

La cible vasculaire dans le mélasma

RÉSUMÉ : Le mélasma est un désordre pigmentaire acquis du visage d'évolution chronique. Les données physiopathologiques récentes ont montré que le mélasma était loin d'être une pathologie limitée à une seule dysfonction mélanocytaire. Ainsi, le rôle du compartiment dermique – et notamment des fibroblastes – a été souligné.

L'augmentation de la vascularisation au sein des lésions de mélasma est connue depuis plusieurs années, mais l'impact de la vascularisation sur la pigmentation cutanée vient seulement d'être démontré. Ainsi, les vaisseaux dermiques produisent de l'endothéline 1 qui va se fixer sur les récepteurs B de l'endothéline (EDNRB) à la surface des mélanocytes pour stimuler la mélanogenèse. Cette vascularisation joue probablement un rôle important dans la physiopathologie du mélasma et de ses récives.

Cet impact de la vascularisation explique les effets positifs sur le mélasma des traitements par lasers vasculaires mais aussi de l'acide tranexamique. La mise en évidence de la voie impliquée devrait permettre le développement de traitements ciblés (contre l'EDNRB) capables de limiter l'action de cette vascularisation sous-cutanée et de potentialiser les effets des dépigmentants actuels.



→ T. PASSERON

Service de Dermatologie,
Inserm U1065, équipe 12, C3M,
CHU, NICE.

La pigmentation est un processus biologique complexe. À ce jour, on dénombre 378 loci impliqués dans la pigmentation chez la souris lorsqu'ils sont mutés (<http://www.espcr.org/micemut>). Cependant, le gène impliqué n'est encore identifié que dans la moitié des cas environ. Ces gènes contrôlent les mécanismes complexes à l'origine de la diversité de couleurs de la peau, des phanères et des yeux, et sont le reflet de l'adaptation de l'Homme aux variations de climat auxquelles il a dû faire face au cours de son évolution [1-4].

En 1963, Fitzpatrick et Breathnach formulaient le concept d'unité épidermique de mélanisation dans laquelle mélanocytes et kératinocytes travaillaient de concert afin de produire la pigmentation cutanée. Plus de 40 ans après, Jim Nordlund étendait ce concept à une triade associant mélanocytes, kératinocytes et cellules de Langerhans [5]. En 2008, le rôle des fibroblastes dans la pigmentation cutanée était pour la première

fois rapporté avec une protéine appelée Dkk1, sécrétée par les fibroblastes des paumes et des plantes et responsable en grande partie dans ces zones de l'épaisseur plus importante de la couche cornée et de la pigmentation moins prononcée [6, 7]. Depuis, d'autres protéines sécrétées par les fibroblastes ont été rapportées pour moduler la pigmentation cutanée [8]. L'ensemble de ces données souligne que la pigmentation cutanée est un mécanisme très finement régulé dans lequel les mélanocytes sont stimulés de façon constante par les cellules voisines.

Le mélasma, données épidémiologiques et cliniques récentes

Le mélasma est un désordre pigmentaire acquis du visage qui se manifeste par une hyperpigmentation brun clair à brun foncé, de contour irrégulier et de disposition globalement symétrique. Sa fréquence est importante,

allant jusqu'à toucher plus de 30 % des femmes en âge de procréer dans certains pays. L'évolution du mélasma est chronique et s'étale sur 10 à 20 ans. Les femmes sont les plus atteintes, mais le mélasma touche également les hommes. Une large étude épidémiologique réalisée chez 324 femmes avec mélasma dans 9 pays répartis sur l'ensemble des continents a montré que la moitié d'entre elles avaient des antécédents familiaux de mélasma [9]. L'âge de début se situe préférentiellement dans les 3^e et 4^e décades, mais le mélasma survient plus tôt chez les personnes de phototype clair tandis qu'il est plus tardif chez les personnes de phototype foncé. Ainsi, jusqu'à 10 % des mélasmas surviennent en période post-ménopausique (notamment chez les personnes à peau noire) et seulement 20 % surviennent pendant ou autour de la grossesse. Enfin, cette étude montre également clairement que la contraception hormonale, même si elle peut parfois jouer un rôle déclenchant ou aggravant, impacte finalement très peu l'évolution du mélasma et qu'il n'est pas nécessaire de l'arrêter dans la grande majorité des cas. Cela est encore plus vrai en cas d'antécédent familial de mélasma.

