- Lésions élémentaires : macules aux contours irréguliers, couleur brun clair, bleu-gris
- Accentuation/ exposition solaire
- caractéristiques clinico-histologiques identiques dans les 2 sexes



Trois formes cliniques :
 mélasma centro-facial le plus fréquent
 le mélasma malaire
 le mélasma mandibulaire



LUMIERE DE WOOD

Le seul examen utile

Type anatomo-clinique	Fréquence	Lumière de Wood
Épidermique	70%	brun-clair accentuation
Dermique	10%	cendrée estompée
Mixte	20%	brun-foncée hétérogène image mixte

Cet examen est non contributif pour les phototypes VI

- accentuation du contraste : mélasma épidermique
- atténuation du contraste : mélasma dermique

ANATOMOPATHOLOGIE

Hyperpigmentation d'origine mélanique pouvant se situer au niveau épidermique et/ou dermique

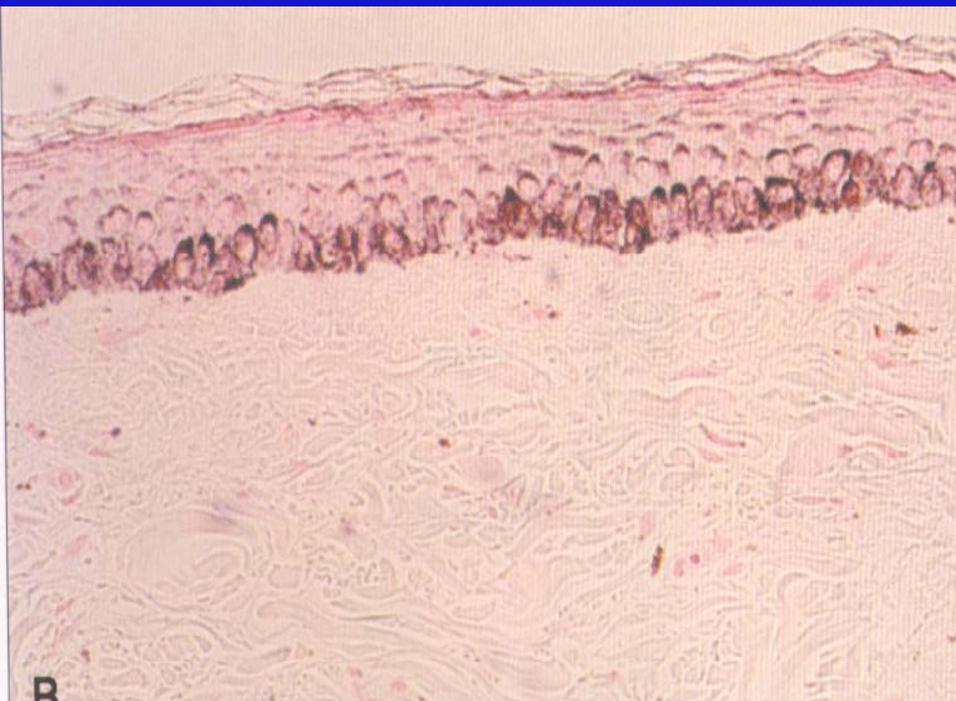
Pas de modification du nombre de mélanocytes

