



**HAL**  
open science

## Les produits dépigmentants : le point en 2011

Ève Oualid

► **To cite this version:**

Ève Oualid. Les produits dépigmentants : le point en 2011. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00630594

**HAL Id: dumas-00630594**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00630594v1>**

Submitted on 10 Oct 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N°

**Les produits dépigmentants : le point en 2011**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

**DIPLÔME D'ETAT**

Eve OUALID

Née le 6 janvier 1985 à St Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 12 septembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur Denis WOUESSIDJEW, Professeur de Pharmacotechnie

Membres du jury :

Madame Annabelle GEZE, Maître de conférence en Pharmacotechnie

Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence en Droit  
Pharmaceutique

Monsieur Bernard COHEN, Docteur en Dermatologie

Madame Caroline HABAULT, Docteur en Pharmacie

# UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

## FACULTE DE PHARMACIE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 La Tronche

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2010-2011**

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1<sup>er</sup> mai</i>
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1<sup>er</sup> mai</i>
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEWÉ</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

<b>BUSSER</b>	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
<b>MONNERET</b>	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
<b>FITE</b>	Andrée	Professeur Certifié
<b>GOUBIER</b>	Laurence	professeur Certifié

## UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

### FACULTE DE PHARMACIE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 La Tronche

#### ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

#### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

#### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

---

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
LAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Roget  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

# UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

## FACULTE DE PHARMACIE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 La Tronche

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

### MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

## **REMERCIEMENTS**

A Madame Annabelle GEZE, Maître de conférence en Pharmacotechnie, pour m'avoir suivie tout au long de l'élaboration de mon travail et pour son rôle de maître de thèse.

A Monsieur Denis WOUESSIDJEWE, Professeur de Pharmacotechnie à l'UFR de Pharmacie, pour avoir accepté d'être président du jury.

A Monsieur Bernard COHEN, Dermatologue, pour avoir accepté d'être membre du jury.

A Madame Caroline HABAULT, pour avoir accepté d'être membre du jury en tant que Pharmacien d'officine.

A Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence en Droit Pharmaceutique, pour sa présence dans mon jury.

A ma maman Katou pour son soutien infaillible tout au long de mes études.

A Greg, pour ces huit années de bonheur et surtout celles à venir.

A mon John et Alain pour tous nos bons moments,

A ma famille, pour avoir toujours cru en moi.

A tous mes amis.

Et surtout à mon papa ...

## **LISTE DES PRINCIPAUX TERMES ET DES ABREVIATIONS**

**ACTH** : hormone Adréno Corticotrophine

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AHA** : Alphahydroxyacide

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**EDTA** : acide éthylène diamine tétracétique

**Hydrargyrisme** : intoxication par le mercure

**Hyperpigmentation** (ou hypermélanose) : correspond à une augmentation du dépôt de mélanine dans le revêtement cutané.

**Kératinocyte** : cellule constitutive de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères.

**MCR-1** : récepteur à la mélanocortine type 1

**Mélanine** : pigment de couleur brun foncé contenu dans le corps.

**Mélanocytes** : cellules de la peau qui synthétisent la mélanine.

**Mélanogénèse** : correspond à la synthèse et à la répartition de la mélanine dans l'épiderme.

**Mélanosomes** : petits granules intracellulaires (dans les mélanocytes) qui produisent la mélanine.

**MMEH** : monométhyléther d'hydroquinone

**Rayons UVA** : Rayons Ultra Violet de type A (400-315 nm). Les UV-A, dont la longueur d'onde est relativement longue, représentent près de 95 % du rayonnement UV qui atteint la surface de la Terre. Ils peuvent pénétrer dans les couches profondes de la peau.

**Rayons UVB** : Rayons Ultra Violet de type B (315-280 nm). Les UV-B, de longueur d'onde moyenne, ont une activité biologique importante, mais ne pénètrent pas au-delà des couches superficielles de la peau, ils sont relativement absorbés par la couche cornée de l'épiderme (mélanine). Une partie des UV-B solaires sont filtrés par l'atmosphère.

**SCCP** : Comité scientifique des produits de consommation

**TCAL** : Tache café-au-lait

**TPE** : Trioxopimélate d'éthyle

**TRP1** : tyrosinase related protein 1

**TRP2** : tyrosinase related protein 2

**UV** : Ultra Violet

**$\alpha$ -MSH** : *alpha* melanocyte stimulating hormone

**$\alpha$ -LPH** : hormone lipotrope *alpha*

**$\beta$ -MSH** : *beta* melanocyte stimulating hormone

**4-IPC** : 4-Isopropylcatéchol

# **TABLE DES MATIERES**

**LISTE DES PROFESSEURS**

**REMERCIEMENTS**

**LISTE DES TERMES PRINCIPAUX ET DES ABREVIATIONS**

**TABLE DES MATIERES**

**INTRODUCTION**

## **PARTIE 1 : La pigmentation de la peau**

### **1.1 Biologie et physiologie de la pigmentation**

1.1.1 La mélanine et son rôle

1.1.2 Physiologie de la mélanogenèse

1.1.2.1 Aspects morphologiques

1.1.2.2 Aspects biochimiques

1.1.2.3 Contrôle de la mélanogenèse

### **1.2 Les hyperpigmentations**

1.2.1 Les hyperpigmentations génétiques

1.2.1.1 Les hyperpigmentations génétiques épidermiques

1.2.1.1.1 Les éphélides ou taches de rousseur

1.2.1.1.2 Les lentigos

1.2.1.1.3 Les taches café-au lait

1.2.1.2 Les hyperpigmentations génétiques dermiques

1.2.1.2.1 Les taches mongoliques

1.2.1.2.2 Les naevi

1.2.1.2.3 L'incontinentia pigmenti ou maladie de Schulzberg

1.2.1.3 Les hyperpigmentations génétiques de classement difficile

1.2.2 Les hyperpigmentations secondaires

1.2.2.1 Les hyperpigmentations métaboliques

1.2.2.2 Les hyperpigmentations endocriniennes

1.2.2.3 Les hyperpigmentations carencielles ou nutritionnelles

1.2.2.4 Les hyperpigmentations médicamenteuses

1.2.2.5 Les hyperpigmentations séquellaires de photosensibilisation

## **PARTIE 2 : LES ACTIFS DEPIGMENTANTS**

### **2.1 Historique**

### **2.2 Les actifs d'origine synthétique**

- 2.2.1 L'hydroquinone et ses dérivés
- 2.2.2 Les dermocorticoïdes
- 2.2.3 L'acide rétinoïque
- 2.2.4 L'acide azelaïque
- 2.2.5 Le trioxopimélate d'éthyle
- 2.2.6 L'acide ascorbique ou vitamine C
- 2.2.7 L'acide éthylène diaminetétracétique (EDTA)
- 2.2.8 4-Isopropylcatéchol (4-IPC)
- 2.2.9 4-n-butylrésorcinol
- 2.2.10 Diacétyl-boldine

### **2.3 Les actifs d'origine fermentaire**

- 2.3.1 L'acide Kojique

### **2.4 Les actifs d'origine végétale**

- 2.4.1 L'arbutine
- 2.4.2 L'extrait de réglisse
- 2.4.3 L'extrait de racine de mûrier du Japon
- 2.4.4 Les alphahydroxyacides (AHA)
- 2.4.6 Les plantes à flavonoïdes

### **2.5 La formulation des dépigmentants**

## **PARTIE 3 : LES DEPIGMENTANTS A L'OFFICINE**

### **3.1 L'usage des dépigmentants au quotidien**

### **3.2 Les autres méthodes de dépigmentation**

### **3.3 Les dépigmentants et leurs risques/effets indésirables**

- 3.2.1 Les dermocorticoïdes
- 3.2.2 L'hydroquinone

### **3.4 Analyse du marché des dépigmentants**

3.3.1 Bioderma

3.3.2 Uriage

3.3.3 Caudalie

3.3.4 Lierac

3.3.5 Darphin

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**SERMENT DES APOTHICAIRES**

## INTRODUCTION

La peau se situant à l'interface entre l'individu et la société, les soins esthétiques, déjà très développés dans les sociétés antiques, ont pris au cours du XXème siècle une importance toute particulière qui va encore augmenter au cours de ce siècle.

Les cosmétiques dépigmentants sont largement utilisés dans le monde en vue d'obtenir une teinte de peau plus claire : en Afrique dont les pays du Maghreb, les pays du Moyen-Orient, aux Antilles, sur le continent américain (Etats-Unis d'Amérique, Amérique du sud, Amérique centrale), en Asie (Inde, Philippines), et en Europe parmi les populations originaires de ces pays. Un éclaircissement de la teinte naturelle est souvent perçu comme un signe de réussite sociale, de respect et de meilleure condition de vie.

A l'opposé chez les occidentaux avoir le teint hâlé est devenu un critère esthétique majeur. Mais l'exposition solaire n'est pas sans conséquence avec en première ligne les taches pigmentaires inesthétiques.

Les produits dépigmentants sont les seuls cosmétiques ne favorisant pas une réaction naturelle de protection, mais inhibent une hyperpigmentation.

La première partie de ce travail aborde les notions importantes de la pigmentation et hyperpigmentation de la peau. La seconde partie s'attache aux actifs dépigmentants, enfin une troisième partie viendra apporter des éléments sur la place des dépigmentants à l'officine.

# PARTIE 1 : LA PIGMENTATION DE LA PEAU

## 1.1 Biologie et physiologie de la pigmentation

### 1.1.1 La mélanine et son rôle

A l'état normal, la mélanine joue un rôle prépondérant dans le déterminisme de la couleur de la peau. Le rôle de la mélanine est de protéger la peau contre les rayonnements ultraviolets du soleil qui accentuent le processus de vieillissement et les risques de cancer de la peau. Au cours du vieillissement, ces pigments de mélanine semblent perdre progressivement leur propriété. Sur ce point, les scientifiques ne sont pas tous d'accord. Pour certains, le nombre de pigments irait en diminuant au fur et à mesure du vieillissement. Pour d'autres, il s'agirait d'un problème de distribution de ces pigments dans la peau, ce qui expliquerait l'apparition des taches dites de vieillesse [20].

La protection contre l'agression des rayons du soleil est le fait :

- \* du système pileux (qui protège l'arrivée directe du soleil sur la peau),
- \* du système mélanique.

En effet lorsque la peau est exposée aux rayonnements UV, elle réagit par un accroissement de la pigmentation constitutive (ou basale) de l'individu. On parle alors de pigmentation additionnelle, ou photo-induite. Cette pigmentation additionnelle se manifeste d'abord par une pigmentation immédiate et peu protectrice puis par une pigmentation retardée à l'effet protecteur plus important.

La pigmentation immédiate (ou phénomène de Meirowski) est une pigmentation légère qui apparaît quelques minutes après l'exposition solaire. Principalement due aux radiations visibles et aux rayons UVA, elle correspond uniquement à l'oxydation des mélanines déjà présentes dans les mélanocytes. Elle n'induit donc pas d'augmentation de la population mélanocytaire, ni d'activation de la synthèse mélanique [16].

A l'opposé, la pigmentation retardée (communément qualifiée de « bronzage ») implique la stimulation de tous les stades de la mélanogénèse (augmentation du nombre de mélanocytes, activation de la tyrosinase, multiplication des prolongements dendritiques avec accroissement du taux de transfert des mélanosomes). Déclenchée par les rayons UVB et dans une moindre mesure par les rayons UVA, elle constitue une réponse adaptative du mélanocyte, cellule synthétisant la mélanine, normal à des expositions solaires répétées. Les mélanocytes sont situés dans la couche profonde de l'épiderme. La mélanine migre avec les kératinocytes vers la surface.

L'intensité de la pigmentation additionnelle est extrêmement variable selon les individus et dépend notamment du niveau de leur pigmentation basale. Cette diversité de pigmentation est elle-même le reflet de différences notoires dans le processus de mélanogénèse, puisque chaque mélanocyte synthétise et libère les deux types de pigments mélaniques mais en quantité plus ou moins importante et dans des proportions variables.

Afin de classer les sujets selon leur niveau naturel de photoprotection, une classification par phototype a été proposée en 1975 par Fitzpatrick (tab 1). Malgré les nombreuses critiques émises à son égard, elle demeure toujours d'actualité et permet de définir facilement les susceptibilités individuelles au soleil.

Cette classification simple est basée sur l'intensité de la pigmentation constitutive (couleur de la peau et des cheveux), la sensibilité au soleil et la capacité à bronzer des individus. Initialement, seuls les phototypes I à IV étaient répertoriés (décrivant les peaux caucasiennes) ; les phototypes V et VI ont ultérieurement été ajoutés pour compléter cette classification et caractériser les peaux brunes et noires.