Parmi les autres facteurs aggravants, le rôle des frottements et des ultraviolets (UV) est désormais bien connu et ces derniers doivent être évités. Cependant, malgré l'utilisation régulière et en quantité suffisante d'écrans solaires offrant une bonne protection contre les UVB et les UVA, les récurrences et aggravations estivales restent quasi constantes. Nous avons récemment montré que les longueurs d'onde courtes de la lumière visible (bleu-violet) étaient capables d'induire une hyperpigmentation prolongée chez les personnes de phototype III et plus [10]. Ces données nous ont conduits à explorer le rôle de la lumière visible dans les récurrences de mélasma.

Une étude prospective randomisée a ainsi comparé l'efficacité d'une crème

offrant une forte protection anti-UVB et UVA *versus* un autre écran offrant exactement la même protection contre les UVB et les UVA mais protégeant en plus des longueurs d'onde courtes de la lumière visible. Après 6 mois de période estivale, l'écran protégeant non seulement des UVB et UVA mais aussi de la lumière visible a permis de diminuer significativement les récurrences de mélasma par rapport à l'écran protégeant seulement des UV [11]. Il est important ici de noter que le mécanisme d'action de la lumière visible sur la pigmentation ne passe pas par un stress oxydatif et que l'utilisation d'antioxydants dans l'écran solaire ou par voie systémique n'offre malheureusement aucune protection dans le mélasma [12].

Vascularisation et mélasma

La physiopathologie du mélasma est complexe et bien loin de se limiter à un problème uniquement mélanocytaire. Une étude transcriptomique a comparé les transcrits dans la peau lésionnelle de mélasma par rapport à la peau saine péri-lésionnelle. Un total de 279 gènes étaient stimulés en zone lésionnelle et 152 inhibés [13]. L'étude retrouvait bien entendu une augmentation d'expression des gènes impliqués dans la mélanogenèse tels que *TYR*, *MITF*, *SILV* ou *TYRP1*, mais de très nombreux autres gènes non spécifiquement mélanocytaires avaient également une expression significativement modulée. Parmi eux, des gènes de la voie de Wnt, dont certains sécrétés par les kératinocytes ou les fibroblastes, soulignant ainsi le rôle de ces cellules dans la pathogénie du mélasma [14, 15].

Parallèlement à ces données, des études histologiques simples mais très convaincantes avaient montré, dès 2007, une augmentation significative de la vascularisation au sein des lésions de mélasma chez des patients asiatiques, et ce avant toute application de dermocorticoïdes ou d'autre traitement [16]. Nous avons

ensuite confirmé ces résultats dans la population européenne par une double analyse histologique et par microscopie confocale *in vivo* [17].

Le rôle exact de cette augmentation de vascularisation dans le mélasma restait cependant inconnu. De façon intéressante, deux approches différentes – mais ciblant toutes deux cette vascularisation – ont suggéré un rôle actif de cette vascularisation dans la pathogénie du mélasma. Une première étude prospective randomisée en héli-visage a tout d'abord montré que le laser à colorant pulsé (LCP), associé au trio de Kligman stabilisé, était supérieur en termes d'efficacité et de diminution des récurrences au trio de Kligman stabilisé seul [18]. L'intérêt du LCP n'était cependant plus observé chez les personnes de phototype IV et supérieur en raison des hyperpigmentations post-inflammatoires que le laser induit chez ces phototypes. Cela limite l'intérêt du LCP dans le mélasma en pratique clinique aux patients ayant des phototypes III ou inférieur.

Ces résultats ont été confirmés dans une étude coréenne rapportée au dernier Congrès international de pigmentation (*International Pigment Cell Conference*, IPCC). Ils expliquent aussi probablement pourquoi les lampes pulsées, habituellement moins efficaces que les lasers déclenchés, donnent parfois des résultats intéressants dans le mélasma alors que les lasers déclenchés sont contre-indiqués en raison des récurrences constantes et des aggravations fréquentes.