➤ Production mélanique par les mélanocytes des assises basales

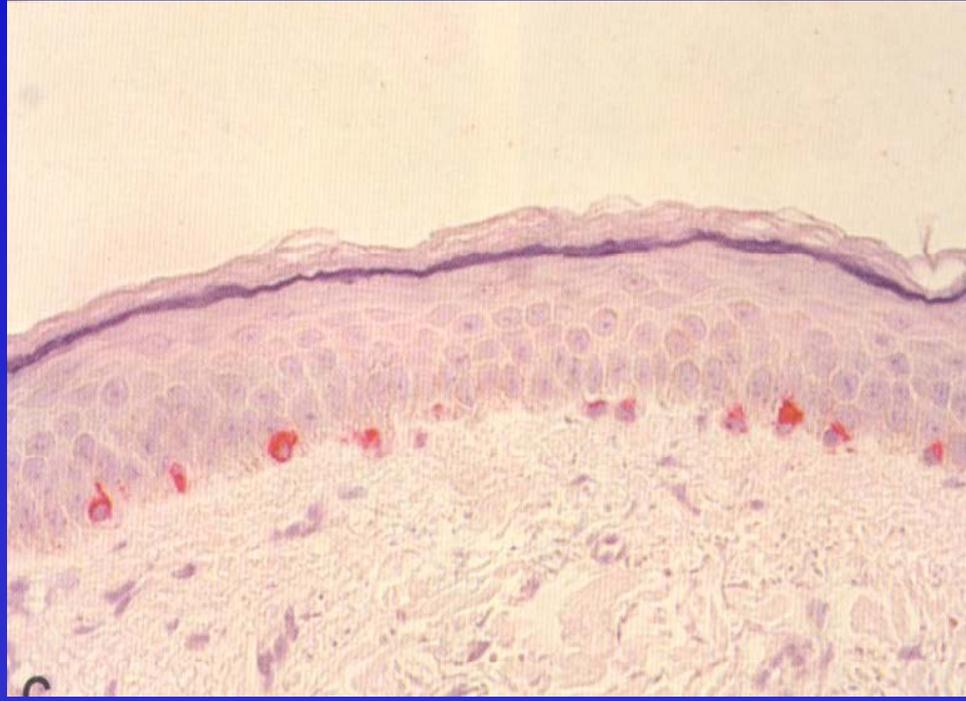
Distinction capitale pour la décision thérapeutique

L.W : dispense habituellement de l'examen histologique

Mélasma : Histologie



Augmentation de la charge mélanique de l'épiderme

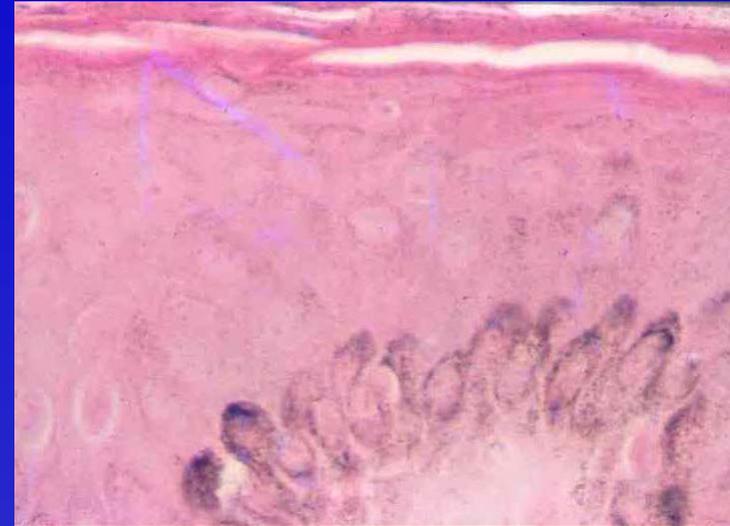


Augmentation du nombre de mélanocytes

L'examen histologique précise le siège du dépôt mélanique :

● Mélasma à composante épidermique :

- dépôt mélanique purement épidermique,
- rares mélanophages



● Mélasma à composante dermique :

- altération de la basale avec vacuolisation,
- Incontinence pigmentaire dermique,
- Nombreux mélanophages.



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Maladie d'Addison \ Gaucher.
- LEC , Mastocytose.
- Poïkilothermie de Civatte.
- Pellagre.
- Morphée.
- Lichen plan pigmentaire

Maladie d'Addison



ETIOLOGIES-FACTEURS GENETIQUES

- Phototypes IV, V, VI.
 - Facteurs génétiques :
 - **Antécédents familiaux** : 30 à 47%
 - Mais plus de 50% des cas sporadiques
 - Facteurs environnementaux :
 - Hormones de l'axe gonadotrope féminin
 - **Exposition solaire +++**
(UV B –UV A- radiations visibles 320-700nm)
- Autres : Dysthyroidies – **Médicaments**
photosensibilisants – **cosmétiques** - dénutrition

RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE

Mélasma : Anomalie pigmentaire **bénigne**
mais disgracieuse

Impact psychosocial +++ dans la vie du patient

Dimension à prendre en considération dans la
décision thérapeutique

TRAITEMENT

AVANT TOUT TRAITEMENT

- **Éducation des patients** +++ (gants et hammam)
- Information+++ : Traitement long , résultats progressifs, risques d'effets secondaires
- Observance , surveillance

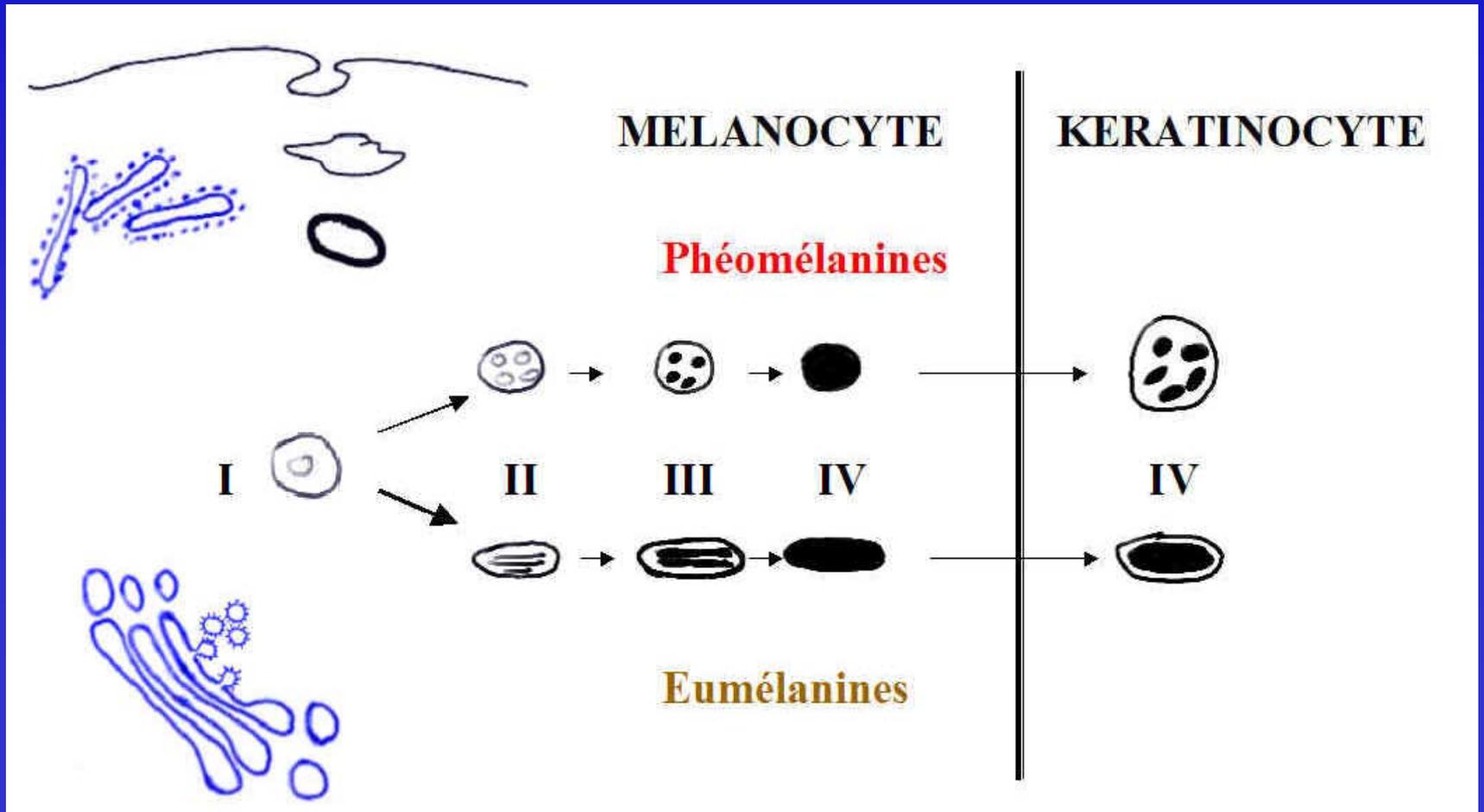
MESURES GENERALES

- L'usage des filtres solaires à large spectre **UVA et UVB**, à indice de protection élevé **+++**
- Éviction des facteurs pathogéniques
- **Remplacer les oestroprogestatifs** par d'autres méthodes contraceptives
- L'utilisation de maquillage couvrants