Phototype	Cheveux	Carnation	Ephélides	Erythème	Bronzage
0	Blanc	Rose	0	Constant	0
I	Roux	Laitéuse	+++	Constant	0
II	Blonds	Claire	++	Constant	Hâle léger
IIIa	Blonds	Claire	++	Fréquent	Hâle
IIIb	Châtains	Mate	+	Fréquent	Hâle foncé
IV	Bruns	Mate	0	Rare	Foncé
V	Bruns	Mate	0	Exceptionnel	Très sombre
VI	Noirs	Noire	0	Absent	Noir

*Tab. 1 : Classification phototypique de Fitzpatrick*

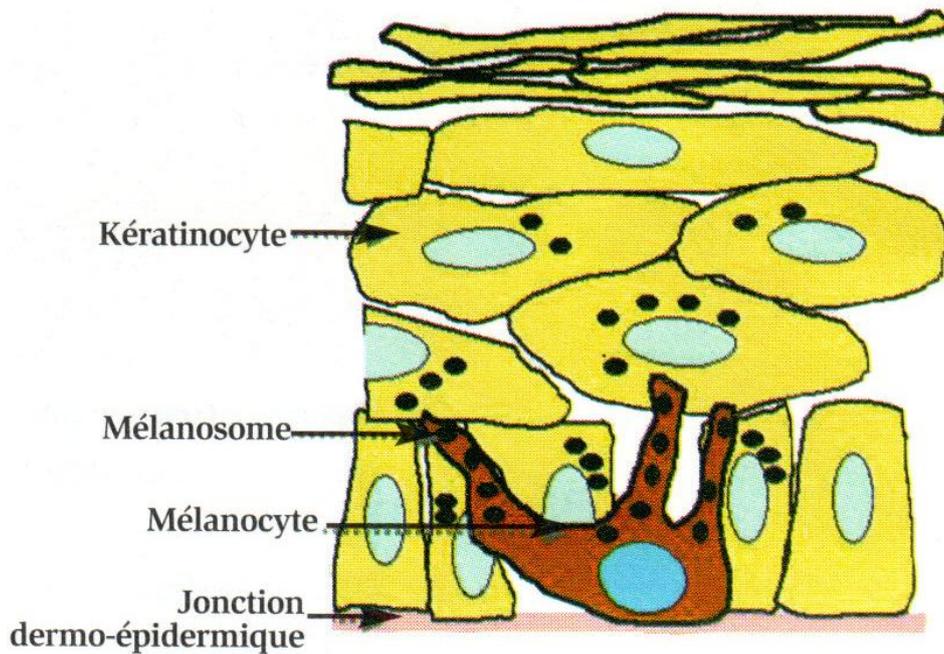
La barrière mélanique absorbe près de 90% des rayonnements UV.

### 1.1.2 Physiologie de la mélanogenèse

#### 1.1.2.1 Aspects morphologiques

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la synthèse de mélanines dans la peau. Les précurseurs des mélanocytes, appelés mélanoblastes, apparaissent dans la crête neurale, puis, entre la 4<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine de la vie embryonnaire migrent vers la peau. A ce niveau, les mélanoblastes se différencient en mélanocytes et acquièrent la capacité de synthétiser un organe spécifique contenant de la mélanine, le mélanosome [32].

Les mélanocytes siègent dans l'assise basale de l'épiderme et ils ont une morphologie dendritique permettant le transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Le mélanocyte constitue alors avec les kératinocytes l'unité épidermique de mélanisation (fig.1).



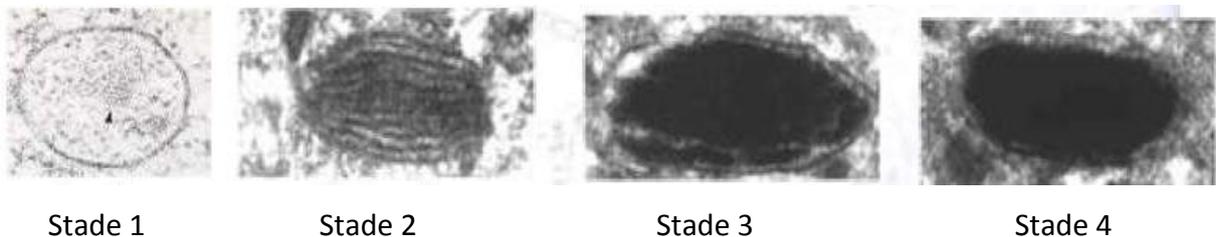
*Fig.1 : Unité épidermique de mélanisation [13]*

En début de synthèse les mélanosomes se présentent comme des vésicules rondes et incolores. En fin de maturation des mélanines, ils sont ovoïdes et opaques parce que remplis de pigment mélanique. Leurs maturations passent par quatre stades (fig.2) :

Le stade 1 est le pré mélanosome, organe non mélanisé.

Le stade 2 est le point de rencontre entre la tyrosinase et une protéine structurale du mélanosome, la Pmel 17. Cette association entre Pmel 17 et tyrosinase va permettre l'activation de la tyrosinase et donc le début de la synthèse de mélanine

Le stade 3 correspond à la production de mélanine et enfin le stade 4 avec l'accumulation de mélanine.



Stade 1

Stade 2

Stade 3

Stade 4

*Fig.2 : Cycle de maturation d'un mélanosome*

Cette maturation se fait à l'intérieur du mélanocyte. Ils sont ensuite transférés via les dendrites des mélanocytes aux kératinocytes de la couche de renouvellement de l'épiderme qui les ingèrent par phagocytose. Les mélanosomes se rassemblent ensuite au-dessus du noyau des kératinocytes où ils forment un casque qui protège l'ADN très sensible aux ultraviolets.

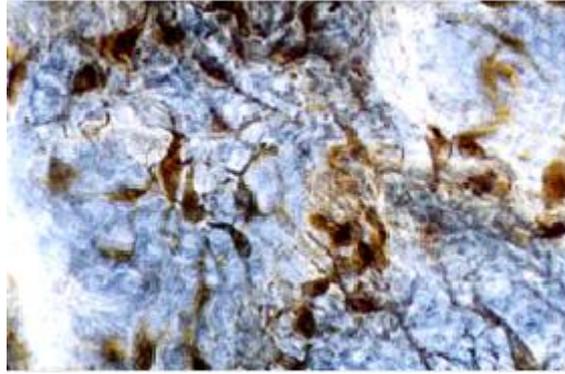
Lors de la migration des kératinocytes vers les couches superficielles de l'épiderme, la membrane des mélanosomes va être progressivement digérée par des enzymes, plus ou moins facilement selon la morphologie des mélanosomes, ce qui explique en partie la couleur de la peau [2].

En effet, les peaux blanches et noires possèdent un nombre équivalent de mélanocytes mais la synthèse de mélanine et sa diffusion vers les kératinocytes est plus importante dans la peau noire.

Ce processus de digestion de la membrane du mélanosome varie selon le type de peau :

- dans les peaux blanches, les mélanosomes sont détruits au niveau de la couche de Malpighi;
- dans les peaux noires, les mélanosomes, de taille plus importante, sont transférés un par un jusque dans la couche cornée;
- dans les peaux de type asiatique, les mélanosomes sont présents jusqu'à la couche granuleuse.

C'est donc lorsque les mélanosomes sont phagocytés (avalés) que l'on obtient les différentes couleurs de la peau. Dans la peau des peuples négroïdes de l'Afrique, les mélanosomes complets avec la totalité de leur mélanine survivent à l'intérieur des kératinocytes et ceci donne à la peau sa couleur foncée. Dans les peaux des personnes claires, les peuples caucasiens, des substances chimiques à l'intérieur des kératinocytes dégradent les mélanosomes et parfois même détruisent la mélanine, ce qui résulte en une peau plus claire. Les différences de pigmentation ne reposent donc pas sur le nombre de mélanocytes mais sur le type de mélanine, la taille des mélanosomes et le niveau de dégradation dans les kératinocytes [7].



*Fig.3 : Coloration révélant la synthèse de mélanine dans les mélanocytes*

Pour résumer, la mélanisation peut être schématisée par les stades suivants (fig.4) [24]:

- 1/ Synthèse et formation des mélanosomes ;
- 2/ Mélanisation des mélanosomes ;
- 3/ Transfert des mélanosomes aux kératinocytes avoisinants ;
- 4/ Dégradation des mélanosomes ;
- 5/ Elimination des mélanines à la surface de la peau par la desquamation de la couche cornée et dans le derme par voie lymphatique.

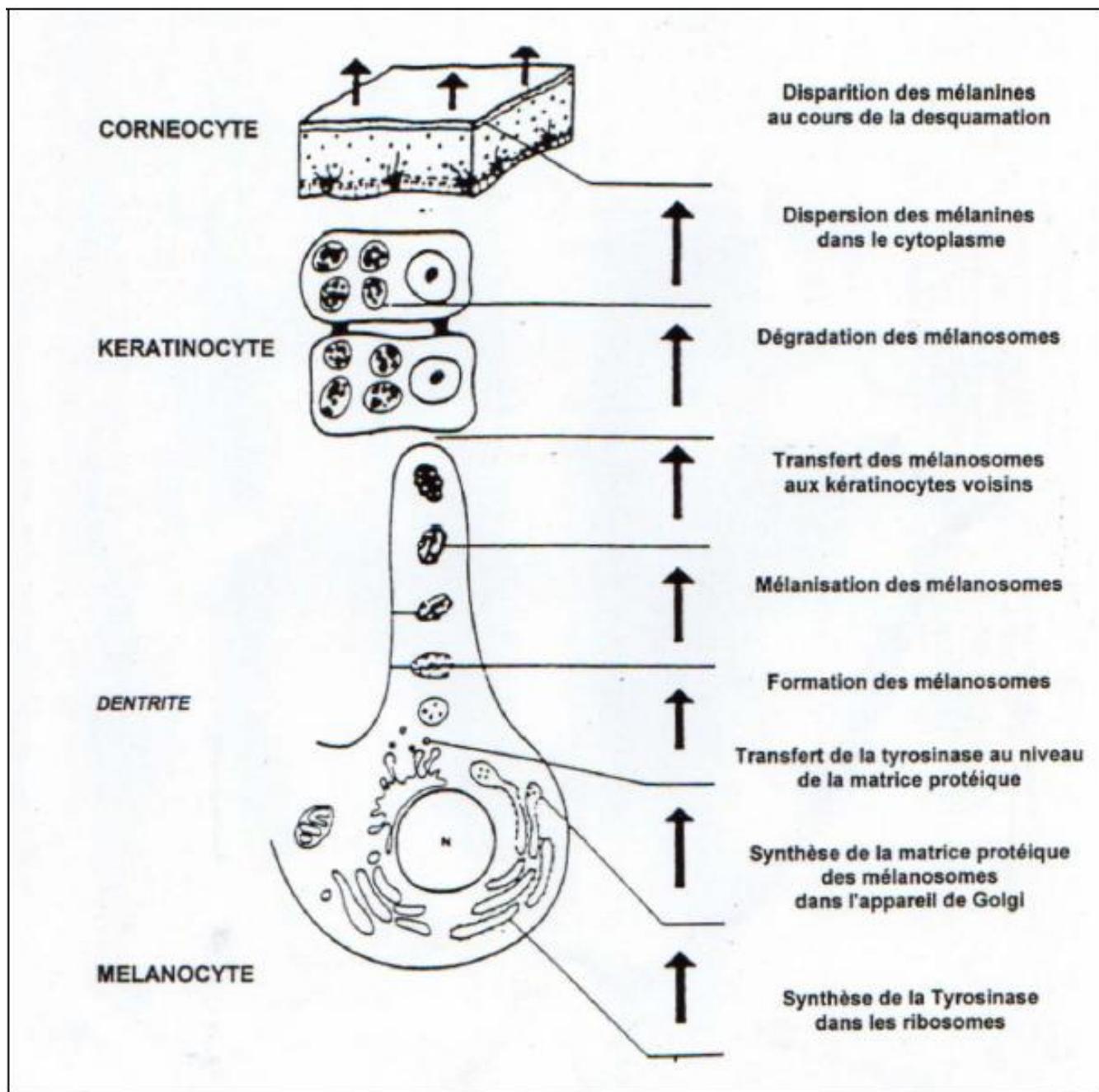


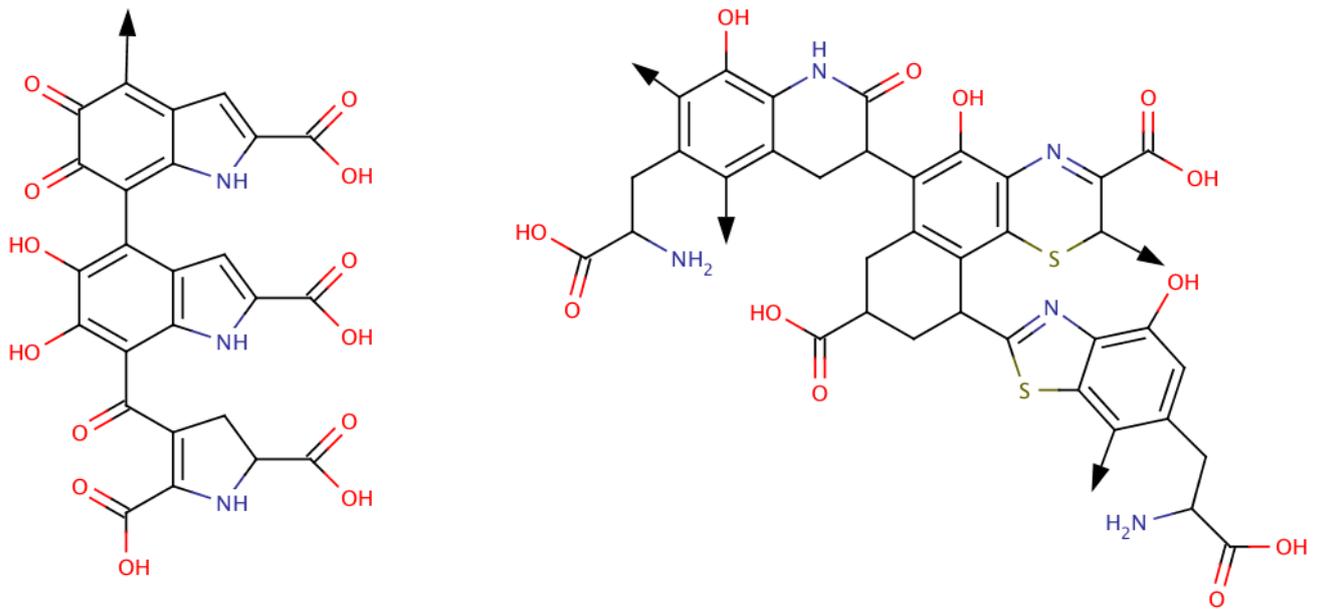
Fig. 4 : Les différentes étapes de la mélanogénèse [31]

Il est à noter qu'il existe également des mélanocytes dans les follicules pileux.

