Étude clinique

Une nouvelle option thérapeutique dans le mélasma

E. AMSLER
Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le mélasma est un trouble pigmentaire fréquent, résultant d'une augmentation de la mélanogenèse par les mélanocytes dans l'épiderme et/ou le derme. Il se caractérise cliniquement par des macules symétriques de couleur brun clair ou foncé du visage. C'est une dermatose bénigne mais qui impacte la qualité de vie et dont la prise en charge thérapeutique reste difficile.

La physiopathologie du mélasma est complexe. Les données récentes ont montré que les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules endothéliales sécrètent des facteurs stimulant la mélanogenèse et sont fortement impliqués dans le développement et la persistance du mélasma (***fig. 1***) [1].

Outre le rôle de l'exposition solaire et des facteurs hormonaux connus de longue date, la lumière visible de haute énergie stimule la pigmentation par sa fixation sur le récepteur spécifique Opsine 3. Il existe au sein des lésions de mélasma non seulement une hyperpigmentation, mais également une hypervascularisation, de l'élastolyse et des anomalies de la membrane basale.

Le traitement du mélasma repose sur la photoprotection permanente et l'utilisation d'hydroquinone (HQ) qui est le *gold standard* du traitement. L'hydroquinone agit sur la mélanogenèse en inhibant la tyrosinase, ce qui impacte la formation des mélanosomes. La tolérance cutanée des traitements à base d'HQ n'est pas toujours bonne avec un risque d'irritations cutanées et d'ochronose, particulièrement en cas d'utilisation prolongée sans photoprotection. Le trio de Kligman (combinant HQ, trétinoïne et stéroïdes topiques) reste la référence en traitement d'attaque. Néanmoins, il manque des traitements dépigmentants bien tolérés, pouvant être utilisés de façon prolongée notamment pendant les périodes ensoleillées. Différents cosmétiques dépigmentants existent, mais ils ne ciblent que les mélanocytes, peu d'entre eux ont fait l'objet d'études contrôlées et aucun ne s'est comparé à l'HQ.

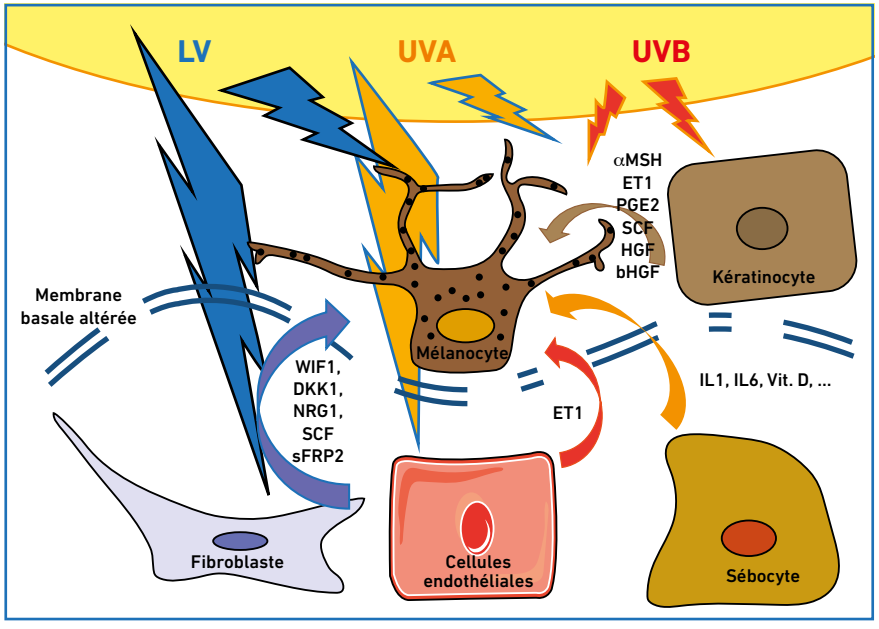

Fig. 1 : Physiopathologie du mélasma [1]. LV: lumière visible.

Le laboratoire ISISPHARMA a développé un nouveau couple de produits cosmétiques dépigmentants (CPCD), NEOTONE Serum et NEOTONE radiance SPF 50+, contenant 5 actifs complémentaires : un extrait de réglisse, de la niacinamide, de la diacétylboldine, un peptide et un actif biomimétique. Ces actifs agissent de façon synergique pour restaurer l'homéostasie cutanée et cibler les principales voies impliquées dans le mélasma.

Cette combinaison de produits a fait l'objet d'une étude publiée en décembre 2019 dans le *JEADV* dont l'objectif était de la comparer au traitement de référence à base d'HQ à 4 % en termes d'efficacité et de tolérance [2]. Il s'agissait d'une étude de 12 semaines, randomisée en double aveugle en groupes parallèles, réalisée entre février et juin 2018, à l'île Maurice.

Méthodologie de l'étude

Les patients étaient randomisés en 2 groupes. Le groupe traitement recevait

Étude clinique

une combinaison de 2 formules dépigmentantes : le soir, NEOTONE serum et le matin un produit dépigmentant contenant une protection solaire, NEOTONE radiance SPF 50+ (ISISPHARMA, Lyon, France) de protection UVA 67.2 et UVB 73.4. Le groupe contrôle recevait HQ sérum (de formulation superposable au NEOTONE mais les actifs étaient remplacés par 4 % de HQ) et une crème solaire SPF 50+ le matin. Cette crème solaire était superposable à la crème solaire NEOTONE radiance SPF 50+, à l'exclusion des agents dépigmentants. Tous les patients devaient également appliquer une protection solaire sans agent dépigmentant, SPF50+ (UVEBLOCK fluide invisible SPF50+ ; ISISPHARMA, Lyon, France) 2 fois par jour. Les produits étaient appliqués pendant 12 semaines, au visage, au cou et au décolleté en évitant le contour des yeux.

