Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Avancées dans la prise en charge des troubles pigmentaires

RÉDACTION : B. CRIBIER
Hôpitaux Universitaires, STRASBOURG.

Les laboratoires La Roche Posay ont organisé un symposium satellite dans le cadre des dernières JDP autour du Pr Thierry Passeron, du Dr Christelle Comte, de Mme Peggy Sextius et de M. Frédéric Flament.

Troubles de la pigmentation (prévalence, impact sur la qualité de vie et la stigmatisation)

D'après la communication de T. Passeron, CHU, NICE.

Il s'agit de la première étude internationale sur les troubles pigmentaires réalisée chez 48 000 personnes dans 34 pays, échantillon représentatif de la population générale. Des questions et des exemples cliniques sur photographies ont été utilisés pour faire le diagnostic de lentigos (L), hyperpigmentation axillaire (HA), hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI), hyperpigmentation péri-orbitaire (HPO), mélasma (M) et vitiligo (V).

Dans cette population, 50 % des répondeurs pensent souffrir d'un de ces troubles, avec une prévalence respective de 27 %, 18 %, 15 %, 15 %, 11 % et 8 %. On voit bien que le problème le plus fréquent est celui des lentigos solaires mais on note aussi la prévalence importante du vitiligo.

Il y a une plus grande prévalence chez les femmes (59 %), une prédominance dans la tranche 18 à 30 ans pour les HPI, le V et les HPO. Pour les lentigos, la tranche des plus de 50 ans est la plus représentée. De façon logique, les phototypes 1, 2, 3 sont ceux les plus atteints par les L et le M.

Quand on regarde la répartition géographique, les chiffres sont difficiles à interpréter car les populations sont très hétérogènes au sein d'un même pays, ce qui correspond à l'histoire des migrations humaines.

Les prévalences sont moins élevées quand le diagnostic est posé par un dermatologue, avec des taux compris entre 33 et 49 %. Globalement, le score de qualité de vie (DLQI moyen) est de 7,2, ce qui est élevé. Les L perturbent le moins la qualité de vie et le V la perturbe le plus (DLQI moyen de 10,8). L'échelle de stigmatisation varie de la même façon : le V a le score maximal et les L ont le score le plus faible.

Pour la photoprotection, l'usage est de 68 % dans la population générale et de 79 % (76 à 82 %) pour l'ensemble des troubles pigmentaires. Les raisons pour ne pas se protéger (21 % des personnes) sont l'absence de connaissances sur le sujet (73 %), la méconnaissance de l'impact du soleil sur les troubles pigmentaires (45 %) et sur la peau, quelle que soit la période de l'année (43 %).

Au total, cette étude sur un très grand nombre de personnes montre une prévalence très forte des troubles pigmentaires, avec un impact sur la qualité de vie élevé puisque 28 % des personnes ont un DLQI > 10. Logiquement, la stigmatisation sociale est importante, les trois maladies ayant l'impact le plus élevé étant le vitiligo, l'hyperpigmentation post-inflammatoire et le mélasma. Il y a un déficit d'information ou de connaissances sur les effets du soleil et la photoprotection.

Impact des UVA et de la lumière visible sur la peau dans les troubles pigmentaires

D'après la communication de C. Comte, LEVALLOIS-PERRET.

Les termes SPF (*sun protection factor*) et IP (indice de protection) sont synonymes. Ils correspondent à l'érythème induit par l'exposition : on évalue donc la protection contre les UVB. Le SPF correspond au rapport entre la dose érythémateuse minimale (DEM) peau protégée et DEM peau non protégée, mesuré chez des volontaires. On fait aussi des études *in vitro*. Dans les deux cas, la dose appliquée est de 2 mg/cm². Les UVA1 sont des UVA purs utilisés en dermatologie dans le lichen plan ou dans la sclérodermie systémique. Ces UVA sont responsables du photo-vieillissement, notamment en stimulant la mélanogenèse.