Par ailleurs le système mélanocytaire ne se limite pas à la peau : il existe également des mélanocytes dans les muqueuses, dans certaines structures oculaires (iris, choroïde, rétine), dans l'oreille interne et dans les leptoméninges.

### 1.1.2.2 Aspects biochimiques

Il existe deux types de mélanines : les eumélanines sont des pigments marron ou noirs, tandis que les phaeomélanines sont des pigments jaunes, bruns ou rouges, qui diffèrent au niveau de la structure chimique principalement par la présence de soufre dans leur molécule (fig.5).



(a) Structure chimique de l'eumélanine

(b) Structure chimique de la phaeomélanine

*Fig.5 : Structure chimique de l'eumélanine (a) et de la phaeomélanine (b)*

Toutefois, tous les pigments mélaniques proviennent d'une voie de synthèse commune, partant d'un acide aminé, la tyrosine et mettant en jeu une enzyme-clé, la tyrosinase, agissant sur plusieurs stades de cette biosynthèse (fig.6).

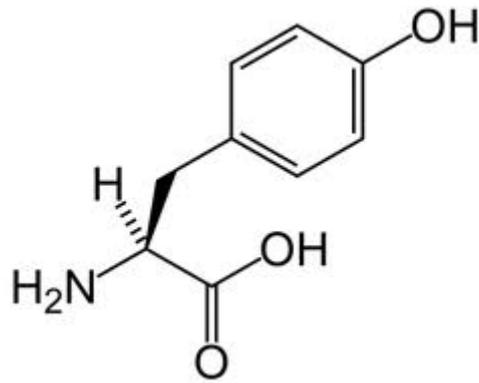


Fig.6 : Structure chimique de la tyrosine

Deux autres enzymes interviennent dans ce processus de synthèse : les *tyrosinases related protein 1* et 2 (TRP1, TRP2) [26].

La tyrosinase, enzyme clé de la synthèse, transforme la tyrosine en DOPA, puis en DOPAquinone.

À partir de la DOPAquinone deux voies sont possibles, l'une conduit à la phaeomélanine, l'autre à l'eumélanine. En présence de cystéine, un acide aminé riche en soufre, la DOPAquinone est transformée en Cystéinyl-DOPA, intermédiaire dans la synthèse de phaeomélanine. En absence de cystéine, de l'indole 5-6 quinone est formé et c'est l'eumélanine qui sera synthétisée (fig.7).

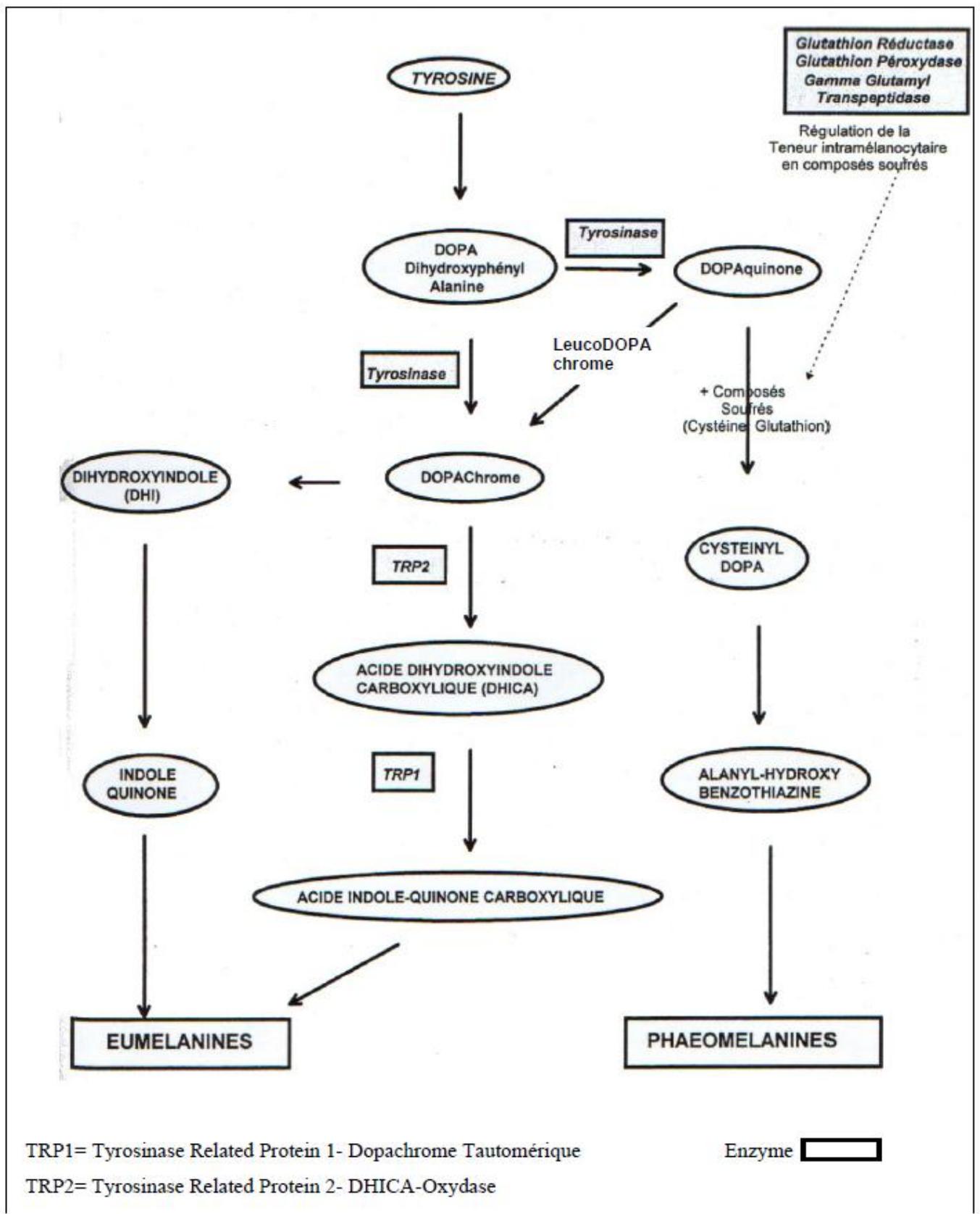


Fig.7 : Biosynthèse des mélanines [13]

Toute mutation génétique rendant la tyrosinase moins active ou absente est à l'origine de l'albinisme, maladie qui se caractérise par l'absence de mélanine et donc des cheveux blancs et une peau très claire ultrasensible au soleil.

Une fois synthétisés ces pigments vont migrer à travers les dendrites des mélanocytes via les mélanosomes en terminant leur maturation au sein des kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme.

### 1.1.2.3 Contrôle de la mélanogénèse

La pigmentation cutanée est déterminée génétiquement. Les gènes contrôlant la pigmentation agissent directement sur la cellule pigmentaire, ou indirectement sur l'environnement de cette dernière, notamment les kératinocytes.

De nombreux gènes agissant sur la cellule pigmentaire ont été identifiés et caractérisés, dont les produits sont des protéines contrôlant la synthèse des mélanines, des protéines de structure des mélanosomes, ou contrôlant la biogénèse et le transport des mélanosomes.

Il existe également un contrôle hormonal par les hormones hypophysaires à action mélanotrope ( $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\alpha$ -LPH, ACTH 1-39), les œstrogènes et la testostérone.

Parmi les facteurs exogènes stimulant la mélanogénèse les rayons ultraviolets viennent au premier rang. La pollution et l'inflammation peuvent aussi déclencher la synthèse de mélanine. Ces stress externes viennent activer les kératinocytes qui vont alors libérer des facteurs de stress épidermiques. Ces facteurs, tels que l'endothéline 1, les prostaglandines E2, vont déclencher la cascade de synthèse de la mélanine et être à l'origine de la formation d'une tache pigmentaire [13].

## 1.2 Les hyperpigmentations

Provoquées par un excès de mélanine dans la peau, les hyperpigmentations sont sous la dépendance de facteurs intrinsèques (facteurs endocriniens, métaboliques, génétiques) ou extrinsèques (agents photosensibilisants, physiques, chimiques, inflammatoires...) parfois étroitement liés et difficiles à préciser. Si la plupart des hyperpigmentations résultent d'un trouble de la mélanogenèse, avec activité accrue au niveau des mélanosomes, certaines sont la conséquence d'un transfert plus important du pigment dans les kératinocytes de la couche de Malpighi, d'autres d'une accumulation de mélanine dans le derme.

### 1.2.1 Les hyperpigmentations génétiques

#### 1.2.1.1 Les hyperpigmentations génétiques épidermiques

##### 1.2.1.1.1 Les éphélides ou taches de rousseur

Fréquentes chez les sujets roux ou blonds (phototype I ou II), les taches de rousseur sont des manifestations cutanées physiologiques, isolées, dénuées de signification pathologique et transmises comme un caractère autosomique dominant. Elles apparaissent comme des hyperpigmentations maculeuses, localisées, de petite taille (1 à 3 mm), de teinte brun clair ou ocre, siégeant au niveau du visage (nez, joues) et sur les zones photo-exposées (dos des mains, décolleté, haut du dos) (fig.8).

Elles apparaissent dès la petite enfance et s'atténuent avec l'âge.

Histologiquement, elles sont en rapport avec une hypermélaninose. Le gène du récepteur à la mélanocortine MCR-1 est le gène majeur de prédisposition aux éphélides. L'association d'un phototype clair et d'éphélides est un marqueur de risque de cancer cutané [34].



*Fig.8 : Exemple d'éphélides*

#### 1.2.1.1.2 Les lentigos

Les lentigos sont des macules de petite taille (généralement moins de 5 mm, mais il y a des exceptions), bien limitées, de teinte brun foncé à noir. Histologiquement, ils sont en rapport avec une hypermélancocytose associée à une élongation des crêtes épidermiques. Le lentigo simplex et le lentigo actinique sont les deux principaux types de lentigos. Les lentiginoses sont des syndromes rares comportant des lentigos multiples avec une disposition particulière.

Certaines de ces lentiginoses comportent en plus des anomalies extra-cutanées spécifiques [14].

- Lentigo simplex

Le terme de lentigo simplex désigne tout lentigo survenant indépendamment de l'exposition solaire. Les lentigos simplex peuvent survenir sur n'importe quel endroit de la peau y compris les paumes de mains et les plantes de pieds, sur les muqueuses orale et génitale, ainsi que dans l'ongle [14] (fig.9).



*Fig.9 : Exemple de lentigo simplex*

- Lentigo actinique

Le terme de lentigo actinique désigne tout lentigo induit par les rayons UV. Les lentigos actiniques surviennent donc sur les régions exposées au soleil, en particulier le visage et le dos des mains, mais persistent ensuite même en l'absence d'exposition solaire.

Ils ont une taille variable de quelques millimètres à quelques centimètres (fig.10). Ils sont présents chez 90% des sujets caucasiens de plus de 60 ans. En théorie, la distinction clinique entre éphélide et lentigo actinique repose sur l'âge de survenue et la persistance ou non en l'absence de soleil, mais en pratique cette distinction n'est pas facile [14].



*Fig.10 : Exemple de lentigo actinique*

### 1.2.1.1.3 Les taches café-au- lait

Les taches café-au-lait (TCAL) se présentent comme des macules brunes, de couleur homogène, dont la taille peut varier de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres. Histologiquement, elles sont semblables aux éphélides, en rapport avec une hypermélaninose (fig.11). Ces lésions, le plus souvent présentes à la naissance, sont en général isolées. Toutefois, les TCAL peuvent également être un marqueur cutané de nombreux syndromes complexes. Parmi ceux-ci, les neurofibromatoses recouvrent plusieurs entités bien distinctes dont seules certaines comportent des TCAL. La plus fréquente et la mieux étudiée est la neurofibromatose de type 1 (NF-1) ou maladie de Von Recklinghausen , qui est aussi la seule pathologie pour laquelle des critères précis fixant les limites de normalité des TCAL ont été établis [35,15].



*Fig.11 : Exemple de tache café-au-lait*

## 1.2.1.2 Les hyperpigmentations génétiques dermiques

### 1.2.1.2.1 Les taches mongoliques

Fréquente chez les sujets asiatiques et noirs, ces taches réalisant cliniquement des macules gris-bleu, siègent sur les lombes et les fesses. Présentes à la naissance, elles disparaissent le plus souvent au cours de l'enfance (fig.12).

Elles sont dénuées de toute signification pathologique.



*Fig.12 : Exemple de tache mongolique*

### 1.2.1.2.2 Les naevi

On distingue les naevi de Ota et de Ito.

