

Revue de la littérature

Un traitement oral du mélasma : l'acide tranexamique

BALA HR, LEE S, WONG C *et al.* Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg*, 2018;44:814-825.

Le mélasma est un trouble acquis de la pigmentation, d'évolution chronique, caractérisé par des macules plus ou moins foncées sur le visage. Les hommes et les femmes, quel que soit leur groupe ethnique, peuvent être touchés. Son impact négatif sur la qualité de vie est bien documenté. Néanmoins, l'absence de traitement innovant efficace reste une source de frustration tant pour les patients que pour les cliniciens. L'hydroquinone constitue le traitement de référence depuis plusieurs décennies mais un traitement émergent, l'acide tranexamique oral (TXA), a démontré son efficacité et sa faible innocuité au cours des dernières années ; il pourrait devenir le "gold standard".

L'étiologie exacte du mélasma est encore inconnue. La physiopathologie est complexe, faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques. Les facteurs déclenchants et aggravants habituels sont la grossesse, les traitements hormonaux, les ultraviolets (UV) et, chez les patients à peau richement pigmentée, la lumière visible. La photoprotection est donc primordiale dans la prise en charge. Une augmentation du nombre de mastocytes et du facteur de croissance VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) a été trouvée dans la peau lésionnelle des patients atteints de mélasma. Il existe des dépôts de mélanine sur toute la hauteur de l'épiderme et une augmentation du nombre de mélanocytes épidermiques et de mélanophages dermiques dans la peau lésée. La présence d'une élastose solaire indique des dommages UV et l'augmentation des organites intracellulaires, tels que les mitochondries, au sein des mélanocytes lésionnels, suggère une plus grande activité cellulaire par rapport à la peau normale.

Le traitement du mélasma est difficile et cible la tyrosinase qui est l'enzyme clé impliquée dans la mélanogénèse. Divers traitements, y compris l'hydroquinone, visent à inhiber cette enzyme. Une étude a démontré une rémission du mélasma chez environ 40 % des patients avec une préparation contenant de l'hydroquinone seule. Cependant, les effets indésirables sont habituels avec principalement une dermite irritative, une dermatite de contact allergique, une hyperpigmentation post-inflammatoire, un blanchiment des ongles et une ochronose

exogène (aspect bleuâtre de la peau). D'autres topiques comme les rétinoïdes et les alpha- et bêta-hydroxyacides peuvent être proposés mais avec une efficacité souvent modeste et des risques d'irritation. Les traitements de 2^e ligne incluent les peelings chimiques et les lasers Q-switched à basse fluence (QS-Nd:YAG).

Au cours des 5 dernières années, de nombreux articles asiatiques ont démontré l'efficacité et l'innocuité du TXA oral. Malgré ces résultats chez les patients asiatiques, aucune étude n'a évalué ce traitement sur d'autres populations en particulier caucasiennes, méditerranéennes, moyen-orientales ou africaines. À ce jour, le TXA oral n'a pas été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement du mélasma.

■ Mécanisme d'action et pharmacocinétique

L'acide tranexamique a été développé il y a plus de 50 ans pour inhiber le saignement. Le TXA, qui est un dérivé synthétique de la lysine, se lie aux résidus de lysine du plasminogène et empêche sa conversion en plasmine. Son indication principale dans les années 1990 était l'hémostase au cours de procédures chirurgicales hémorragiques et le traitement des ménorragies. Outre ses effets hémostatiques, le TXA possède également des propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques. Sadako a été le premier, en 1979, à rapporter son action sur le mélasma alors qu'il l'évaluait pour l'urticaire (**fig. 1**).

Maeda *et al.* ont effectué plusieurs études *in vitro* sur des cultures de mélanocytes et de kératinocytes humains afin de préciser l'effet du TXA. Leurs résultats ont montré que le TXA inhibait l'activité de la tyrosinase en bloquant l'interaction des mélanocytes et des kératinocytes *via* l'inhibition du système plasminogène/plasmine. En outre, ils ont suggéré que l'inhibition de la liaison du plasminogène aux kératinocytes diminuait la production de substances pro-inflammatoires telles que l'acide arachidonique et les prostaglandines connues pour stimuler les mélanocytes.