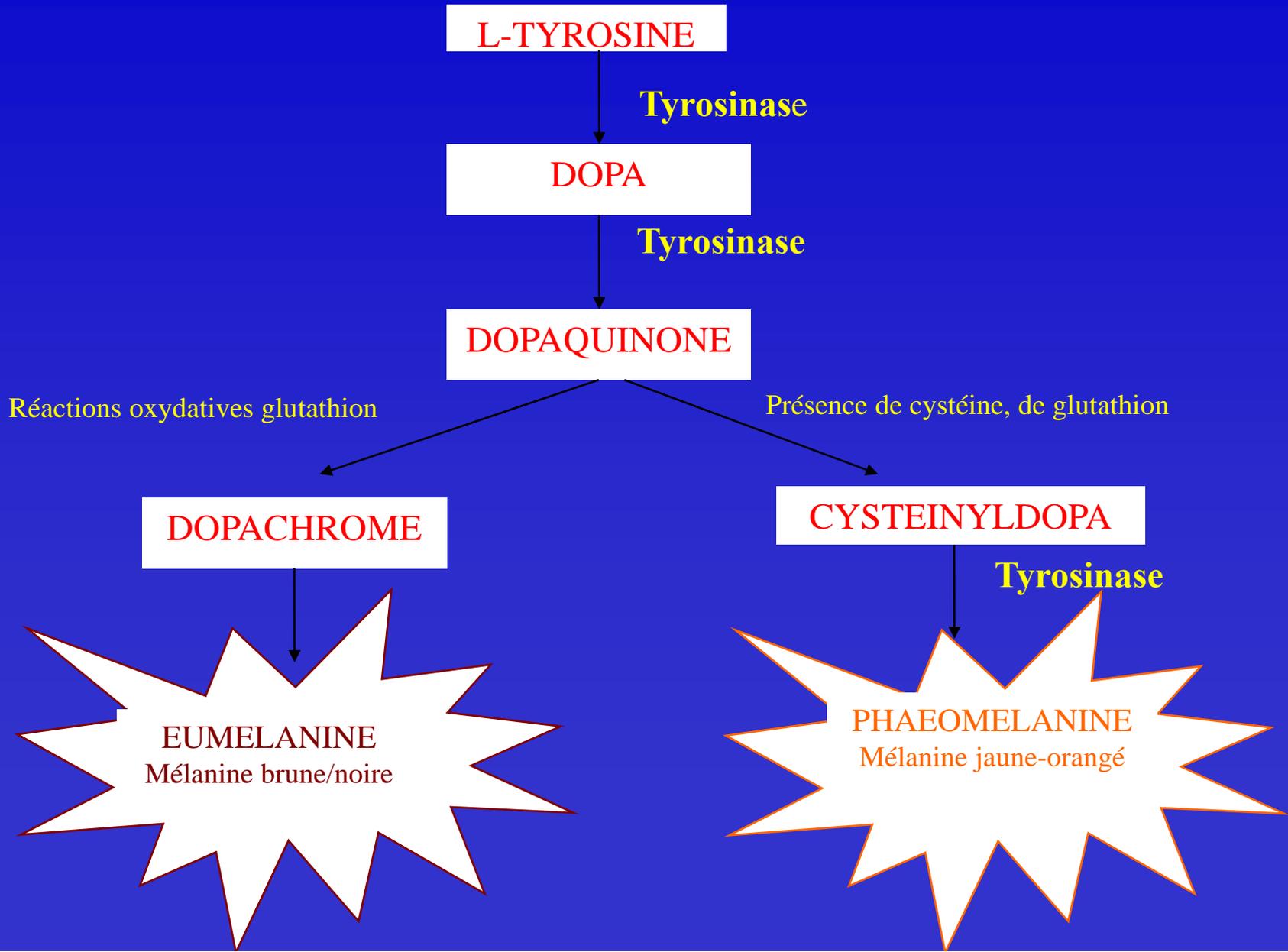


Traitement curatif : topiques dépigmentants et méthodes physiques

MELANOGENESE



LA MELANOGENESE



SYNTHESE DE LA MELANINE

1. Voie de la Protéine Kinase A (PK A):

- PK A est activée par l'hormone α MSH
- L' α MSH se fixe sur son récepteur Situé sur la membrane du mélanocyte