Il s'agit de macules pigmentées bleu-ardoisé ou grisâtres, à la localisation unilatérale.

Congénitaux, ces naevi sont présents le plus souvent à la naissance, mais apparaissent quelquefois à l'adolescence.

Ces lésions sont beaucoup plus fréquentes chez les asiatiques, surtout les femmes.

Le naevus bleu est, quant à lui, une lésion nodulaire acquise, arrondie, bien délimitée, de petite taille, de surface lisse et dont la couleur varie du bleu au bleu foncé presque noir (fig.13).

Il siège le plus souvent au niveau des extrémités (faces dorsales des mains et des pieds) et sur le visage [17].



*Fig.13 : Exemple d'une patiente souffrant d'un naevus bleu*

#### 1.2.1.2.3 L'incontinentia pigmenti ou maladie de Schulzberg

Cette hyperpigmentation, très caractéristique par sa disposition dite en éclaboussures, en jet d'eau ou en feu d'artifice, est une affection rare, atteignant presque exclusivement les individus de sexe féminin et ce à partir de l'âge de 6 mois. On observe des macules, à contours déchiquetés, de couleur brun grisâtre ou bleue, siégeant sur le thorax, l'abdomen et la racine des membres, respectant le visage et les muqueuses (fig.14).

Cette affection rare a une transmission dominante liée au chromosome X et concerne donc presque exclusivement les sujets féminins. L'hyperpigmentation constitue le troisième stade lésionnel de la maladie [19].



*Fig.14 : Exemple d'un patient souffrant de la maladie de Schulzberg*

#### 1.2.1.3 Les hyperpigmentations génétiques de classement difficile

Ce sont par exemple :

- l'acromélanose, caractérisée par une hyperpigmentation diffuse des doigts, survenant dans l'enfance, chez des sujets de race noire ou mongoloïde ;
- l'hyperpigmentation familiale progressive de Chernosky, hypermélanose diffuse en gouttes, en traînées ou en tourbillons pouvant atteindre la totalité du tégument ainsi que les muqueuses.
- L'anémie de Fanconi, se traduisant par une pigmentation diffuse, criblée d'une multitude de taches achromiques et de rares tâches plus pigmentées.
- La dyskératose congénitale de Zinsser-Cole-Engman, voisine du syndrome précédent sur un plan clinique, et qui s'observe plus souvent chez des garçons ;
- L'acanthosis nigricans bénin ou juvénile, caractérisé par un épaissement du tégument, une hypertrophie épidermique et une hyperpigmentation d'aspect grisâtre, chamois ou brunâtre, pouvant même être noire intense.

## 1.2.2 Les hyperpigmentations secondaires

### 1.2.2.1 Les hyperpigmentations métaboliques

Une hyperpigmentation peut s'observer dans un grand nombre d'affections métaboliques. Le mécanisme est double : dépôt d'un métal ou d'un métabolite dans la peau d'une part, hypermélanose réactionnelle d'autre part.

L'hémochromatose constitue un bon exemple. Lors de cette anomalie affectant le métabolisme du fer, on retrouve dans 90% des cas une hyperpigmentation diffuse. Les raisons pour lesquelles l'augmentation de la teneur en fer accélère la mélanogenèse sont inconnues.

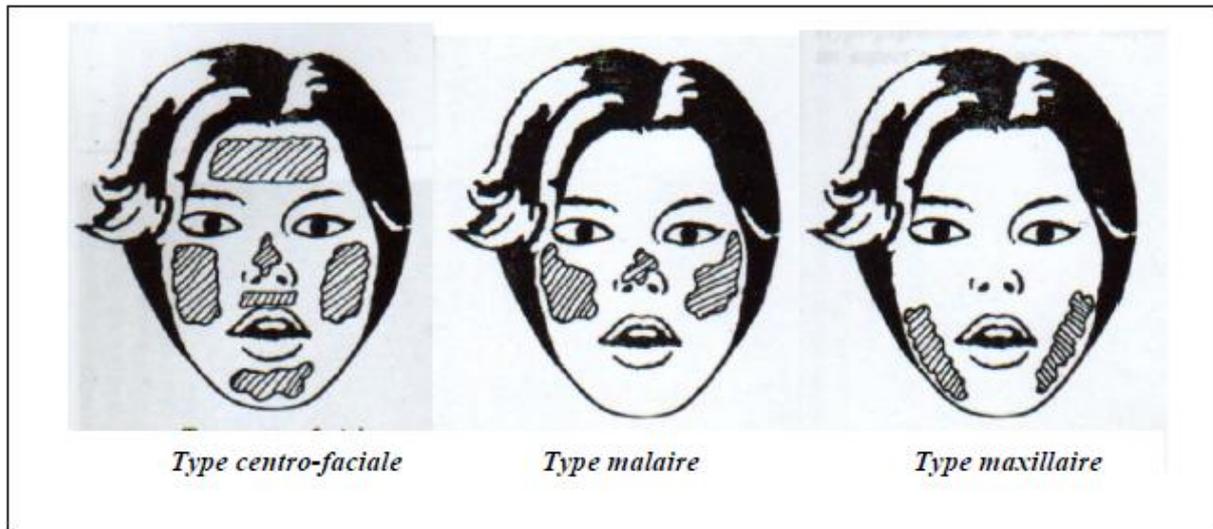
### 1.2.2.2 Les hyperpigmentations endocriniennes

Une hyperpigmentation, localisée ou diffuse, peut être observée dans un grand nombre d'affections endocriniennes, le plus souvent surrénaliennes comme la maladie d'Addison. De plus, au cours de l'hyperthyroïdie, on peut observer soit une hyperpigmentation diffuse, soit une hyperpigmentation des régions périorbitaires (signe de Jellinek).

Le mélasma également appelé chloasma ou masque de grossesse, consiste en une pigmentation en nappe du visage (front, joues, menton, nez), survenant chez une femme à peau mate, le plus souvent (phototype III et IV), enceinte ou sous traitement œstro-progestatif (jusqu'à 30% des femmes utilisant des contraceptifs oraux). Le principal facteur étiologique est hormonal, mais les rayons UV jouent aussi un rôle décisif, et il existe probablement une prédisposition génétique [36].

On distingue trois types cliniques en fonction de la localisation des lésions (fig.15) :

- Un type centofacial le plus fréquent (63% des cas) : front, joues, nez, menton
- Un type malaire (21% des cas) : joues, nez
- Un type maxillaire (16% des cas) : partie supérieur des joues.



*Fig.15 : Représentation des 3 types cliniques de mélasma*

Le mélasma s'observe au cours du deuxième mois de grossesse.

Histologiquement, il s'agit d'une hypermélanoïdose épidermique, par hyperfonctionnement des mélanocytes dont le nombre n'est pas modifié. Cette hyperactivité est due à l'intense production d'oestrogènes et de progestérone pendant la grossesse. Il y a ainsi des dépôts de mélanine dans les couches basales et suprabasales de l'épiderme.

#### 1.2.2.3 Les hyperpigmentations carencielles ou nutritionnelles

De nombreuses carences alimentaires peuvent être responsables de troubles pigmentaires : l'avitaminose A, la pellagre, le scorbut ou encore l'anémie de Biermer.

#### 1.2.2.4 Les hyperpigmentations toximédicamenteuses

Elles sont fréquentes et un certain nombre de médicaments administrés (tableau 2), lorsqu'ils sont utilisés par voie topique ou par voie générale, sont susceptibles d'induire une pigmentation cutanée de couleur variable. Ce sont des hypermélanoïdoses localisées ou diffuses, d'aspect polymorphe, parfois assez évocatrices, voire spécifiques des médicaments en cause [18].

Les mécanismes mis en jeu et responsables de la pigmentation ne sont pas toujours connus.

## Hyperpigmentations d'origine toxi-médicamenteuse

Antipaludéens de synthèse (1)  
Phénothiazines  
Hydantoïnes (mésantoïne)  
Furantoïnes et dérivés  
Amiodarone  
ACTH  
Oestro-progestatifs  
Tétracyclines : - Chlorydrate de tétracycline  
                  - Minocycline  
Agents antitumoraux : - Busulfan  
                              - Bléomycine (2)  
                              - Doxorubicine (2)  
                              - Daunorubicine (2)  
                              - Melphalan (2)  
                              - Cyclophosphamide (2)  
                              - 5- fluoro-uracile  
                              - Méchloroéthamine (3)  
                              - BICNU (3)  
Acide nicotinique  
Corticostéroïdes  
Dibromomannitol  
Tabac (1)  
Métaux lourds : - mercure  
                      - argent  
                      - bismuth  
                      - arsenic  
                      - or  
                      - plomb

- (1) Hypermélanose de la muqueuse buccale  
(2) Hyperpigmentation unguéale fréquente  
(3) Hypermélanose après application locale

Tab 2 : Les agents médicamenteux causes d'hyperpigmentations

Il peut s'agir d'une induction ou d'une modulation de la synthèse de la mélanine par le médicament, d'une surcharge ou d'un dépôt dermique du toxique, d'une formation d'un complexe entre le médicament ou l'un de ses métabolites et la mélanine, ou d'une pigmentation post-inflammatoire après un épisode de toxidermie...

#### 1.2.2.5 Les hyperpigmentations séquellaires de photosensibilisation

Les taches pigmentées que l'on peut observer lors de certaines photodermatoses de contact sont dues à une stimulation mélanocytaire et à la fuite du pigment mélanique dans le derme, conséquence d'une réaction phototoxique.

La dermite des prés fait partie de cette catégorie. Il s'agit d'une phytophotodermatose, survenant après contact de la peau avec un végétal contenant des furocoumarines.

On évoquera également la dermite pigmentaire des parfums ou dermite en breloque. Il s'agit d'une pigmentation en coulées, siégeant au niveau du cou, de la nuque, des bras et derrière les oreilles, survenant suite à la vaporisation d'un parfum formulé avec des huiles essentielles riches en psoralènes (huile essentielle de bergamote, par exemple).

## PARTIE 2 : LES ACTIFS DEPIGMENTANTS

Composés chimiques, naturels, ou synthétiques, les agents dépigmentants peuvent agir selon plusieurs types de mécanismes :

- Soit en bloquant la voie de synthèse de la mélanine à un niveau donné (inhibition par compétition enzymatique, blocage des sites actifs, suppression de la synthèse ou de la maturation de la tyrosinase)
- Soit en bloquant le transfert des mélanosomes
- Soit enfin, en détruisant les mélanocytes et donc en diminuant le nombre de mélanocytes (mécanisme de mélanocytotoxicité, plus difficile à contrôler).

Il est généralement admis que les dépigmentants connus agissent par une combinaison de plusieurs de ces modes d'action.

Les dépigmentants sont employés à titre thérapeutique et esthétique. A ce titre, ils entrent aussi bien dans la composition de préparations pharmaceutiques que cosmétiques. Ces deux aspects sont d'ailleurs intimement liés dans la majeure partie des cas.

Il existe, de nos jours, de nombreux produits aux propriétés dépigmentantes, mais peu sont utilisables en cosmétologie en raison de leur tolérance médiocre et de la législation en vigueur.

Les différentes stratégies pour limiter les taches sont :

1. **Renforcer la prévention** : les rayons UVA et UVB contribuent pour beaucoup à la synthèse de mélanine. Tous les fabricants intègrent donc à leurs produits dépigmentants des écrans destinés à limiter l'apparition et la prolifération des taches.

2. **Favoriser la desquamation** : le processus de desquamation permet d'éliminer la mélanine présente dans les couches supérieures de l'épiderme, donc d'éclaircir les taches en faisant disparaître une grande partie de leurs pigments. C'est l'un des principaux modes d'action des acides.

3. **Limiter l'oxydation** : l'oxydation joue un rôle important dans tous les phénomènes de vieillissement et de pigmentation. Il convient donc de la réduire au maximum à l'aide de substances antiradicalaires.

4. **Inhiber la mélanogénèse** : la tyrosinase étant l'enzyme qui induit la synthèse de mélanine à partir de la tyrosine, en l'inhibant on limite la production de mélanine.