L'acide tranexamique prévient aussi l'activité plasminogène UV-induite, diminue l'activité des mastocytes et inhibe le fac-

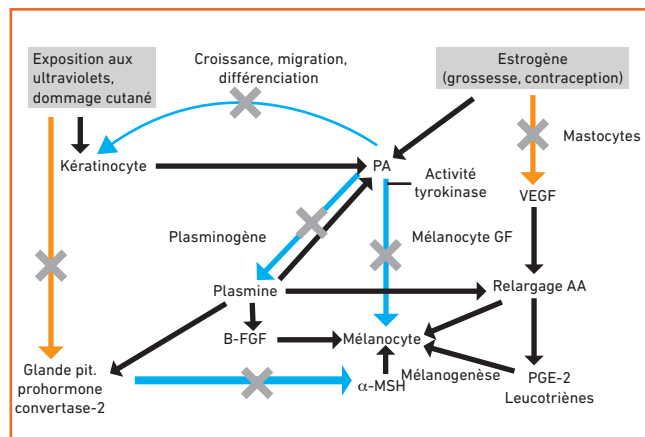


Fig. 1 : Mécanisme d'action.

teur de croissance des fibroblastes et, par conséquent, réduit le nombre de vaisseaux et de mastocytes dans le derme. En raison de similarités structurales entre TXA et tyrosinase, le TXA pourrait agir aussi comme antagoniste compétitif de l'enzyme majorant l'effet éclaircissant.

■ Posologies et effets indésirables

La principale crainte de l'utilisation du TXA est le risque de voir se développer des thromboses artérielles ou veineuses. Une étude randomisée datant de 1970 ne montrait pas de sur-risque dans le bras traité par 1 g de TXA utilisé au cours des 4 premiers jours du cycle menstruel pour réduire les ménorragies par rapport au bras contrôle. Plusieurs essais cliniques ont conduit depuis à l'autorisation de mise sur le marché du TXA pour les ménorragies avec globalement très peu d'effets secondaires rapportés et des effets indésirables habituellement modérés : gêne nasale, dorsalgies, douleurs musculo-squelettiques, oligoménorrhée et douleurs abdominales, sans signe de toxicité oculaire. La dégénérescence rétinienne a en effet été rapportée dans des études animales avec des doses plus élevées de TXA. Une étude menée chez l'homme pendant plus de 6 ans n'a cependant démontré aucune toxicité oculaire du TXA, en particulier aucun dommage rétinien.

Diverses études ont depuis examiné les effets du TXA dans des conditions hémorragiques et n'ont pas rapporté d'effets secondaires majeurs. Des études évaluant l'utilisation per- ou postopératoire du TXA à visée hémostatique n'ont pas montré de lien entre TXA et risque thromboembolique avec des effets secondaires similaires rapportés dans les bras traités et les bras contrôles. Une étude de suivi à long terme a été menée chez des femmes traitées par 3,9 g de TXA par jour pendant 5 jours au-delà de 29 cycles menstruels. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, les dorsalgies et des douleurs

menstruelles. Bien que des cas de thrombose aient été rapportés avec le TXA utilisé pour des saignements, ces patients avaient habituellement des facteurs de risque d'hypercoagulabilité : troubles de la coagulation, antécédents d'embolie pulmonaire, embolie, immobilité prolongée, hormonothérapie, interactions médicamenteuses, saignement actif, cancer et chirurgie.