SYNTHESE DE LA MELANINE

2. Voie de la Protéine Kinase C (PK C) :

- La PK C est calcium-dépendante**
- Activée par le flux de calcium cellulaire**

SYNTHESE DE LA MELANINE

3. Voie des ions Cuivre :

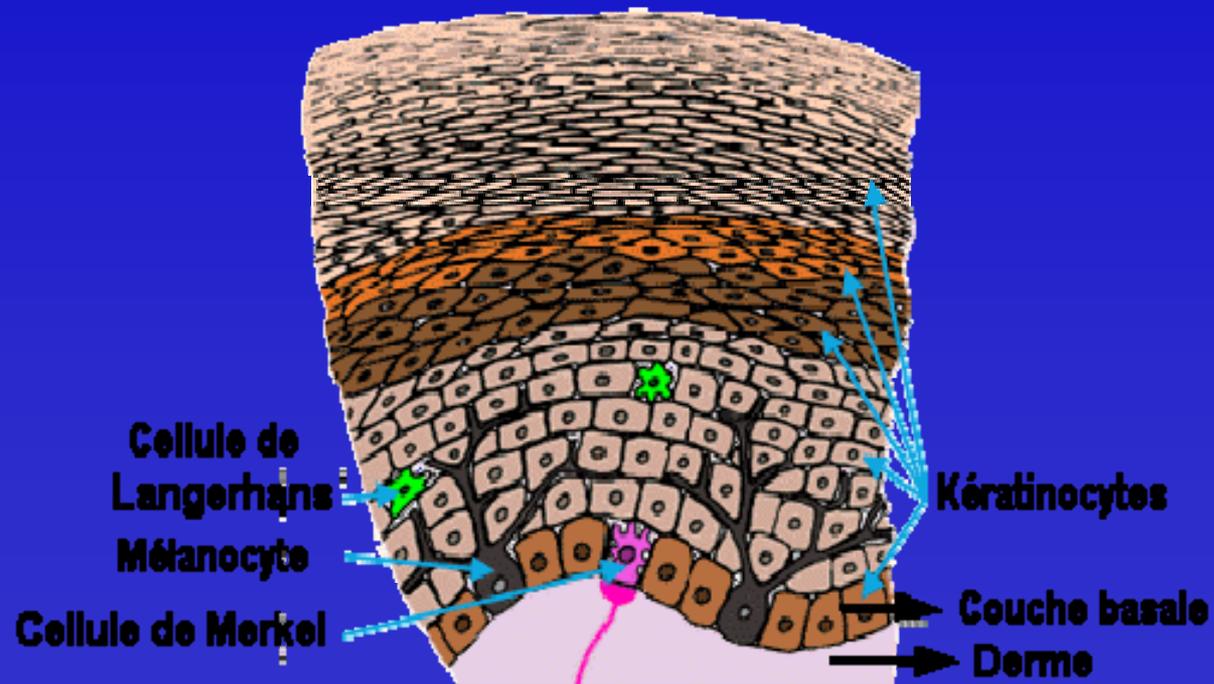
- Cuivre : cofacteur de la Tyrosinase**
- Nécessaire à la catalyse enzymatique**
- Permet le fonctionnement de la tyrosinase**

SYNTHESE DE LA MELANINE

La Tyrosinase est activée par 3 voies

- La voie de la Protéine Kinase A
- La voie de la Protéine Kinase C
- La voie des ions Cuivre (Cu^{++})

TRANSFERT DE LA MELANINE



MODES D'ACTION des produits dépigmentants

- Sur formation de la mélanine :
blocage enzymatique (Tyrosinase)
- Sur le mélanocyte \destruction ou blocage de
synthèse des mélanosomes
- Sur les kératinocytes : cohésion , exfoliation.