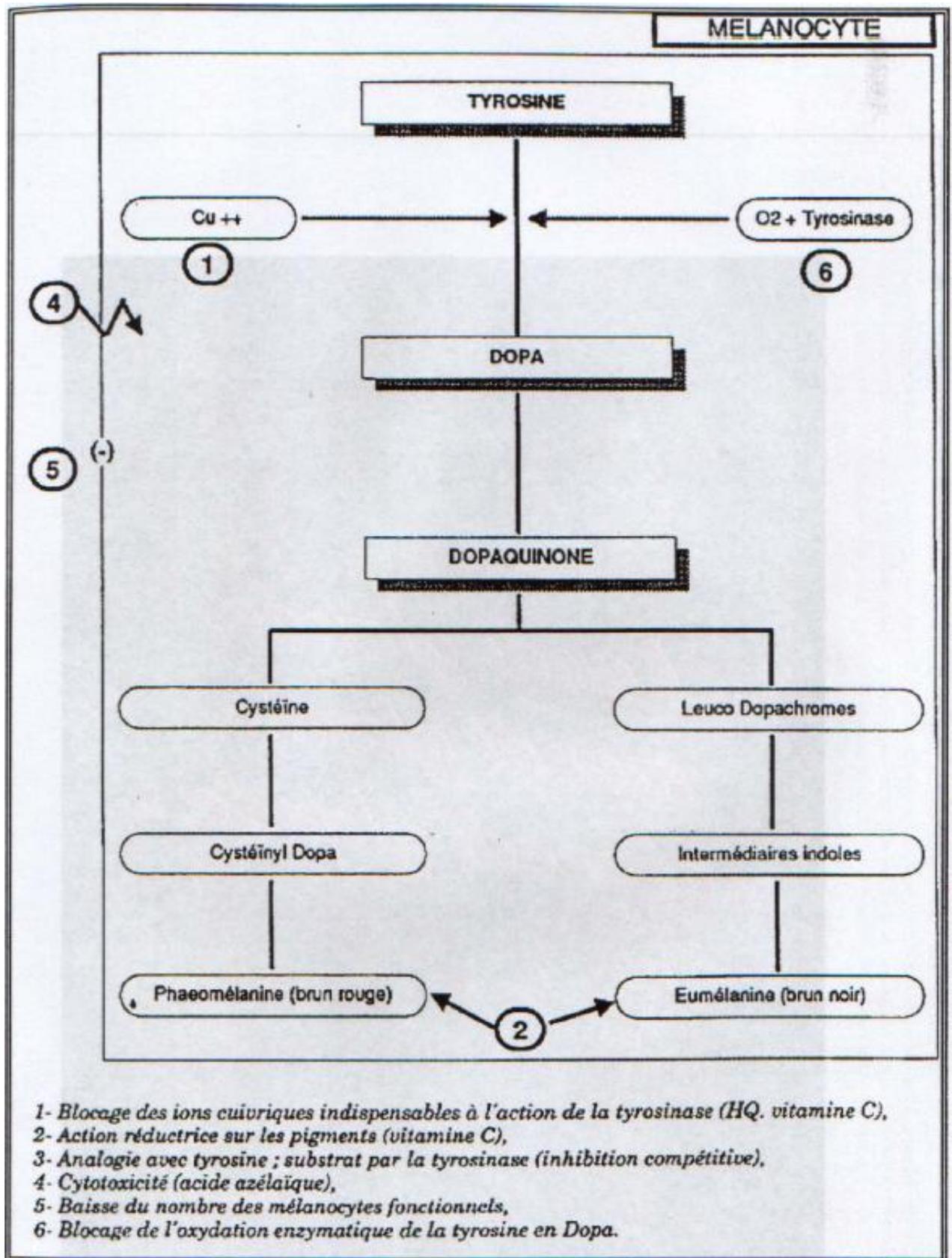


Fig.16 : Mécanismes d'action des dépigmentants sur la mélanogénèse [9]

## 2.1 Historique

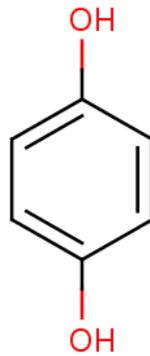
Les premiers actifs dépigmentants utilisés ont été les sels de mercure, chlorure mercurique, chlorure d'amine mercure.

Le mercure entrant en compétition avec le cuivre, inhibe l'activité de la tyrosinase, supprimant les deux premières phases de la synthèse de la mélanine. La pigmentation existante s'élimine peu à peu par le biais de la desquamation et la coloration de la peau pâlit progressivement.

A moins d'applications très fréquentes pendant des temps longs, il était rare d'aboutir à l'apparition de l'hydrargyrisme. Le mercure étant cependant une substance très toxique, son emploi est interdit en cosmétique et strictement contrôlé en pharmacie [6].

La deuxième génération de dépigmentants a été celle des éthers de l'hydroquinone, dont les propriétés ont été découvertes par hasard. Le benzyl éther d'hydroquinone était utilisé comme vulcanisateur du caoutchouc et les ouvriers noirs qui le manipulaient présentaient systématiquement une dépigmentation des avant-bras en contact avec le produit. D'où les essais réalisés non seulement avec le benzyl éther mais aussi avec d'autres éthers, en particulier le monométhyl éther. Ces éthers, très largement appliqués, étaient capables de provoquer une dépigmentation temporaire pour des concentrations voisines de 10% et une durée d'application de quelques semaines. Ils conduisaient à des dépigmentations définitives avec destruction des mélanocytes pour des concentrations de 20 à 25% et des applications biquotidiennes pendant environ deux ans. Les études toxicologiques réalisées sur ces substances, surtout sur le benzyl éther, ont montré une forte tendance à l'inhibition de la spermatogénèse et un risque de cancer cutané manifeste. Cela a entraîné leur interdiction à l'utilisation cosmétique.

La troisième génération de dépigmentants est représentée par l'hydroquinone (fig.17).



*Fig.17 : Formule de l'hydroquinone*

L'hydroquinone, comme ses éthers, est un réducteur inhibant les réactions d'oxydation qui conduisent à la formation de la mélanine. Bien que moins active que ses éthers, elle a été longtemps un dernier recours plus ou moins efficace en formulation cosmétique parce que limitée à une concentration de 2%. Depuis janvier 2002 son utilisation est interdite en cosmétique, mais il est toujours possible de formuler l'hydroquinone en préparation magistrale.

Compte tenu de ces interdictions, il y a lieu de différencier les actifs employés dans le cadre pharmaceutique de ceux réservés à la cosmétique.

## 2.2 Les actifs d'origine synthétique

### 2.2.1 L'hydroquinone et ses dérivés

C'est en 1936 qu'Oettel.H observe un éclaircissement des poils chez des chats noirs dont l'eau de boisson était additionnée d'hydroquinone : l'action dépigmentante de l'hydroquinone était découverte ! Cette molécule est utilisée en thérapeutique, depuis 1961, dans les hypermélanoses acquises (mélasma, lentigos séniles). Son efficacité est proportionnelle à sa concentration (on l'emploie à des concentrations comprises entre 2 et 5%, voire 10%).

En ce qui concerne son mécanisme d'action, l'hydroquinone est capable de diminuer le contenu épidermique en mélanine par inhibition compétitive de la tyrosinase. Par ailleurs, elle induit des altérations mitochondriales et des dégradations des mélanosomes dans les mélanocytes.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2001, les produits contenant de l'hydroquinone ne peuvent être délivrés que sous contrôle médical. Une directive européenne interdit en effet l'utilisation de l'hydroquinone dans les cosmétiques dépigmentants.

Seul son usage dans les teintures capillaires reste autorisé, à une concentration maximale de 0,3 p. 100. La décision européenne a été motivée par le potentiel carcinogénétique de l'hydroquinone, qui est un dérivé du benzène.

Dans la pratique, et dans des conditions d'emploi normales, le risque lié aux applications locales serait pourtant faible ou nul. La directive ne précise pas si l'interdiction de l'hydroquinone s'applique aussi à ses éthers (monobenzyléther, monométhyléther, monoéthyléther) (fig.18).

Cependant, l'hydroquinone est encore prescrite dans des préparations magistrales. Elle est souvent associée à la trétinoïne et à des corticoïdes (trio dépigmentant). C'est le principe de la formule bien connue de Kligman, dont plusieurs études contrôlées ont prouvé l'intérêt: [8]

- hydroquinone 5 p. 100 ;
- acide rétinoïque 0,10 p. 100 ;
- acétate de dexaméthasone 0,10 p. 100 ;
- onguent hydrophile.

Certains y adjoignent 0,20 p. 100 d'acide ascorbique, comme anti-oxydant, ou remplacent l'onguent hydrophile par un mélange d'éthanol et de propylène glycol à parts égales.

Cette préparation est assez instable : le pharmacien doit la conditionner en limitant autant que possible le contact avec l'air. Elle sera conservée au frais et à l'abri de la lumière. L'apparition d'une couleur brune est un signe d'oxydation. La préparation est à renouveler après un mois. On l'applique deux fois par jour, pendant au moins douze semaines. Un traitement d'entretien est ensuite nécessaire. Elle serait davantage active sur le mélasma, les éphélides et les lentigos actiniques que sur les hyperpigmentations post-inflammatoires et les taches café-au-lait.

Il est nécessaire de respecter des conditions d'utilisation particulières pour l'hydroquinone : utiliser un dosage faible en première intention, appliquer de petites quantités de produit sur de petites surfaces, éviter les applications trop fréquentes, limiter la durée d'utilisation. Éviter également l'exposition au soleil pendant le traitement et utiliser un produit anti-solaire pendant et après le traitement. L'usage est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans.

Le seul dérivé d'hydroquinone commercialisé en France est le méquinol (DCI) ou monométhyl éther d'hydroquinone (MMEH).

Après application locale, il est oxydé en radicaux libres toxiques qui endommagent, de manière sélective, la membrane des lipoprotéines des mélanocytes. D'autre part, la synthèse de mélanine est inhibée par la liaison du principe actif à l'enzyme tyrosinase. On a décrit comme effets secondaires des phénomènes irritatifs, des sensibilisations allergiques, ainsi que quelques hyperpigmentations paradoxales. L'aspect des zones traitées est quelquefois inesthétique, avec une dépigmentation en confettis. Exceptionnellement, une hypomélanose peut être observée à distance du site d'application.

Le méquinol est indiqué pour les hyperpigmentations cicatricielles, post-traumatiques, post-inflammatoires, phototoxiques, médicamenteuses, ainsi que pour les éphélides. Il ne sera pas employé avant l'âge de 12 ans, ni par principe chez les femmes enceintes ou qui allaitent. On commence par l'utiliser deux fois par jour ; la fréquence d'application diminue ensuite parallèlement à l'amélioration clinique. Son effet est transitoire.

Après obtention d'un résultat satisfaisant, la poursuite d'une application hebdomadaire est nécessaire pour éviter une repigmentation plus ou moins rapide. La durée totale de traitement ne devrait pas dépasser quatre mois et la surface de peau traitée ne pas dépasser plus de 10 p. 100 de la surface corporelle. Comme avec les autres dépigmentants, une photoprotection locale rigoureuse est indispensable.

Sont enregistrés comme médicaments (non remboursés) :

- Leucodine B<sup>®</sup> pommade à 10 p. 100 (AMM 1962, validée 1996) ;
- Any<sup>®</sup> pommade à 8 p. 100 (AMM 1987, validée 1996) ;
- Crème des trois fleurs d'Orient<sup>®</sup> pommade à 5 et 10 p. 100 (AMM 1998) ;
- Clairodermyl<sup>®</sup> pommade à 5 et 10 p. 100.

Il bénéficie d'une AMM depuis 1962 (Leucodine B<sup>®</sup>, Any 8% pommade<sup>®</sup>).

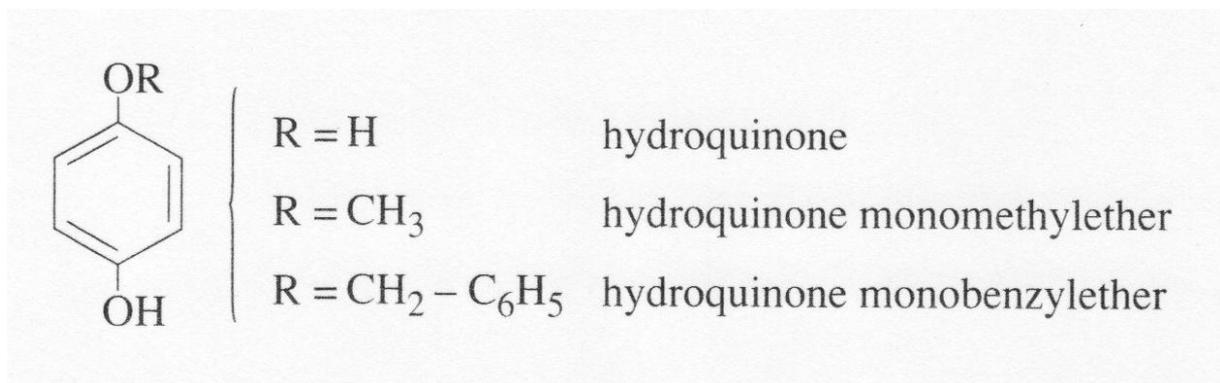


Fig.18 : Formule de l'hydroquinone et de ses dérivés

### 2.2.2 Les dermocorticoïdes

L'utilisation topique de certains corticoïdes locaux peut entraîner une dépigmentation cutanée. De ce fait ils ne sont généralement pas utilisés en monothérapie mais en association avec d'autres molécules.

Il s'agit notamment de la triamcinolone et de la bétaméthasone (fig.19). Ces molécules agissent en diminuant le nombre de mélanocytes fonctionnels et donc leur activité.

Cependant, les effets secondaires locaux sont multiples et d'autant plus marqués que le dermocorticoïde est plus puissant et que son utilisation est prolongée. Ainsi, on pourra observer une atrophie cutanée, la survenue de couperose, de pseudocicatrices stellaires, d'ecchymoses, de vergeture, une augmentation du risque infectieux ou encore l'apparition d'un glaucome ou d'une cataracte après application sur les paupières.

Les corticostéroïdes sont interdits en cosmétique.