L'évaluation de l'ensemble des données de tolérance disponibles suggère que le TXA n'augmente pas le risque thromboembolique, et le traitement n'a montré aucun effet indésirable grave chez les femmes souffrant de ménorragies. 23 et 14 essais (TXA vs contrôle) ont rapporté des données concernant respectivement le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et celui d'embolie pulmonaire (EP). 1 472 et 1 006 patients ont été inclus respectivement et randomisés. Le risque de développer une TVP ou une EP n'est pas augmenté dans le groupe de patients traités par TXA. Les doses de TXA utilisées dans les études qui ont évalué le traitement pour le mélasma vont de 500 à 1 500 mg par jour. La dose habituelle est de 250 mg 2 fois par jour. Le traitement est généralement poursuivi pendant 8 à 12 semaines. Ces dosages sont nettement inférieurs à ceux utilisés pour les ménorragies de 3,9 à 4 g par jour pendant 5 jours maximum par mois.

■ Contre-indications

Les contre-indications au traitement sont l'insuffisance rénale, un cancer évolutif, les maladies respiratoires et cardiovasculaires, un traitement anticoagulant et des antécédents de maladie thromboembolique : TVP, EP, thrombose artérielle, accident vasculaire cérébral, hémorragie sous-arachnoïdienne. Les autres facteurs de risque thromboembolique comme la grossesse, une contraception estroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, le tabagisme actif et les voyages de longue distance doivent également être pris en compte et doivent plutôt être considérés comme des critères d'exclusion.

■ Revue de la littérature

Sadako *et al.* ont été les premiers à rapporter l'utilisation du TXA pour le traitement du mélasma en 1979 au Japon. Une amélioration du mélasma a été notée en 4 semaines avec une dose de 1,5 g par jour en association avec des vitamines B, C et E. Dès lors, le TXA a été de plus en plus utilisé en Asie sous forme topique, orale ou intradermique. Une étude en aveugle évaluant le TXA oral à la dose de 500 mg/j en adjuvant de la lumière pulsée (IPL) a été menée en 2011. Cette étude comprenait 51 patients répartis en 2 bras : TXA oral en combinaison avec IPL et laser *versus* IPL seul. Les deux groupes de patients devaient appliquer un écran solaire pendant toute la durée du traitement et pendant la phase de suivi. Le score de sévérité de mélasma modifié (mASM) et des photographies ont été évalués.

Le score mMASI moyen est passé de $11,33 \pm 7,07$ à $6,21 \pm 5,04$ dans le groupe traitement et de $11,70 \pm 6,72$ à $8,93 \pm 5,89$ dans le groupe contrôle. Les résultats étaient statistiquement significatifs sans effets secondaires graves.

En 2012, une étude chinoise prospective ouverte durant 16 semaines chez 35 patients a été réalisée en utilisant un schéma thérapeutique de TXA dosé à 250 mg 3 fois par jour. Tous les patients ont appliqué un écran solaire à large spectre. L'étude a utilisé une échelle de notation en 5 points pour évaluer la gravité du mélasma. 85 % des patients ont constaté une amélioration significative à 4 semaines avec 100 % de réponse à la fin de l'étude. Des effets indésirables légers ont été rapportés comprenant une légère élévation des ALAT (3 %), un inconfort gastro-intestinal avec nausées et vomissements (12,5 %), des menstruations précoces (1, 3 %), des menstruations retardées (1, 3 %) et une somnolence (1,3 %).

Un autre essai clinique prospectif randomisé chez 48 femmes coréennes âgées de 18 à 55 ans a été mené en 2012. Il a évalué le TXA oral combiné à du laser QS-Nd:YAG utilisé à faible fluence. Tous les patients ont été traités avec 2 séances de laser et ont appliqué un écran solaire. Le groupe TXA oral prenait 750 mg/j de TXA pendant 8 semaines. Le score MASI moyen à la 4^e semaine après la 2^e séance de laser était diminué significativement dans les deux groupes par rapport au score de base (groupe combinaison : $37,8 \pm 23,9$ % vs groupe laser : $21,9 \pm 18,5$ % ; $p = 0,02$), avec une amélioration significativement plus importante dans le groupe TXA + laser. Des effets secondaires modérés digestifs (nausées, douleurs gastriques) étaient signalés.