Un topique dépigmentant

- **1. Agir en profondeur pour freiner la mélanogenèse**
- Bloquer impérativement la Tyrosinase (bloquer les 3 voies d'activation)

- **2. Agir sur la pigmentation de surface**
- Pour éliminer les cellules Chargées en pigments mélaniques
- Déclencher la synthèse nouveaux kératinocytes

OUTILS DEPIGMENTANTS

- **Topiques chimiques** (monothérapie ou en préparation)
- **Peelings dépigmentants**
- **Lasers dépigmentants**

Modalités thérapeutiques dans le mélasma

AGENTS LOCAUX DÉPIGMENTANTS

Dérivés phénoliques

Hydroquinone

Dérivés soufrés

Isopropylcaltécol

N-acétyl-4-S-cystéaminophénol

Dérivés non phénoliques

Acide azélaïque

Trétinoïne

Acide kojique

MÉTHODES PHYSIQUES

Peelings chimiques

Profonds :

- Phénol

Moyens :

- TCA

Superficiels :

- Ac trichloracétique

- résorcinol

- α -hydroxyacides

Lasers

Hydroquinone (1)

- Mécanisme d'action mal connu :
- Oxydation par la tyrosinase et cela donne naissance à des molécules réactives (quinones) se combinent aux glutathion et nuisent aux fonctions biologiques du mélanocyte
- induction d'apoptose

Hydroquinone (2)

- Utilisée à des concentrations de 2 à 5%
- Le plus souvent en association (formule de Kligman)
- Efficacité fonction de la concentration
- Durée du traitement ne peut être inférieure à 3 mois
- Effet débute vers la 2ème semaine et est maximal au 4^o mois
- conservation au froid

Hydroquinone (3)

- Effets positifs : melasma, hyperpigmentations des parfums et post-inflammatoires
- Effets secondaires : irritation, eczéma de contact, ochronose et hypopigmentations en confettis

Préparations magistrales

- Formule de Kligman

[HQ 5%-ac rétinoïque 0,1%-dexaméthasone 0,1%-excipient]

- Formule de Pathak

[HQ 2%-ac rétinoïque 0,05%-Excip]

- Formule de Katsumba

[HQ 4g- ac rétin 0,05g-acétate d'H cortisone 0,1g-Excipient]

Excipient: Ethanol, propylène glycol

Dérivés de l'hydroquinone

- Monobenzyléther d'hydroquinone à 20%. (MBEH)
- Leucodinine* **retiré du marché car trop dangereux**

- Monométhyléther d'hydroquinone (MMEH)

2-10%

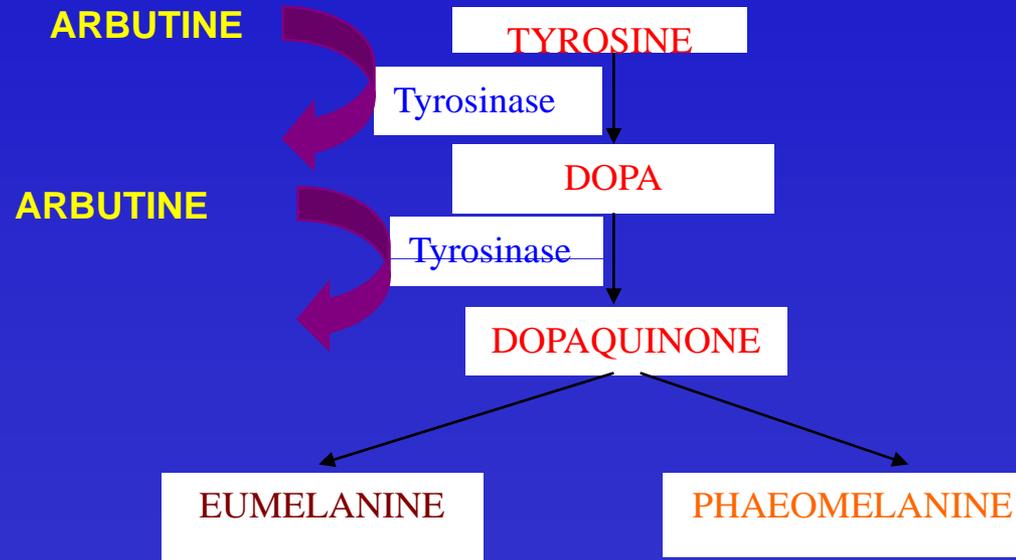
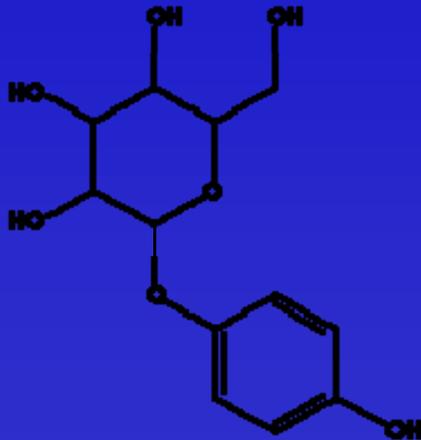
Leucodinine B* recherche ttt mélanome