La seconde approche a utilisé de l'acide tranexamique, qui est un antifibrinolytique utilisé notamment pour prévenir et traiter certains épisodes hémorragiques. Donnée par voie systémique et topique pendant 8 semaines, l'acide tranexamique a permis de réduire significativement la pigmentation et la vascularisation des lésions de mélasma [19]. Une large étude rétrospective, ayant porté sur 561 patients avec mélasma

traités par acide tranexamique *per os* pendant 4 mois, confirme l'efficacité de cette approche [20]. Une amélioration était notée chez 90 % des patients, avec un éclaircissement moyen de 60 %. La réponse était généralement observée dès le 2^e mois de traitement. La tolérance était bonne dans l'ensemble, avec cependant un phénomène thromboembolique chez une personne ayant un trouble de la coagulation jusqu'alors méconnu.

Impact de la vascularisation sur la pigmentation cutanée

Les approches thérapeutiques par laser vasculaire ou acide tranexamique soulignent l'intérêt de cibler la composante vasculaire du mélasma, mais le rôle exact des cellules endothéliales sur la pigmentation n'était jusqu'à présent pas appréhendé. Il était cependant connu depuis de nombreuses années que les mélanocytes ont à leur surface des récepteurs à plusieurs facteurs sécrétés par les cellules endothéliales, tels que le *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), l'endothéline 1 (ET-1), l'oxyde nitrique (NO) et des leucotriènes [21, 22].

Dès 2009, nous nous interrogeons sur le rôle possible des cellules endothéliales dans la pigmentation cutanée [23]. En effet, en plus du mélasma (**fig. 1**), une augmentation de la vascularisation est observée cliniquement dans plusieurs autres pathologies pigmentaires comme la *linea fusca* (**fig. 2**) ou la poikiloder-



FIG. 1 : Mélasma du front. Noter la composante vasculaire visible cliniquement chez ce patient.

POINTS FORTS

- ➞ Le mélasma est une dermatose pigmentaire chronique évoluant sur 10 à 20 ans et survenant seulement dans 20 % des cas pendant ou autour des grossesses.
- ➞ Les UVB, mais aussi les UVA longs et les longueurs d'onde courtes de la lumière visible sont les principaux facteurs aggravants.
- ➞ La physiopathologie du mélasma est complexe et bien loin de se limiter à un problème uniquement mélanocytaire, et fait également intervenir les kératinocytes et les fibroblastes.
- ➞ Il existe une augmentation de la vascularisation au sein des lésions de mélasma. Les cellules endothéliales produisent de l'endothéline 1 qui va se fixer sur les récepteurs B de l'endothéline (EDNRB) à la surface des mélanocytes pour stimuler la mélanogenèse.
- ➞ La prise en charge du mélasma, pour être efficace, doit prendre en compte l'ensemble des facteurs aggravants et cibler la composante dermique, et notamment vasculaire, du mélasma.



FIG. 2 : *Linea fusca*. La teinte classiquement "fauve" est due à l'association de pigmentation et de vascularisation.

mie de Civatte. Une entité rapportée récemment et appelée "télangiectasies bilatérales acquises avec macules hyperpigmentées" montre clairement une association des lésions vasculaires en regard de l'hyperpigmentation cutanée (**fig. 3 et 4**) [24].

Nous avons donc étudié le rôle de la microvascularisation cutanée dans la pigmentation [25]. Dans un premier temps, nous avons analysé 100 lésions vasculaires bénignes en utilisant un dermoscope digital à très fort gros-



FIG. 3 : Télangiectasies bilatérales acquises avec macules hyperpigmentées



FIG. 4 : Aspect en dermoscopie (grossissement $\times 200$) de télangiectasies bilatérales acquises avec macules hyperpigmentées. Noter l'hyperpigmentation située en regard des télangiectasies.



FIG. 5 : Angiome rubis en dermoscopie (grossissement $\times 200$). Noter l'hyperpigmentation localisée en regard de la prolifération vasculaire.

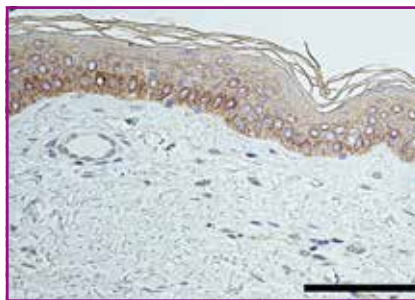


FIG. 6 : Coupe histologique de télangiectasies bilatérales acquises avec macules hyperpigmentées. Marquage à l'endothéline 1. Noter l'augmentation de l'expression d'endothéline 1 dans les couches basales de l'épiderme en regard du vaisseau. Barre = 50 μ m.

sisement ($\times 200$), une microscopie confocale *in vivo* et des analyses histologiques. Nous avons ainsi montré que les lésions vasculaires bénignes comme des angiomes rubis, des télangiectasies, des botriomycomes... présentaient une augmentation significative de la pigmentation en regard des microvaisseaux cutanés (**fig. 5**). L'examen histologique a confirmé qu'il s'agissait bien de mélanine et non de dépôts ferriques.