Le profil d'efficacité et d'innocuité du TXA oral à la dose de 250 mg 2 fois par jour pendant plus de 6 mois a été évalué dans une étude chinoise. Tous les patients devaient appliquer un écran solaire. Des photographies ont été prises toutes les 4 semaines et deux évaluateurs indépendants ont effectué les évaluations. Un excellent taux de réponse a été défini comme une baisse de 90 % du mélasma, un bon taux de réponse si la baisse était de 60 %, un taux de réponse modéré si celle-ci était de 30 % et faible si l'amélioration était de moins de 30 %. Les résultats de l'étude ont révélé que plus de la moitié des patients ont obtenu une bonne réponse (54 %), un tiers a eu une réponse modérée (31,1 %) et plus de 10 % avaient une excellente réponse. Moins de 5 % obtenaient des résultats jugés faibles. Parmi les effets indésirables rapportés, on notait un inconfort gastro-intestinal (5,4 %) et une hypoménorrhée (8,1 %). La récurrence de mélasma était observée dans 7 cas (9,5 %).

Une étude coréenne a évalué en 2013 le TXA oral à la dose de 250 mg 3 fois par jour en complément d'une application 2 fois par jour de TXA 1 % par voie topique. L'indice moyen de mélanine sur peau lésionnelle montre une diminution significative et les biopsies effectuées à l'issue de l'étude notaient

une réduction significative de la pigmentation épidermique, du nombre de vaisseaux et du nombre de mastocytes. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Un essai randomisé a comparé plus récemment chez 40 patients le TXA oral à 250 mg 2 fois par jour associé à un trio dépigmentant (TCC) (groupe B) *versus* TCC seul (groupe A). La réponse au traitement était évaluée en utilisant l'indice de sévérité mélasma. Les résultats entre le groupe A et le groupe B étaient statistiquement significatifs (groupe A : MASI à 8 semaines : $6,995 \pm 6,056$ et groupe B : $2,19 \pm 2,387$) à 4 et 8 semaines. Aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté, et les 40 patients ont terminé l'étude.

La plus grande étude à ce jour a été publiée en 2016 par Lee *et al.* Dans cette étude rétrospective, 561 patients ont été traités par TXA oral à la dose de 250 mg 2 fois par jour. 95 % des patients avaient un mélasma réfractaire au traitement. Compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude, l'application d'un écran solaire n'était pas systématique. Un éclaircissement de la peau lésionnelle a été observé dans les 2 mois suivant le début du traitement et 89,7 % des patients avaient une amélioration documentée. 10 % des patients sont restés inchangés et 0,4 % ont été aggravés. Parmi les patients qui étaient améliorés, le taux d'éclaircissement rapporté était de 50 %. 7,1 % des patients ont signalé des effets secondaires modérés (inconfort gastrique, céphalées). Une patiente a développé une TVP après 6 semaines de traitement. Elle présentait un déficit en protéine S non diagnostiqué. L'étude concluait donc que le TXA oral à 250 mg 2 fois par jour pouvait constituer un précieux traitement adjuvant du mélasma résistant aux traitements habituels. Les auteurs soulignaient l'importance de l'interrogatoire afin de rechercher des contre-indications au traitement.

L'effet du TXA oral sur la peau non lésionnelle reste incertain. Dans une grande série de cas, il a été noté que chez les patients qui présentaient à la fois un mélasma et d'autres lésions hyperpigmentées comme des taches de rousseur ou des lentigos solaires, le TXA oral n'améliorait que le mélasma. Ces résultats suggèrent que le mécanisme d'action du TXA n'interfère pas avec les mécanismes qui aboutissent aux autres lésions pigmentées. Par ailleurs dans une autre série de cas, l'association de TXA topique et oral a réduit le score d'indice de mélanine sur peau lésée mais a augmenté le score sur la peau périlésionnelle. L'assombrissement de la peau périlésionnelle a été attribué par les auteurs au passage du printemps à l'été. *A contrario*, l'étude de Li *et al.* montre que le traitement par TXA oral améliore à la fois la couleur de la peau lésée mais aussi la peau non lésionnelle. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour clarifier le rôle du TXA oral sur peau non lésionnelle.