- Extraits végétaux (arbutine et méthylarbutine) :
extrait de busserole, d'arboussier..de mûrier .

Plus stables

Arbutine

L'arbutine est un dérivé naturel d'hydroquinone :
hydroquinone-beta-D-glucopyranoside.



L'arbutine agit comme substrat alternatif pour la Tyrosinase (non cytotoxique).

Composés soufrés

- Phénol + Cathécol + Souffre

- 4-S-Cystaminophénol :

1-3% 1 fois/j

résultats favorables sur petites séries

mélanotoxique → dépigmentation en confettis.

A utiliser avec extrême prudence

- N.Acétyl-4-S-Cystaminophénol : plus stable et moins irritant que l'hydroquinone

LES RETINOIDES

ACIDE RÉTINOÏQUE OU TRÉTINOÏNE

- ⇒ ↘ mélanine épidermique par ↗ du renouvellement cellulaire
- Mécanisme mal précisé : inhibition de l'activité enzymatique de la tyrosinase et du facteur de conversion de la dopachrome
 - Active à des concentrations de 0,1%, même en monothérapie

TAZAROTÈNE

Utilisé dans le traitement des hyperpigmentations : héliodermique de la face

Orlow et al. J Invest Dermatol 1990 ; 94

Kang et al. Arch Dermatol 2001; 137

Acide Azélaïque

Ac. Dicarboxylique, dérivé de toxine
produite/Malassezia (Ac 1,7-heptane carboxylique)

Inhibe la tyrosinase

Activité antiproliférative et cytotoxique sur mélanocytes
hyperactifs et anormaux

Aucune action sur peau saine?

Acide azélaïque

- Activité cytotoxique et antiproliférative sur le mélanocyte malin
- Délai d'action long, association avec l'acide rétinoïque
- Utilisé en monothérapie dans le mélasma sous couvert d'une photoprotection

- Gatti et al. JAAD 1993 ; 29 : 666

-Kamenaya et al. JAAD 1992 ; 26 : 817

- Fitton et al. Drugs 1991; 41:780

Acide kojique

Métabolite fongique

Inhibe in vitro l'activité cathécolate de la tyrosinase

Utilisé dans les peelings associé à l'acide glycolique

Effet dépigmentant

DERMAMELAN

Masque

- **Acide kojique 3%**
- Acide Phytique
- **Arbutine**
- Acide Ascorbique
- **Rétinyl** Palmitate
- Titanium dioxide
- methoxycinnamate

Crème

- **Acide kojique 2%**
- Acide Phytique
- **Acide Ascorbique**
- **Rétinyl** Palmitate
- Dioxyde de Titane
- methoxycinnamate

Acide octadecenedioique

- ⇒ Produit par des levures mutantes. Impossible de le produire de façon totalement chimique.
- ⇒ Inhibe la synthèse de tyrosinase et bloque ainsi la production de nouvelles mélanines.