Le spectre solaire comprend 7 % d'UV, 39 % de lumière visible et 54 % d'infra-

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

rouges. L'exposition solaire augmente nettement la production de radicaux libres. Un écran solaire permet de diminuer la production de radicaux libres, directement en arrêtant une portion des UV, mais également de manière indirecte, lorsqu'il intègre des antioxydants.

Les UVA1, comme la lumière visible, induisent une pigmentation plus foncée et plus durable que celle induite par les UVA. Les UVA induisent une pigmentation immédiate qui va s'estomper, alors que la lumière visible induit un érythème immédiat, puis une pigmentation foncée qui persiste. La lumière bleue donne, en cas de phototype supérieur à 3, une pigmentation dose dépendante, ce qui n'est pas le cas de la lumière rouge ; après 3 mois, elle est plus foncée que celle induite par les UVB. Il y a donc un effet synergique des UVA1 et de la lumière bleue.

L'indice de photoprotection utilisé pour les UVA, PPD-UVA ou FP-UVA, est mesuré par la pigmentation induite *in vivo* chez des volontaires. L'indice est le rapport entre la dose qui donne une pigmentation persistante avec protection et celle de la peau non protégée ; on évalue 24 heures après l'irradiation. Pour la protection contre la lumière visible, on a les filtres inorganiques (oxyde de fer), les filtres organiques et les antioxydants. On peut déterminer ainsi un UPF-VL (UPF-BL) avec évaluation de la pigmentation clinique et par chromamétrie.

Concernant le visible – lumière bleue, une proposition d'harmonisation des tests est faite. Il existe une nouvelle méthode d'évaluation *in vitro* [1] et pour ce qui est des méthodes de tests *in vivo*, la composition du spectre utilisé et les doses ont été établies [2].

Au total, il ne faut pas confondre la photoprotection destinée à la prévention des cancers et celle destinée à éviter la pigmentation : l'indice classique SPF n'est pas le plus pertinent. On utilise donc des index de protections contre les UVA et la lumière bleue.

Mélasyl® , dernière innovation brevetée avec un nouveau mode d'action

D'après la communication de P. Sextius, L'Oréal Recherche.

Mélasyl® est un nouvel agent éclaircissant, développé et breveté par L'Oréal pour le traitement des désordres pigmentaires. La découverte du 2-mercaptonicotinoyl glycine (2-MNG) – Nom INCI de melasyl – résulte d'un criblage à haut débit d'une grande chimiothèque de molécules, dont l'efficacité a été optimisée grâce à la conception virtuelle de nouvelles molécules. 2-MNG n'impacte pas la viabilité des mélanocytes. En revanche, elle inhibe de façon significative la production de mélanine dans des modèles *in vitro*. Le 2-MNG n'inhibe pas la tyrosinase contrairement à la plupart des dermocosmétiques sur le marché. Elle se lie aux précurseurs de la mélanine et les inactive, c'est un mode d'action unique.

Chez l'homme, la pigmentation cutanée suite à des expositions aux UV résulte de deux mécanismes successifs : d'abord un assombrissement rapide due à une oxydation photochimique des mélanines et précurseurs de mélanine pré-existants, puis un bronzage retardé avec une nouvelle production de mélanine. Une étude *in vivo* a été réalisée avec la 2-MNG *vs* véhicule, montrant à 0,5 et 1 %, une prévention de l'assombrissement rapide et du bronzage retardé supérieure à celle du véhicule et à celle du 4-N-Butyl Resorcinol (inhibiteur de tyrosinase). Les résultats à J4 après exposition peuvent être visualisés dans la ***figure 1*** pour des phototypes III, IV et V. Les tests ont été effectués avec la 2-MNG à la concentration de 0,5 %.

Pour résumer, le Mélasyl® est une nouvelle molécule dont la tolérance est bonne et dont l'efficacité a été montrée *in vitro* et *in vivo* : elle prévient l'accumulation de la mélanine en ciblant les précurseurs de celle-ci et prévient donc l'assombrissement de la peau après exposition aux UV.

Étude comparative de 14 agents anti-pigment et dépigmentants

D'après la communication de F. Flament, L'Oréal Recherche et Innovation.