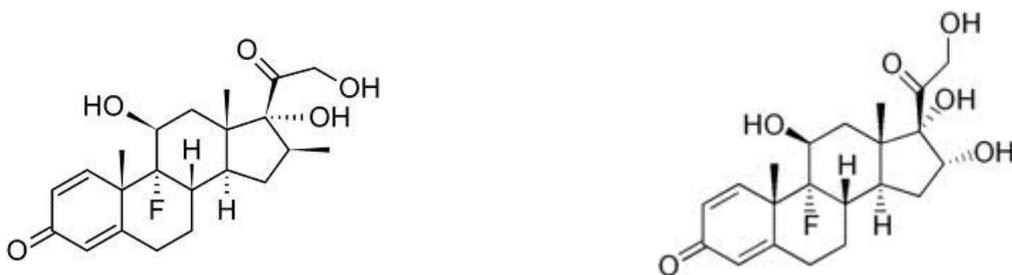


Fig.19 : Formule de la Bétaméthasone et de la Triamcinolone

### 2.2.3 L'acide rétinoïque

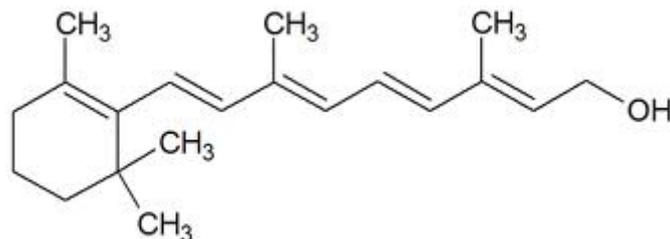


Fig.20 : Formule de l'acide rétinoïque (Vitamine A acide, trétinoïne)

L'intérêt de l'acide rétinoïque dans le traitement du mélasma et des réactions cutanées liées à l'exposition solaire chez la personne âgée date des années 90. Après traitement, l'examen histologique révèle une diminution de l'hyperplasie mélanocytaire.

Par ailleurs, des études *in vitro* ont démontré que l'acide rétinoïque était capable d'inhiber la mélanogenèse par diminution de l'expression de la tyrosinase et de la TPR2.

L'acide rétinoïque topique, à la concentration de 0,1% et en monothérapie, améliore significativement les lentigos séniles, le mélasma (il faut se rappeler que l'acide rétinoïque est fortement déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse étant donné son pouvoir tératogène majeur) et les hyperpigmentations post-inflammatoires.

Des réactions cutanées plus ou moins sévères (érythèmes avec ou sans desquamation) ont été rapportées suite à son usage.

L'acide rétinoïque est interdit en cosmétique.

#### 2.2.4 L'acide azélaïque

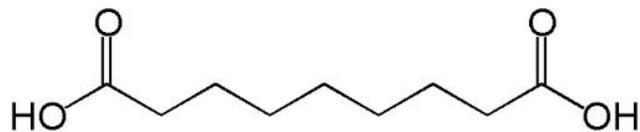


Fig.21 : Formule de l'acide 1,7-heptanedicarboxylique, acide nonanedioïque

Il est obtenu par dégradation oxydative de l'acide ricinoléique.

L'application topique d'acide azélaïque (Skinoren®) est sans effet sur la peau normalement pigmentée. En revanche, il est susceptible d'agir sur les mélanocytes hyperactifs ou anormaux.



L'acide azélaïque (fig.21) aurait une action inhibitrice sur une enzyme membranaire, la thiorédoxine réductase dont le substrat est un inhibiteur de la tyrosinase [12].

L'acide azélaïque à 20%, à raison de 2 applications par jour, sur de longues périodes, manifeste une efficacité équivalente à celle de l'hydroquinone dosée à 2 ou 4%.

Sont justifiables de ce traitement les mélasmas, les hyperpigmentations post-inflammatoires ou secondaires à des agents physiques ou chimiques. La tolérance est bonne et les effets indésirables les plus fréquents sont des érythèmes transitoires.

L'emploi de l'acide azélaïque en cosmétique est autorisé. Cependant, son association avec l'hydroquinone et les stéroïdes topiques est interdite dans ce domaine.

#### 2.2.5 Le trioxopimélate d'éthyle

Diéthyl acétone dioxalate, heptane dioïque acide trioxodiester (TPE®)

Le TPE® est obtenu au cours d'une étape de la synthèse de l'acide chélidonique. Il inhibe la formation de mélanine en inhibant la tyrosinase. Après 2 mois de traitement, une diminution de la pigmentation est observée due à une réduction de la quantité de mélanine dans les cellules. Afin d'obtenir une plus grande activité, le TPE® est utilisé sous forme de liposomes à différentes concentrations dans les produits cosmétiques.

Il n'est pas encore employé dans les préparations pharmaceutiques.

Il ne provoque pas d'irritation cutanée. Des tests de mutagénicité et d'hypoallergénicité ont été menés et aucun effet négatif n'a été constaté.

Il existe un brevet en Europe, Asie, Etats-Unis et au Canada.

#### 2.2.6 L'acide ascorbique ou vitamine C

Connue depuis longtemps pour ses effets blanchissants de la peau, la vitamine C (fig.22) est utilisée en cosmétologie pour éclaircir le teint et atténuer certaines hyperpigmentations. Cette action est due aux propriétés réductrices de la vitamine C, qui interrompent les oxydations en chaîne qui mènent de la tyrosinase aux mélanines. Par ailleurs, l'acide ascorbique favorise la desquamation.

L'acide ascorbique est une molécule réactive très instable. Elle s'oxyde rapidement et se dénature en solution aqueuse. Afin d'éviter ce phénomène d'oxydation, la vitamine C est souvent micro-encapsulée ou transformée en dérivés stables ayant conservé ses propriétés dépigmentantes.

Le plus utilisé, le *magnésium ascorbyle phosphate* de meilleure efficacité, entraîne une dépigmentation de la peau saine et des hypermélanoses tels que le mélasma, le chloasma, les lentigos séniles et les éphélides. Il sera hydrolysé au niveau de la peau par les phosphatases cutanées libérant ainsi la vitamine C [9,10].

La vitamine C et ses dérivés sont autorisés en cosmétique.

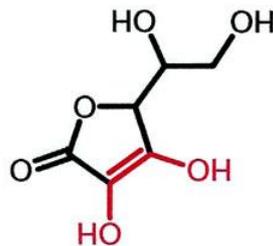


Fig.22 : Formule de la vitamine C

#### 2.2.7 L'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA)

L'EDTA (fig.23) est utilisé comme agent chélateur des cations divalents, notamment les ions  $\text{Cu}^{2+}$ , ce qui freine la mélanogenèse, le cuivre étant un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique de la tyrosinase.

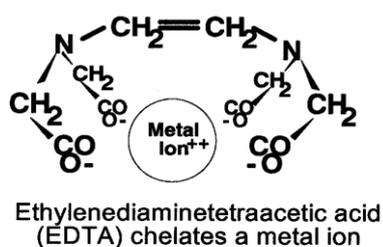


Fig.23 : Formule de l'EDTA

#### 2.2.8 4-Isopropylcatéchol (4-IPC)

Le 4-IPC est un dépigmentant très efficace. Il a une action sélective sur les mélanocytes qui sont soit détruits, soit inactivés. Il présente des effets secondaires : érythème, brulures, desquamation, eczéma, dépigmentation dite en « confetti » aux points d'application.

Il est surtout recommandé dans le traitement du mélasma.

Il est nécessaire de pratiquer un traitement d'entretien pour éviter des récives.

#### 2.2.9 4-n-butylrésorcinol

Le 4-n-butylrésorcinol (Rucinol®) (fig.24) est un inhibiteur des voies de synthèse de la mélanine. Il inhibe d'une part la tyrosinase, réduisant ainsi la quantité de mélanine produite et d'autre part la TRP-1 impliquée dans les étapes de la synthèse des eumélanines.

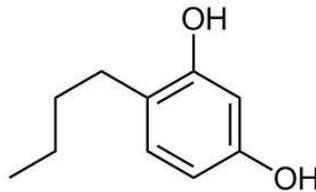


Fig.24 : Formule du 4-n-butylrésorcinol

Il a montré une efficacité dépigmentante dans le traitement des hyperpigmentations du mélasma, des lentigos séniles et actiniques, des séquelles pigmentaires, des phénomènes inflammatoires ou cicatriciels.

Actuellement, cette molécule n'est pas interdite en cosmétique.

#### 2.2.10 Diacétyl-boldine

La diacétyl-boldine (Lumiskin®) est synthétisée à partir de la boldine. Elle ralentit la pigmentation en agissant à 2 niveaux :

- directement sur l'activité des mélanocytes par blocage de la tyrosinase sous forme inactive. Elle agit sur la concentration de l'ion calcium ( $Ca^{++}$ ). Le calcium joue un rôle dans la mélanogénèse lorsque celle-ci est stimulée par les rayons UV. Une perturbation du flux calcique entraîne une dérégulation de la tyrosinase qui reste sous sa forme pré-tyrosinase inactive ;
- indirectement par perturbation des inter-relations kératinocytes/mélanocytes mises en jeu lors des stimulations UV.

La diacétyl-boldine est utilisée en cosmétique comme ralentisseur de pigmentation cutanée. Elle est active en particulier sur les peaux foncées.

## 2.3 Les actifs d'origine fermentaire

### 2.3.1 L'acide Kojique

Obtenu par un procédé de fermentation à l'aide de la souche *Aspergillus oryzae*, l'acide kojique (fig.25) est un actif largement utilisé dans les soins éclaircissants. C'est un inhibiteur de tyrosinase, qui agit en particulier en chélatant les ions cuivriques. Cette molécule pose actuellement des problèmes d'ordre toxicologique (puisqu'elle s'avère mutagène) et donc d'ordre réglementaire ; le Japon a déjà interdit son emploi.

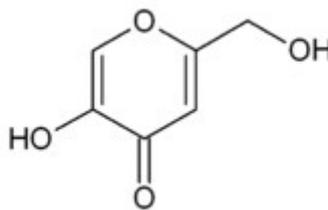


Fig.25 : Formule de l'acide kojique (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> ; 5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-pyrone)

Lorsqu'il est utilisé comme agent blanchissant de la peau, l'acide kojique est le plus souvent formulé à une concentration de 1% dans les crèmes non-rincées. On trouve cependant sur le marché des produits contenant de l'acide kojique à des concentrations supérieures à 1% [24].

L'innocuité de l'acide kojique a été récemment réévaluée par le Comité scientifique européen sur les produits de consommation (SCCP), à la demande de la Commission Européenne.

Après réévaluation poussée du profil toxicologique, incluant la mutagénicité et la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction, la substance a finalement été identifiée comme un sensibilisateur, mais pas un photosensibilisateur. Par ailleurs, la pénétration transcutanée du produit est assez élevée et une exposition répétée chez le rat a abouti à des niveaux d'acide kojique dans le sang supérieurs à ceux résultant d'une seule administration.

Selon le SCCP, « chez l'humain, l'utilisation répétée de produits blanchissants peut aboutir à une exposition systémique supérieure à celle résultant d'une administration en une dose unique ».

Sur la base des informations à sa disposition, le comité scientifique a calculé des marges de sécurité qui, selon lui, laissent penser que l'utilisation de l'acide kojique à une concentration maximale de 1% dans les soins de la peau pose un risque pour la santé des consommateurs.

## 2.4 Les actifs d'origine végétale

Les extraits végétaux sont une source constante de recherche et de « nouveautés ». Les plus anciennement employés ont été les extraits de busserole. Ils contiennent des arbutosides qui se décomposent en glucose + hydroquinone ou éthers d'hydroquinone [33].

### 2.4.1 L'arbutine

L'arbutine (fig.26) également appelé arbutoside est un hétéroside phénolique. Par hydrolyse sous l'action de l'enzyme émulsine ou des acides dilués à chaud, il donne de l'hydroquinone.

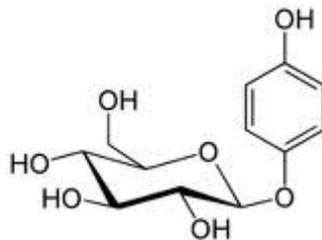


Fig.26 : Formule de l'arbutine

L'arbutine bloque la synthèse de la mélanine par inhibition de l'activité de la tyrosinase.

L'arbutine est contenue dans les feuilles et les écorces de nombreuses plantes. Elle est extraite de celles-ci à l'état pur. Elle peut également être synthétisée.

L'arbutine possède les mêmes propriétés dépigmentantes que l'hydroquinone. Elle est cependant mieux tolérée que l'hydroquinone. L'industrie cosmétique peut donc l'utiliser sous différentes formes galéniques : soit pure soit sous forme d'extraits végétaux.

L'arbutine est présente dans de nombreuses espèces de la famille des Ericacées :

- Busserole (*Arctostaphylos uva-ursi* L.)

La busserole est un sous-arbrisseau à tige rampante des régions montagneuses. Elle pousse en Europe, en Asie et en Amérique.

La partie utilisée est la feuille.

- Arbousier (*Arbutus unedo* L.)

L'arbousier est un arbre pouvant atteindre 4m. Les feuilles renferment de l'arbutine.

- Airelle rouge (*Vaccinium vitis-idaea* L.)

L'airelle rouge est un sous-arbrisseau à tige dressée qui pousse en montagne.

La partie utilisée est la feuille.

- Callune vulgaire (*Calluna vulgaris* L.), fausse bruyère

La callune est un sous-arbrisseau. La partie utilisée, les sommités fleuries contiennent peu d'arbutine.

L'arbutine est également présente dans d'autres familles végétales comme les Saxifragacées et les Rosacées.

#### 2.4.2 L'extrait de réglisse

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) est une plante vivace, à tiges dressées de la famille des Fabacées. Elle pousse en Europe, en Asie, en Amérique.