Nous avons ensuite cultivé des mélanocytes avec des cellules endothéliales de la microvascularisation cutanée et nous avons montré que ces dernières étaient capables de stimuler la mélanogenèse. Puis, nous avons analysé les voies impliquées dans ce phénomène et nous avons montré que cela passait par la sécrétion d'endothéline 1 par les cellules endothéliales et que cette endothéline se fixait sur un récepteur spécifique à la surface des mélanocytes appelé EDNRB (*Endothelin receptor type B*). Nous avons confirmé sur les biopsies de lésions vasculaires cette production d'endothéline 1 en regard de la pigmentation (**fig. 6**). Enfin, nous avons montré que les cellules endothéliales étaient capables de stimuler la pigmentation dans des épidermes reconstruits et que l'utilisation d'inhibiteurs de l'EDNRB permettait de bloquer cette hyperpigmentation (**fig. 7**).

Ainsi, la microvascularisation cutanée est capable de stimuler la pigmentation,

mais ce processus peut être efficacement bloqué en agissant contre l'EDNRB.

Répercussions dans la prise en charge pratique du mélasma et perspectives

1. Mesures générales

- Éviter les frottements.
- Discuter le changement de contraception uniquement si le mélasma a débuté dans l'année suivant l'introduction ou un changement de contraception.
- Utiliser tous les jours de l'année, au moins 2 fois par jour, en quantité suffisante (au moins une cuillère à café de crème pour un visage) un écran solaire protégeant de façon équilibrée des UVB, des UVA mais aussi des longueurs d'onde courtes de la lumière visible.

2. Traitement d'attaque

- Trio de Kligman 1 fois par jour le soir pendant 4 mois si besoin. À débiter à l'automne.

3. Traitement d'entretien

- Dépigmentant cosmétique tous les autres jours de l'année.

4. En cas d'échec

- Pas de laser déclenché dans le mélasma !
- S'assurer qu'il s'agit bien d'un mélasma et éliminer notamment une hypermélanocytose dermique (naevus de Hori) acquise qui nécessite une approche par laser.
- *Peeling* dépigmentant (attention au risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire chez les phototypes élevés !).
- Discuter l'association de trio de Kligman (4 mois) avec un laser à colorant pulsé

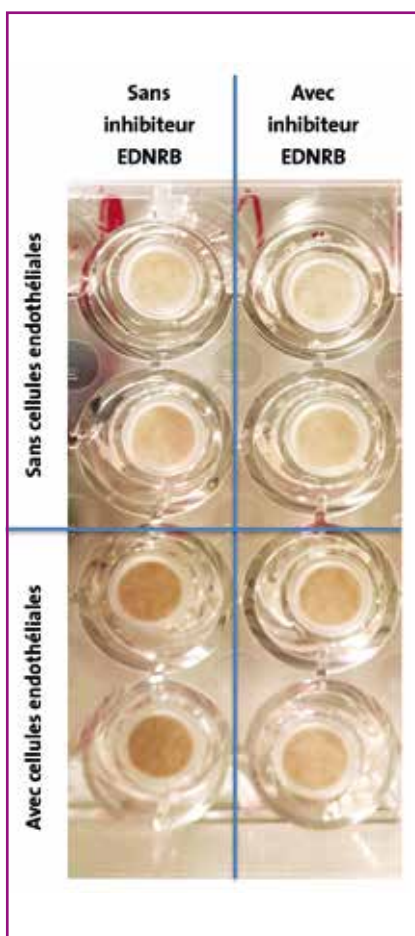


FIG. 7 : Épidermes reconstruits en culture avec ou sans cellules endothéliales de la microvascularisation cutanée et avec ou sans inhibiteur de l'EDNRB. Noter la forte induction de stimulation en coculture et l'efficacité de l'inhibiteur de l'EDNRB pour bloquer ce processus d'hyperpigmentation.

(3 séances à 3 semaines d'intervalle) à débiter après 1 mois de trio (attention au risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire chez les phototypes élevés!).