Dans deux études, les sujets atteints de mélasma ont été classés en plusieurs sous-types suivant l'aspect en lumière de Wood,

c'est-à-dire épidermique, dermique et mixte. Alors que tous les patients avaient bien répondu au TXA oral, ces deux études ont souligné que le mélasma épidermique avait tendance à s'améliorer de façon plus nette par rapport aux formes dermiques et mixtes. Il n'y a pas d'explication très claire. Des études complémentaires doivent donc clarifier ce phénomène.

Plusieurs études ont montré que le TXA était actif sous diverses formes d'administration : orale, topique et intradermique. Dans l'étude de Steiner *et al.* le TXA topique comparé au TXA intradermique était efficace pour le traitement du mélasma sans différence statistique entre les 2 groupes de traitement. Néanmoins, aucune étude n'a directement comparé l'efficacité du TXA oral *versus* TXA topique ou intradermique.

Au total, le TXA semble être une alternative thérapeutique du mélasma compte tenu de son profil d'efficacité et de tolérance. Cependant, sa position exacte dans la stratégie thérapeutique est encore mal définie. Le traitement de référence du mélasma reste le trio dépigmentant contenant de l'hydroquinone, des dermocorticoïdes et de la trétinoïne. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'étude ayant évalué l'effet du TXA oral par rapport à ce trio dépigmentant. Il existe des arguments qui montrent que le TXA oral est efficace seul ou en complément d'autres modalités thérapeutiques (topique et/ou laser). Il semble être aussi efficace pour les mélasmas qui résistent aux traitements conventionnels. Sur la base des données disponibles de la littérature, il est probablement recommandé que le TXA oral soit utilisé dans ce cadre précis de mélasma ne répondant pas à l'hydroquinone topique ou à une combinaison de traitements topiques sur une période d'environ 12 semaines et s'il n'y a pas de contre-indications.

Cependant, des essais contrôlés randomisés à grande échelle sont justifiés pour mieux préciser la place du TXA dans la stratégie thérapeutique. En outre, le mélasma est connu pour son risque élevé de récurrence. Or, plusieurs études ont révélé

que les récurrences étaient fréquentes à l'arrêt du traitement par TXA : 9,5 % à 72 % de rechutes suivant les études. Ces résultats montrent que le traitement par TXA doit être maintenu sur une plus longue période, en particulier dans les cas résistants au traitement. D'autres études doivent enfin préciser la dose la plus adaptée et la durée de traitement permettant la disparition du mélasma sans récurrence.

■ Résumé et orientations futures

L'acide tranexamique est le premier traitement systémique du mélasma avoir été évalué. Il a clairement démontré son efficacité chez les Asiatiques, même à faible dose (par exemple, 500 mg par jour) et sur de courtes périodes (8 à 12 semaines). Il s'avère être une option thérapeutique sûre, facile à administrer, avec peu d'effets secondaires. Des études ont montré que le TXA n'augmentait pas le risque thromboembolique, bien que les patients à risque doivent être soigneusement écartés. Le TXA oral ne doit être utilisé (hors AMM) que pour des mélasmas réfractaires à l'hydroquinone topique ou à des associations dépigmentantes utilisées sur une période d'environ 12 semaines et en l'absence de contre-indication au TXA oral. Cependant, des essais contrôlés randomisés sont justifiés pour mieux préciser la place du TXA oral dans l'échelle thérapeutique. Des études complémentaires sont enfin nécessaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité du TXA dans des populations non asiatiques.



O. COGREL
Service de Dermatologie,
CHU, BORDEAUX.