L'évaluation de l'efficacité portait sur l'évolution du score mMASI (*Melasma Area and Severity Index*), index de sévérité du mélasma en critère principal, une imagerie faciale et une analyse colorimétrique par spectrophotométrie. L'évaluation de la tolérance était cotée, sur une échelle en 5 points, par un dermatologue pour les signes cliniques visibles et par le patient lui-même pour les signes ressentis. Ces évaluations étaient réalisées à l'état de base, à 6 et 12 semaines. Enfin, un questionnaire d'autoévaluation portant sur les propriétés du produit, son efficacité globale et son acceptabilité était renseigné par les patients à 6 et 12 semaines.

Résultats

43 patientes de phototype IV ou V, âgées de 18 à 60 ans, ont été randomisées dans les 2 groupes mais l'analyse n'a finalement porté que sur 39 patientes, 4 patientes ayant été exclues de l'analyse (2 perdues de vue et 2 pour non-compliance majeure au protocole d'étude). Il s'agissait exclusivement de femmes d'âge moyen 51 ans, majoritairement d'origine indienne, avec un phototype IV et V dans 62 % et 38 % des cas respectivement. Les patientes présentaient majoritairement un mélasma épidermique selon l'analyse en lumière de Wood.

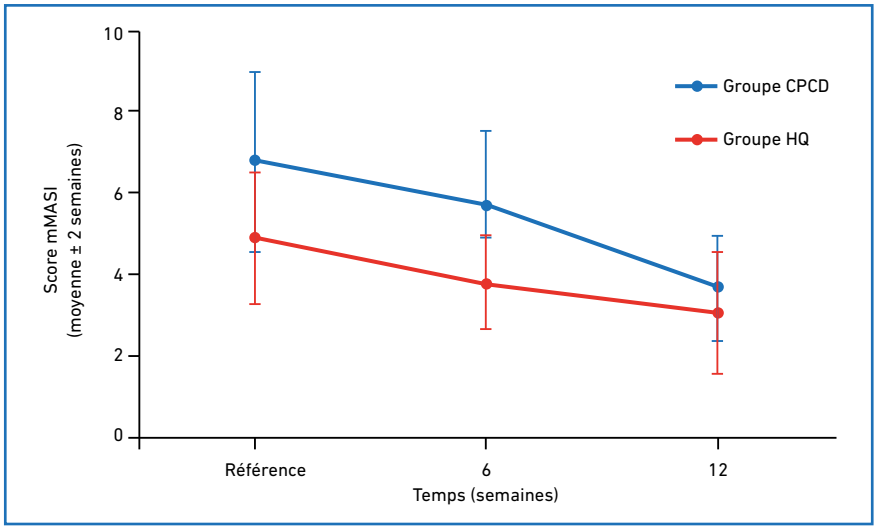

Fig. 2 : Score mMASI moyen pendant la durée de l'étude objectivant une amélioration dans les 2 groupes de l'état de base à la semaine 12.

L'évaluation du score mMASI montrait une diminution significative entre l'état de base et la semaine 12 dans les 2 groupes. Le groupe traité (NEOTONE) avait une diminution de 43 % *versus* 37 % dans le groupe contrôle (HQ) mais la différence n'était pas statistiquement significative (***fig. 2***). À la semaine 12, 90 % des patientes recevant le CPCD avaient une amélioration de la pigmentation contre 79 % dans le groupe contrôle.

L'analyse colorimétrique montrait une augmentation du paramètre ITA (correspondant à un éclaircissement) à 6 et 12 semaines. L'augmentation à 12 semaines était de 51 % pour le CPCD *versus* 71 % pour le groupe contrôle, la différence n'était pas statistiquement significative.

De façon intéressante, le delta de l'ITA entre la zone lésionnelle et la zone non lésionnelle était de 42 % pour le groupe CPCD *versus* 17 % pour le groupe HQ. Cette différence souligne qu'à l'inverse de l'HQ, l'éclaircissement avec le CPCD se concentre sur la zone lésionnelle. On observe ainsi qu'après 12 semaines de traitement, dans le groupe CPCD, la couleur globale du visage ne changeait pas mais que l'hyperpigmentation des zones lésées diminuait, alors que dans le groupe HQ, le mélasma et la pigmentation globale du visage diminuaient de façon égale (***fig. 3***). Le mode d'action du

Fig. 3 : Photos cliniques avant et après 12 semaines de traitement. **A et B :** traitement par CPCD ; **C et D :** traitement par HQ.

CPCD, agissant par sa composition sur plusieurs voies impliquées dans la genèse du mélasma, pourrait expliquer cette efficacité ciblée sur la zone lésionnelle.

La tolérance cutanée était bonne dans les 2 groupes. Les patients appréciaient les 2 produits aussi bien pour leurs propriétés et caractéristiques que pour leur efficacité.

Conclusion

Les résultats de cette étude confirment que cette nouvelle formulation cosmétique a une efficacité comparable à 4 % d'hydroquinone. Des études à plus large échelle et sur des durées prolongées seraient intéressantes pour confirmer ces résultats et évaluer la tolérance à long terme du produit. L'HQ reste le traitement de référence du mélasma pour les premiers mois mais les résultats de cette étude permettent de positionner cette formulation cosmétique pour les cas plus légers ou comme traitement d'entretien, après utilisation du trio de Kligman, afin de prévenir les rechutes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:461-465.

2. Bronzina E, Clement A, Marie B *et al.* Efficacy and tolerability on melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endothelial cells: a randomized comparative trial against 4% hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1111/jdv.16150.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.