Cette présentation concerne une méta-analyse sur les résultats de produits utilisés pour leur action sur la pigmentation induite par les UV. Le protocole est standardisé : sujets à peau saine et de phototype III ; évaluation à 40 jours afin d'avoir une prédiction au-delà de 3 mois en vie réelle ; comparaison à un témoin positif, la vitamine C à 7 %.

On évalue en deux phases l'effet anti-pigmentant et l'effet dépigmentant. Semaine 1 : on applique le produit 2x/j sans exposition aux UV. Semaine 2 : on applique le produit 1,5 heure avant exposition, juste après et plus de 4 heures après. Semaine 3 : on applique le produit 2x/j et il n'y a plus d'irradiation UV. Semaines 4 à 6, on applique le produit 1x/j sans exposition aux UV. Chaque produit est testé contre son véhicule et on fait des mesures colorimétriques calibrées et standardisées.

Cette méta-analyse en réseau a permis de tester les résultats des produits suivants, évalués à Shanghai ou à Paris : glutathion à 2 %, acide kojique

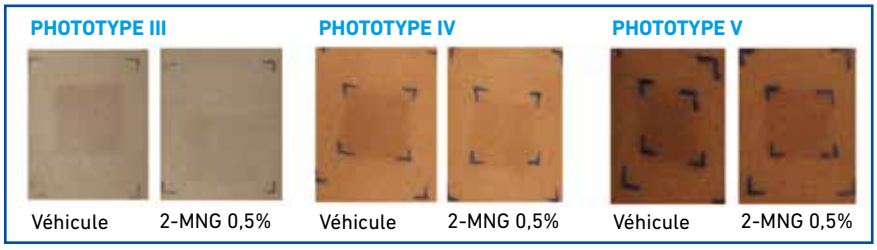

Fig 1 : Irradiation après application de 2-MNG 0,5 % ou son véhicule : résultats après 4 jours (phototypes III, IV et V).