Acide Phytique

- L'acide phytique est naturellement présent dans les graines de nombreuses céréales et légumineuses, en général sous la forme de sel de calcium ou de magnésium.
- légèrement dépigmentant
- Anti oxydant

ACIDE TRANEXAMIQUE

Résultats préliminaires chez des patients asiatiques

Inhibiteur de plasmine : serait efficace dans mélasma

Dermatol Surg. 2006 ;32:626-31

Licorice Acide

- **Gatuline® Whitening International Nomenclature Cosmetic Ingredients (INCI) :**
- La Gatuline® Whitening est un complexe standardisé, constitué d'une fraction obtenue par fermentation d'*Aspergillus Orizae* et d'un extrait de *Glycyrrhiza glabra*
 - o Inhibition de la tyrosinase in vitro et in vivo sur culture de mélanocytes humains.
 - o Disparition des taches de sénescence in vivo sur des humains de phénotype blanc.
 - o Diminution de la coloration de la peau in vivo sur des humains de phénotype asiatique.

Licorice Acide

- La concentration inhibitrice 50 de la Gatuline® Whitening est seulement de 0,04% (efficacité = 6% d'hydroquinone).

Gatuline® Whitening est un actif de choix pour la formulation de crèmes, de laits et de sérums.

VITAMINE C

- Stimule prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène
- Action sur la prolifération des kératinocytes in vitro.
- Action antiradicalaire puissante
- Action directe et indirecte en synergie avec la vitamine E.
- Inhiberait formation mélanine et réduit sa fraction oxydée
 - ne pénètre pas facilement la peau
- Peu d'effets secondaires

LUMIWHITE

- Utilisé en association
- + Vitamine C optimisée, à très forte concentration

RUCINOL

- 4-n-butylrésorcinol. Cette molécule inhibe deux enzymes intervenant dans la mélanogénèse, la tyrosinase et la *tyrosinase-relate protein-1* (TRP-1).

Khemis A et al. Br J Dermatol. 2007 ;156

Kim DS, et al. Biol Pharm Bull. 2005 ;28

PEELINGS

- Préparation de 2-4sem.
 - Photoprotection+++
 - Eviter phototype IV et V .
 - Ac glycolique 50%
 - Ac trichloracétique 15% à 70%
 - Krulig peel
 - Système Amelan
- Effets II : dyschromies , cicatrices .

PEELING CHIMIQUES

▣Peeling à l'acide glycolique :

- Seul à 50%.
- Associé à l'ac. Kojique 10%.
- Fréq. : 1x / 4 sem.

▣Peeling à l'ac. trichloracétique :

- 15% ≡ superficiel.
- 30-35% ≡ moyen profond à éviter

▣Krulig Peel, Obaji...

!! Effets secondaires : Hyperpigmentation post-inflam.,
Cicatrice hypertrophique voire chéloïdienne.

ACIDE PYRUVIQUE PEEL 50%

This innovative formulation of **50% pyruvic acid peel** has been shown to be safe and effective to treat photodamage, melasma, and superficial scarring

Dermatol Surg. 2006 ;32:526-31

LASERS

Light Amplification Stimulated Emission Radiation

- Laser à colorant pulsé (504 nm) : mélanine épidermique (TCL, lentigos solaires ...).
- Laser rubis *Q-switched* : (694 nm) : lésions pigmentées bénignes.
- Lasers émettant autour de 532 nm + + + :
 - Laser *Q-switched* néodyme – YAG.
 - Laser à diode, Laser krypton : 521–530 nm.
- Lasers Fraxel !

CONSEILS PRATIQUES

quel que soit le traitement

- Mauvaise application de produit (trop ou pas assez)
- Arrêt brutal du traitement
- Photoprotection absente ou insuffisante
- Frottement par des gants en crin



Risque de récurrence

MESURES GENERALES

- Education des patientes +++.
- Traitement long , résultats progressifs.
- Photoprotection stricte +++.
- Eviter cosmétiques de mauvaise qualité.
- Arrêt pilule.
- Observance , surveillance .
- Informer des risques d'effets secondaires.

PREVENTION :

Eviction des facteurs favorisants

- ↪ Expositions solaires
- ↪ Vieillissement cutané
- ↪ Bouleversements hormonaux
- ↪ Certains médicaments
- ↪ Parfums
- ↪ Certaines inflammations de la peau