Elle est utilisée dans le traitement des troubles de l'hyperpigmentation.

Les molécules hispaglabrine, glabrine, isoliquiritine et leurs dérivés contenus dans la plante ont une structure similaire à celle d'autres molécules de type phénolique ayant des propriétés dépigmentantes.

#### 2.4.3 L'extrait de racine de mûrier du Japon

Le mûrier blanc (fig.27), *Morus alba* L., est une espèce végétale commune au Japon et cultivée depuis des millénaires en Chine. Décrit dans les pharmacopées traditionnelles japonaise et chinoise, on lui attribue actuellement une activité éclaircissante.

Ce sont des phénylflavones et les kuwanones A, B et C, contenues dans l'extrait de mûrier, qui seraient responsables de l'effet dépigmentant (par inhibition de l'activité de la tyrosinase).



Fig.27 : Mûrier blanc

#### 2.4.4 Les alphahydroxyacides (AHA)

Les acides hydroxylés en alpha ou AHA sont des acides organiques très répandus chez les végétaux (acide glycolique de la canne à sucre, acide malique de la pomme, du coing ou du sorbier, acide citrique des agrumes, acide tartrique du raisin, acide mandélique de l'amande amère...) ; ils sont également présents dans des produits d'origine animale (acide lactique du lait, par exemple). Ces actifs ont de multiples intérêts en cosmétologie : hydratants à faible concentrations (<5%), kératolytiques et donc dépigmentants au-delà.

A très forte concentration (>20%), les AHA peuvent entraîner une épidermolyse et doivent être utilisés sous contrôle médical strict (cas des *peelings* à l'acide glycolique par exemple).

Par ailleurs, aux doses auxquelles ils sont utilisés en cosmétologie, ils sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de la peau aux effets nocifs des UVB, d'où les restrictions d'utilisation qui en sont faites en Allemagne (recommandation de limiter l'utilisation de l'acide glycolique à 4% pour un pH minimal de 3,8 et l'acide lactique à 2,5% pour un pH minimal de 5) [29,9].

#### 2.4.6 Les plantes à flavonoïdes

Certaines plantes ont des propriétés dépigmentantes grâce aux flavonoïdes qu'elles contiennent.

En voici quelques exemples :

- L'artichaut (*Cynara scolymus* L.), l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium* L.), la matricaire (*Matricaria recutita* L.) de la famille des Astéracées.

Ces plantes contiennent de la lutéoline (ou lutéolol) (fig.28).

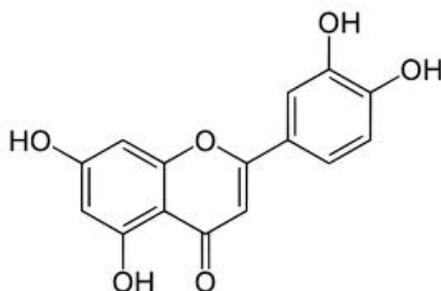


Fig.28 : Formule du lutéolol

Elle inhibe la tyrosinase et bloque le transfert des pigments mélaniques des mélanocytes vers les kératinocytes.

- La scutellaire (*Scutellaria baicalensis*, L.)



Fig.29 : La scutellaire

Originnaire d'Asie, elle est cultivée principalement en Chine, en Sibérie et en Corée. En médecine chinoise, ses racines séchées sont utilisées sous le nom de « oughon » pour leurs propriétés anti-inflammatoires. En cosmétologie, on l'exploite comme éclaircissant de la peau. Les principaux composants de l'extrait de racine de scutellaire sont des flavonoïdes (baicaline et baicaléine), inhibiteurs de la tyrosinase.

- Le mandarinier « Satsuma » (citrus unshiu)



*Fig.30 : Mandarinier*

L'extrait d'écorce est riche en citroflavonoïdes et vitamine C.

## 2.5 La formulation des dépigmentants

Les formes le plus souvent présentées sont des crèmes ou des gels.

Les actifs proprement dits sont accompagnés d'adjuvants qui ont pour but d'en faciliter la pénétration cutanée afin d'atteindre toutes les couches pigmentées de l'épiderme et d'agir au niveau des mélanosomes.

Ces adjuvants peuvent être aussi des actifs. C'est le cas des alpha-hydroxy-acides qui favorisent la desquamation et, en conséquence, diminuent l'incidence de la barrière cutanée tout en facilitant l'élimination des cellules pigmentées de surface. C'est également le cas de l'acide rétinoïque qui entre dans la composition du fameux trio de Kligman pour améliorer les performances de l'hydroquinone et de la dexaméthasone.

On trouvera aussi très souvent du propylène glycol pour augmenter la pénétration et des formes liposomées de l'actif, dans le même but.

La présence de filtres solaires UVA, UVB, paraît indispensable pour éviter l'influence néfaste des radiations actiniques et celle des rayons UV, qui augmentent l'activité des mélanocytes.

Enfin, les antioxydants, associés à l'EDTA, seront précieux pour la conservation des réducteurs très sensibles à l'oxydation tels que l'hydroquinone et la vitamine C.

Certaines molécules dépigmentantes doivent être préservées de la chaleur, de l'oxydation, et être utilisées à des pH bien déterminés. Certaines sont sensibles à la lumière.

Dans les préparations magistrales, la préservation de l'hydroquinone, du méquinol ou de la vitamine C peut poser problème. Il existe des excipients prêts à l'emploi qui facilitent la tâche du formateur, dont un particulièrement indiqué pour la stabilisation de l'hydroquinone (Epsilane®). Mais il est possible de choisir également Biobase® ou tout autre excipient émulsionné de type H/E.

## Exemples de préparations magistrales pharmaceutiques

- Préparation de Kligman et Wallis

Ethanol	47,40%
Propylène glycol	47,40%
Hydroquinone	5,00%
Acide rétinoïque	0,10%
Dexaméthasone	0,10%

L'efficacité sur les hyperpigmentations telles que le mélasma, les éphélides apparaît au bout de 6 semaines.

- Préparations à 20% de monobenzyléther d'hydroquinone
- Préparations à 5%, 8% et 10% de méquinol (monométhyléther d'hydroquinone)
- Préparation renfermant : hydroquinone 2%, AHA 12%, dérivé d'ascorbate 1%
- Préparation contenant : extrait de Busserole 4%, extrait de flavonique d'Achillée millefeuille 10%, hydroquinone 2%, vitamine C 0,25%

### 3.1 L'usage des dépigmentants au quotidien

Entre les préparations du dermatologue, les cosmétiques et les produits vendus sur internet, il peut être difficile de savoir quel remède adopter pour effacer les taches pigmentaires souvent inesthétiques.

Voici quelques réponses à des questions simples mais que l'on se pose souvent.

#### Comment diagnostiquer une hyperpigmentation ?

Le traitement des hyperpigmentations dépend en premier lieu de leur nature. Il faut donc être certain de l'origine exacte du trouble pigmentaire. Celui-ci peut être mélanique ou non mélanique, diffus ou localisé, exclusivement cutané ou révélateur d'une maladie interne. Une démarche logique permet d'établir le diagnostic.

- *L'anamnèse* s'attardera sur les circonstances de survenue de la pigmentation. On relèvera l'histoire médicale du patient et ses médicaments, ses antécédents familiaux, sa profession, ses occupations de loisir... Le cas échéant, on l'interrogera aussi sur d'éventuelles plaintes de santé générale.
- *L'examen clinique* sera réalisé dans de bonnes conditions, en examinant si nécessaire l'ensemble du revêtement cutané. L'éclairage doit être adapté : d'intensité réglable, il sera aussi mobile, pour faire varier l'angle d'incidence des rayons lumineux. On notera la localisation des zones pigmentées, leurs limites et leur disposition.
- L'examen à la lampe de Wood est très utile : celle-ci accentue l'hyperpigmentation lorsque le pigment est épidermique, mais elle l'estompe lorsque le pigment est situé dans le derme. La distinction entre les pigmentations dermiques et épidermiques est importante, car les formes où le pigment est plus profond sont de traitement plus difficile.

- Une *biopsie* est quelquefois nécessaire ; il importe de la réaliser dans une zone où la cicatrice sera peu dommageable. Elle met en évidence la nature du pigment et sa disposition histologique : il s'agit soit de l'augmentation ou de la mauvaise distribution d'un pigment cutané physiologique, soit de la présence d'un pigment normalement absent de la peau.

### **Comment aborder le traitement de l'hyperpigmentation ?**

Chaque fois que possible, on cherchera d'abord à agir sur la cause initiale de l'hyperpigmentation. On envisagera ensuite l'emploi d'un topique dépigmentant, en tenant compte du phototype cutané du patient et de son origine ethnique.

La première mesure est préventive ; l'exposition solaire est systématiquement néfaste, elle aggrave toutes les causes de pigmentation et peut précipiter la récurrence sur des zones traitées. L'éviction des ultraviolets sera donc rigoureuse, tant pendant la cure que par la suite. Des écrans solaires de haut indice de protection seront appliqués plusieurs fois par jour. Les substances photosensibilisantes seront bannies pour le patient (parfums). Les médicaments pris habituellement seront soigneusement étudiés, et les œstroprogestatifs seront rediscutés, voire remplacés par d'autres méthodes contraceptives.

En présence de taches corporelles, quelque soit l'âge du patient, deux précautions sont indispensables :

- Ces préparations ne doivent pas être utilisées sur des grains de beauté ou des taches suspectes, qui pourraient nécessiter un prélèvement.
- Afin d'éviter la confusion entre tache due à l'âge ou au soleil avec un grain de beauté, mieux vaut d'abord faire effectuer un diagnostic par un dermatologue [30].

## Comment savoir vers quels produits s'orienter : cosmétologiques ou dermatologiques ?

Il existe effectivement deux types de produits : les cosmétiques, vendus sans ordonnance médicale, et les préparations prescrites par le dermatologue.

D'un point de vue réglementaire les produits sous prescription dermatologique se différencient par le fait qu'il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) tout comme un médicament.

Contrairement au médicament, la commercialisation d'un produit cosmétique n'est pas soumise à une autorisation de mise sur le marché. En conséquence, les fabricants, importateurs ou responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques assument la responsabilité de la sécurité de leurs produits au travers des dispositions suivantes :

- Obligation d'une déclaration pour ouvrir un établissement de fabrication, conditionnement ou importation.
- Mise à disposition des autorités d'un dossier comprenant (entre autres) l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine.
- Respect des bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire pour les études servant à évaluer la sécurité

La réglementation prévoit également :

- des **listes négatives de substances** (Annexe II de la Dir. 76/768/CEE) qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques.
- Des **listes de substances soumises à restrictions et aux conditions prévues** (Annexe III de la Dir. 76/768/CEE)
- Des **listes positives de substances** (colorants, conservateurs, filtres) utilisables selon certaines conditions (Annexe IV, VI, VII de la Dir. 76/768/CEE).

Ces contraintes expliquent les différences de composition entre cosmétiques et médicaments.

Les premiers sont le plus souvent à base d'acide kojique, d'acide azélaïque, de vitamine C, d'acides de fruits. Les seconds sont des préparations vendues en pharmacie sur prescription médicale, mais qui ne sont pas non plus remboursées par la Sécurité sociale. Ils contiennent souvent de l'hydroquinone.

Le mieux est de commencer par un cosmétique, surtout si les taches ne sont pas trop anciennes (moins de deux ans).

### **Que peut-on attendre de ces produits ?**

Tout dépend en premier lieu de la profondeur de la tache :

- Lorsque le pigment est situé dans l'épiderme, la teinte visible va du brun clair au noir. Il peut s'agir d'une hypermélanocytose (augmentation du nombre des mélanocytes, comme dans les lentigos) ou d'une hypermélaninose (production accrue de mélanine, comme dans les éphélides et les taches café-au-lait) ;
- Lorsque le pigment est plus profond et infiltre le derme, la lésion aura un aspect bleuté : le nævus d'Ota et les taches mongoliques correspondent à l'activité de cellules mélanocytaires dont la migration embryonnaire a été arrêtée dans le derme (hypermélanocytose dermique) [11].

Un cosmétique peut atténuer une tache superficielle et récente en trois à six mois. A défaut de résultat satisfaisant, mieux vaut s'adresser à un dermatologue. Il pourra donner un pronostic dès la première consultation grâce à la lampe de Wood (fig.31), qui évalue la profondeur des taches.



*Fig.31 : photo d'une lampe de Wood*

Les produits de prescription médicale ont des composants plus « agressifs » et sont donc plus efficaces que les cosmétiques, en particulier sur les taches installées ou sur les peaux foncées. *« On obtient en moyenne 60% de réponses positives, atténuation ou disparition, tous types de peaux confondus, explique le Dr Antoine Petit, dermatologue. Pour autant, un principe actif peut ne pas fonctionner, car la réaction de la peau n'est pas toujours prévisible. C'est pourquoi, après quelques semaines d'utilisation sans amélioration, un autre type de produit est prescrit, en général plus concentré. »*

### **Comment les utiliser ?**

La plupart des cosmétiques s'appliquent sur l'ensemble du visage, plus rarement sur les taches uniquement. Une lecture soigneuse de la notice est toujours nécessaire. Les plus efficaces sont en général les sérums, dont les actifs sont plus concentrés. Mais il est possible que la peau réagisse trop intensément, tire ou rougisse. Dans ce cas il est conseillé d'espacer l'utilisation, une ou deux fois par semaine au maximum, en alternance avec les soins quotidiens. L'utilisation d'une crème de jour éclaircissante, moins concentrée, peut être associée.