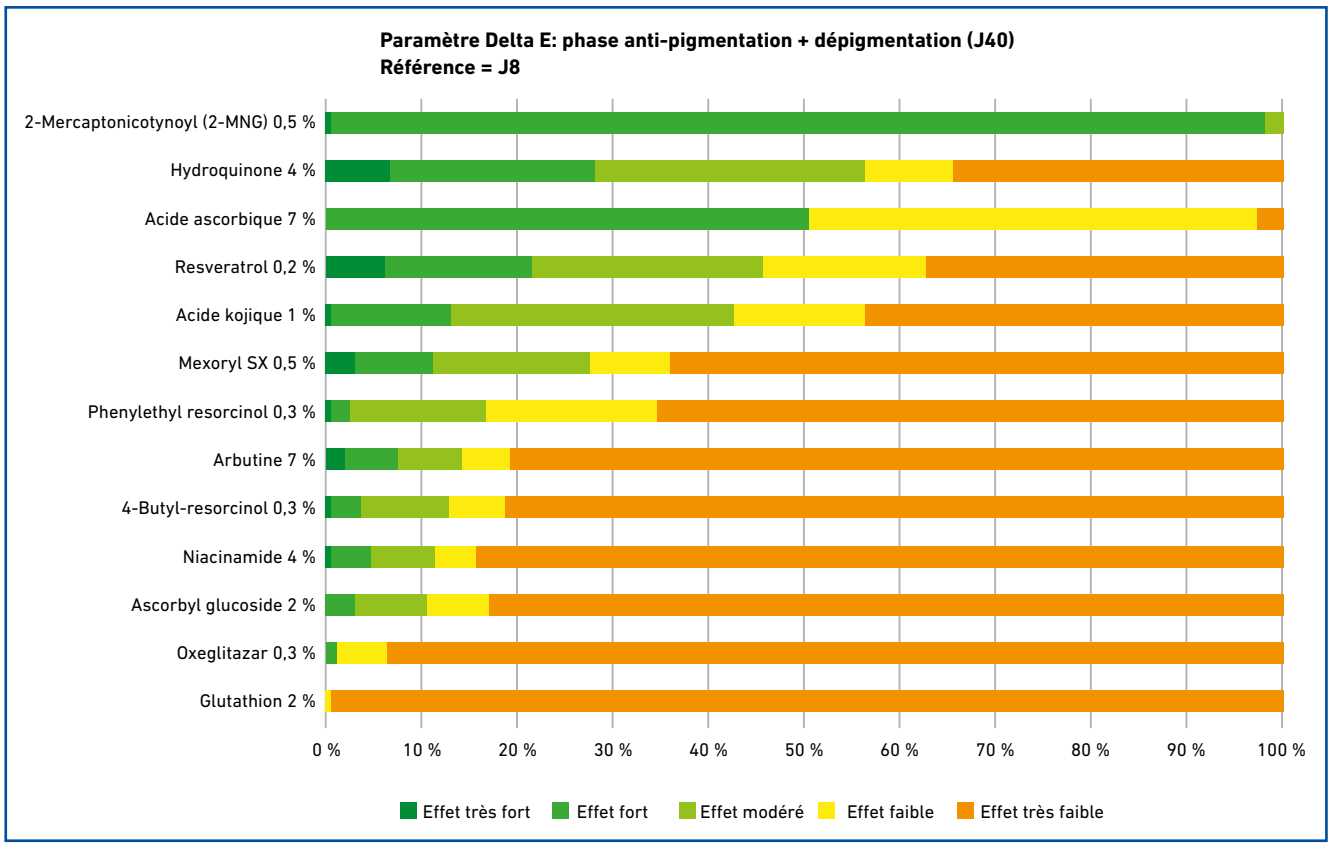

Fig 2 : Classement de l'effet antipigment + dépigmentant de la 2-MNG comparée à 13 molécules (paramètre delta à J40 en comparaison de J8).

1 %, acide tranexamique 1 %, ascorbyl glucoside 2 %, niacinamide 4 %, hydroquinone 4 %, oxéglitazar 0,3 %, arbutine 7 %, 4-butyl-résorcinol 0,3 %, phényléthyl résorcinol 0,3 %, Mexoryl® SX 0,5 %, resvératrol 0,2 %, acide ascorbique 7 %, 2-MNG 0,5 %, aux mécanismes d'action variés.

Pendant la première phase d'effet anti-pigmentation, les meilleurs résultats sont obtenus avec la 2-MNG, suivis de l'hydroquinone, puis de l'acide ascorbique à 7 %, puis du resvératrol, puis de l'acide kojique, puis du Mexoryl SX®, etc. L'agent le moins actif est glutathion à 2 %. L'évaluation s'est faite en cinq classes d'effet, de très fort à très faible.

La deuxième partie des résultats concerne les phases anti-pigmentation + dépigmentation, en référence à la mesure obtenue à J8 (***fig. 2***). On a en tête de liste la 2-MNG, l'hydroquinone, puis l'acide ascorbique, le resvératrol, l'acide kojique ou le Mexoryl SX®, etc. (***fig. 2***).

La probabilité d'efficacité du 2-MNG est plus élevée que trois antioxydants, l'acide ascorbique, le resvératrol et l'ascorbil glucoside. Pour les inhibiteurs de tyrosinase, la probabilité d'efficacité de la 2-MNG est nettement supérieure à l'acide kojique, à l'hydroquinone et au 4-butyl résorcinol.

Cette méta-analyse en réseau bayésien avec protocole standardisé a permis de comparer la 2-MNG à 13 molécules de référence. La 2-MNG a l'efficacité la plus importante pendant les deux phases analysées. Il s'agit de protocoles chez des volontaires sains ; on attend maintenant des études cliniques sur les lentigos, le mélasma, l'hyperpigmentation post-inflammatoire, etc. dans différents phototypes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duteil L, Cadars B, Queille-Roussel C *et al.* A new in vitro method to predict in vivo photoprotection of skin hyperpigmentation induced by visible light. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:922-926.
2. Lim HW, Kohli I, Granger C *et al.* Photoprotection of the skin from visible light-induced pigmentation: current testing methods and proposed harmonization. *J Invest Dermatol*, 2021;141:2569-2576.