● L'acide tranexamique apparaît intéressant, mais il est hors AMM et présente un risque, certes faible mais rapporté, de thrombose, notamment chez des sujets à risque.

5. Perspectives

Compte tenu de l'implication des fibroblastes, et notamment de la voie de Wnt dans le mélasma, des inhibiteurs topiques de cette voie semblent prometteurs.

Enfin, le développement d'inhibiteurs topiques de l'EDNRB apparaît comme une approche très séduisante en association avec les agents dépigmentants actuels. Ils devraient donc être proposés dans un avenir relativement proche.

Bibliographie

1. NORTON HL, KITTLES RA, PARRA E *et al.* Genetic evidence for the convergent evolution of light skin in Europeans and East Asians. *Mol Biol Evol*, 2007;24:710-722.
2. LAO O, DE GRUIJTER JM, VAN DUIN K *et al.* Signatures of positive selection in genes associated with human skin pigmentation as revealed from analyses of single nucleotide polymorphisms. *Ann Hum Genet*, 2007;71(Pt 3):354-369.
3. STURM RA, DUFFY DL, ZHAO ZZ *et al.* A single SNP in an evolutionary conserved region within intron 86 of the HERC2 gene determines human blue-brown eye color. *Am J Hum Genet*, 2008;82:424-431.
4. KAYSER M, LIU F, JANSSENS AC *et al.* Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. *Am J Hum Genet*, 2008;82:411-423.
5. NORDLUND JJ. The melanocyte and the epidermal melanin unit: an expanded concept. *Dermatol Clin*, 2007;25:271-281, vii.
6. YAMAGUCHI Y, PASSERON T, HOASHI T *et al.* Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes. *Faseb J*, 2008;22:1009-1020.
7. YAMAGUCHI Y, PASSERON T, WATABE H *et al.* The effects of dickkopf 1 on gene expression and Wnt signaling by melanocytes: mechanisms underlying its suppression of melanocyte function and proliferation. *J Invest Dermatol*, 2007;127:1217-1225.
8. CHOI W, WOLBER R, GERWAT W *et al.* The fibroblast-derived paracrine factor neuregulin-1 has a novel role in regulating the constitutive color and melanocyte function in human skin. *J Cell Sci*, 2010;123(Pt 18):3102-3111.
9. ORTONNE JP, ARELLANO I, BERNEBURG M *et al.* A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:1254-1262.
10. DUTEIL L, CARDOT-LECCIA N, QUEILLE-ROUSSEL C *et al.* Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014;27:822-826.
11. BOUKARI F, JOURDAN E, FONTAS E *et al.* Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72: 189-90.e1.
12. AHMED AM, LOPEZ I, PERESE F *et al.* A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol*, 2013;149:981-983.
13. KANG HY, SUZUKI I, LEE DJ *et al.* Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*, 2011;131:1692-1700.
14. KIM JY, LEE TR, LEE AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol*, 2013;133:191-200.
15. BYUN JW, PARK IS, CHOI GS *et al.* Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:601-609.
16. KIM EH, KIM YC, LEE ES *et al.* The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*, 2007;46:111-116.
17. KANG HY, BAHADORAN P, SUZUKI I *et al.* In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol*, 2010;19:e228-233.
18. PASSERON T, FONTAS E, KANG HY *et al.* Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol*, 2011;147:1106-1108.
19. NA JI, CHOI SY, YANG SH *et al.* Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1035-1039.
20. LEE HC, THNG TG, GOH CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:385-392.
21. KIM EJ, PARK HY, YAAR M *et al.* Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp Dermatol*, 2005;14:625-633.
22. YAMAGUCHI Y, HEARING VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors*, 2009;35:193-199.
23. PLONKA PM, PASSERON T, BRENNER M *et al.* What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol*, 2009;18:799-819.
24. PARK JH, LEE DJ, LEE YJ *et al.* Acquired Bilateral Telangiectatic Macules: A Distinct Clinical Entity. *JAMA Dermatol*, 2014;150:974-977.
25. REGAZZETTI C, DE DONATIS GM, GHORBEL HH *et al.* Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation. *J Invest Dermatol*, 2015;135:3096-4104.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: bourses de recherche et/ou activité de conseil ou de formation pour les laboratoires Beiersdorf, Bioderma, L'Oréal, Galderma, ISIS Pharma, Pierre Fabre, SVR, Symrise.