Quant aux produits de prescription, on préconise généralement une application (voire 2) par jour pendant plusieurs mois (3 à 6 le plus souvent) sur la tache à traiter et uniquement sur celle-ci pour ne pas créer de halo clair. Pour ne pas déborder l'utilisation d'un Coton-Tige est recommandée. Leur utilisation est plutôt conseillée le soir afin d'éviter toute réaction au soleil.

### 3.2 Les autres méthodes de dépigmentation

Au delà des agents locaux de dépigmentation il existe de nombreuses autres méthodes pour lutter contre les taches pigmentaires [28] :

- Le *maquillage*, qui n'est pas un véritable traitement, peut aider à dissimuler une zone hyperpigmentée de petite taille (maquillages correcteurs, comme Couvrance<sup>®</sup> (Avéne) et Unifiance<sup>®</sup> (La Roche Posay)).

- La *cryothérapie* est utilisée sur certaines lésions épidermiques, comme les lentigos actiniques. Elle peut donner lieu à des séquelles dyschromiques hypo- ou hyperpigmentées. On préférera le N<sub>2</sub>O et la neige carbonique à l'azote liquide, trop violent.

- Les *peelings* permettent un décapage épidermique plus ou moins intense. On utilise des acides de fruits (AHA) à forte concentration, principalement l'acide glycolique de 20 à 70 p. 100 [9]. Ils sont réalisables sur peau noire [1], mais avec grande prudence, pour éviter une réaction paradoxale c'est-à-dire une dépigmentation accentuée de la peau. L'acide glycolique est utilisé seul ou en association avec les acides kojique et trichloracétique ; certains y ajoutent 4 p. 100 d'hydroquinone.

- La *microdermabrasion* est efficace pour les lentigos séniles du dos des mains, du visage et des bras. Elle peut occasionner une hyperpigmentation réactionnelle. Sur les pigmentations non mélaniques (tatouages), elle est utilisée en complément des lasers ou de la chirurgie, pour corriger les cicatrices ; elle est inefficace sur les pigments profonds.

- Plusieurs *lasers* sont utilisés pour le traitement des lésions pigmentées.

Le laser rubis émet une longueur d'onde rouge de 694 nm, sélectivement absorbée par les mélanosomes. L'hémoglobine n'est pas stimulée ; il n'y a donc pas de lésion des capillaires cutanés. Ainsi le risque de formation de cicatrices est faible, et la peau est cliniquement normale après la séance. Ses indications sont identiques à celles des lasers alexandrite (755 nm) et Nd-YAG (1 064 nm) : lentignes (lentigo simple et lentigo solaire), éphélides, taches café-au-lait, nævus de Becker, etc.

Des lasers non pigmentaires, comme le CO<sub>2</sub> et l'erbium-YAG, sont quelquefois utilisés. Ils sont plus destructeurs et laissent davantage de cicatrices.

Le laser CO<sub>2</sub> ou la lampe flash permettent un resurfaçage léger, qui atténue les dyschromies actiniques.

Enfin, même s'il est moins spécifique et occasionne un purpura transitoire, le laser à colorant pulsé (510 nm) peut également être utilisé pour traiter des hyperpigmentations.

De plus en plus, on a tendance à associer au cours d'un même traitement des lasers différents : on utilise le laser CO<sub>2</sub> pour détruire les mélanocytes, puis l'alexandrite pour éliminer secondairement la mélanine dermique. La combinaison semble éviter l'hyperpigmentation périphérique fréquemment observée avec les lasers CO<sub>2</sub> utilisés seuls.

- Les *lampes pulsées* sont utilisées pour le traitement de grandes zones, en quelques séances.

### 3.3 Les dépigmentants et leurs risques/effets indésirables

Comme elles sont efficaces, ces crèmes peuvent irriter ou donner de l'eczéma. Auquel cas, il faudra arrêter le traitement et consulter un dermatologue. Les contre-indications sont rares ; seules les femmes enceintes doivent les utiliser qu'occasionnellement et sur une petite surface de peau.

En outre la cortisone peut tout de même occasionner une atrophie, une couperose, une rosacée, des infections ou des complications ophtalmiques. Il est donc important de toujours bien respecter les conseils d'utilisation.

Des effets indésirables cutanés sont souvent imputables à ces produits.

Parmi les effets indésirables cutanés imputés aux produits éclaircissants, les dyschromies hétérogènes sont les plus fréquents : des hyperpigmentations, des hypopigmentations hétérogènes, en confettis, en plaques sont les plus fréquentes. Les formes sévères laissent habituellement des séquelles. D'abord utilisées pour éclaircir la peau, ces crèmes le sont ensuite pour masquer les taches qu'elles provoquent.

Au quotidien, l'application des crèmes varie, soit en quantité, soit en temps d'application il est donc fréquent d'observer une forte dépigmentation aux endroits où la crème s'accumule, sous les bagues, par exemple.

Les deux substances responsables des principaux effets indésirables sont l'hydroquinone et les dermocorticoïdes [3].

#### 3.3.1 Les dermocorticoïdes :

Ils présentent un profil d'effets indésirables homogène.

- Des effets indésirables cutanés.

Les effets indésirables cutanés des corticoïdes sont principalement :

- des amincissements de la peau, alias atrophie cutanées (aux aisselles, aux plis de l'aîne, aux endroits où la peau est plus fine, humide et souvent couverte), vergetures, retards de cicatrisation ;
- la sécheresse de la peau, surtout en regard des tibias, eczémas, prurits, purpuras, acnés, rosacées, nodules ;

- des infections cutanées mycosiques, parasitaires, bactériennes, virales, par immunodépression ;

- de rares réactions d'hypersensibilité, anaphylaxies, le risque étant augmenté par des applications répétées ou prolongées [5,8].

- Des effets indésirables systémiques classiques des corticoïdes [4].

L'application de corticoïdes sur la peau est suivie d'une absorption variable selon les individus, la surface traitée, la présence de lésions de l'épiderme. Cette absorption expose aux effets indésirables à distance classiques des corticoïdes, principalement :

- hypercorticismes ;

- insuffisances surrénaliennes ;

- hypertensions artérielles ;

- hyperglycémies, hypercholestérolémies ;

- troubles neuropsychiques ;

- troubles hydro-électrolytiques, hypokaliémies, rétentions hydrosodées ;

- ostéoporoses ;

- troubles oculaires : cataractes et glaucomes.

### 3.3.2 L'hydroquinone

L'hydroquinone et son dérivé le méquinol présentent d'importants effets indésirables. C'est pour cette raison que l'hydroquinone fait partie de la liste négative de la Directive européenne des cosmétiques.

- Des effets indésirables cutanés

- troubles de la pigmentation, faits de lésions évoquant une ochronose : hyperpigmentations bleues-noires, papules hyperpigmentées en nappe, hypopigmentations non homogène en confettis, ou en plaques, souvent irréversibles, apparaissant environ 6 mois après le début de l'utilisation de crèmes à base d'hydroquinone sur les zones exposées au soleil ; coloration brune des ongles réversible à l'arrêt ;

- épaissement de la peau ;

- irritations de la peau : teintes plus sombres, sensations de douleur ou de brûlure, démangeaisons autour de la bouche, sur la paume des mains et la plante des pieds ;

- carcinome : des études animales ont montré un risque cancérigène de l'hydroquinone ; quelques cas de carcinomes ont été rapportés chez des utilisateurs à long terme [3].

- A distance : attention au foie

L'application d'hydroquinone sur la peau est suivie d'une absorption, variable selon les individus, la surface traitée, la présence de lésions de l'épiderme. Cette absorption expose à des effets indésirables à distance, principalement des atteintes hépatiques en cas de forte exposition.

### 3.4 Analyse du marché des dépigmentants

En officine un large choix de produits dépigmentants est proposé et il est souvent difficile de savoir vers lequel s'orienter. La différence de prix n'est pas toujours un critère de choix. Un produit dépigmentant n'est pas une simple crème hydratante. Le consommateur (la consommatrice) attend une réelle efficacité du produit et veut pouvoir en apprécier les résultats. En première intention les consommateurs (trices) vont en officine ; c'est pourquoi les conseils du pharmacien sont indispensables.

Certains laboratoires ont fait le choix de ne pas proposer des dépigmentants tandis que d'autres se démarquent par ces produits.

Les tableaux suivants rassemblent les principales propriétés des produits pour cinq principales marques : Bioderma, Caudalie, Uriage, Lierac et Darphin.

Bioderma et Uriage sont des marques à positionnement dermatologique pour peau à problèmes. Caudalie et Lierac sont centrées sur le confort et l'esthétique chez la femme. Enfin Darphin adopte un positionnement luxe et haut-de-gamme.

### 3.3.1 Bioderma

<b>Gamme</b>	<b>Propriétés</b>	<b>Principaux composants</b>	<b>Caractéristiques</b>
<b>WHITE OBJECTIVE</b>	<b>Indications</b>		<b>Prix</b>
<p><b>SERUM</b></p> <p>Soin de nuit intensif éclaircissant anti-taches brunes</p> 	<p>Bloque les principales étapes de la pigmentation.</p> <p>Elimine les taches pigmentaires : action exfoliante intense</p>	<p>Complexe White objective®</p> <p>l'acide glycolique</p> <p>La vitamine C</p>	<p>Texture gel rafraîchissante.</p> <p>Sans parfum.</p> <p>32.90 € - 30 ml</p>
<p><b>CREME ACTIVE</b></p> <p>Soin de jour éclaircissant anti-taches brunes</p> 	<p>Bloque les principales étapes de la pigmentation.</p> <p>Prévient la pigmentation photo-induite : haute photoprotection UV (SPF 27).</p>	<p>Complexe White objective®</p> <p>Vitamine C</p> <p>Filtres anti-UVA-UVB</p>	<p>Texture agréable, moelleuse, facile à appliquer.</p> <p>Formule sans parfum.</p> <p>Non comédogène - hypoallergénique.</p> <p>23 € - 30 ml</p>
<p><b>PINCEAU</b></p> <p>Pinceau applicateur concentré suractif anti-taches brunes</p> 	<p>Favorise la disparition des taches brunes et prévient leur apparition</p>	<p>Acide glycolique : action « peeling » intense</p> <p>Filtres anti-UVA-UVB</p>	<p>Application facile et localisée.</p> <p>Texture invisible</p> <p>14€ - 1,6ml</p>

### 3.3.2 Uriage

Soins anti-taches au Nicotinamide pour lutter contre les troubles de la pigmentation.

<p><b>Gamme</b></p> <p><b>DEPIDERM</b></p>	<p><b>Propriétés</b></p> <p><b>Indications</b></p>	<p><b>Principaux composants</b></p>	<p><b>Caractéristiques</b></p> <p><b>Prix</b></p>
<p><b>Soin dépigmentant intensif</b></p> 	<p>Traitement d'attaque de toutes les formes d'hyperpigmentations (taches récentes ou installées) sur le visage, le décolleté ou les mains.</p>	<p>Complexe dépigmentant au Nicotinamide.</p> <p>Action exfoliante des AHA</p>	<p>23,50€ - 30ml</p>
<p><b>SOIN DE JOUR haute protection anti-taches brunes SPF 50</b></p> 	<p>Traitement préventif des risques d'hyperpigmentations liés aux UV. Hyperpigmentations inflammatoires post-traitements dermatologiques (laser, peeling). Cicatrices récentes (acné). Lentigos. Visage, décolleté, mains.</p>	<p>Complexe dépigmentant : Licorice - Nicotinamide - Vitamine C</p> <p>Filtres anti-UVA/UVB</p>	<p>25€ - 30ml</p>

### 3.3.3 Caudalie

CAUDALIE Stabilisée et titrée, la Viniférine, extraite de la sève des sarments de vigne, corrige les taches existantes, prévient leur apparition et redonne éclat et luminosité au teint.

Gamme	Propriétés  Indications	Principaux composants	Caractéristiques  Prix
<p><b>SERUM</b>  <b>éclat anti-taches</b></p> 	<p>Corrige les taches existantes, prévient leur apparition et sublime l'éclat du teint.</p> <p>Action anti-oxydante (protection contre les radicaux libres)</p>	<p>Viniférine de vigne brevetée et titrée à 1000 ppm</p>	<p>44 € - 30 ml</p>
<p><b>CREME éclat anti-taches IP15</b></p> 	<p>Elimine les taches existantes et prévient l'apparition de nouvelles taches.</p> <p>Protège du soleil et des radicaux libres.</p> <p>Action hydratante</p>	<p>Viniférine de vigne brevetée et titrée à 500 ppm,  beurre de karité, acide hyaluronique, pro-vitamine B5,</p>	<p>39.00 € - 30 ml</p>
<p><b>CREME nuit anti-taches</b></p> 	<p>Elimine les taches existantes et prévient l'apparition de nouvelles taches</p>	<p>Viniférine de vigne brevetée et titrée à 500 ppm, biopeeling doux d'acide de raisin</p>	<p>39.00 € - 30 ml</p>

### 3.3.4 Lierac

Gamme	Propriétés  Indications	Principaux composants	Caractéristiques  Prix
<p><b>CORRECTEUR ANTI-TACHES</b></p> 	<p>Eclaircit le teint et prévient l'apparition de taches brunes.</p> <p>Protection active face aux rayonnements UV.</p>	<p>LIPOQUINOSOMES™ : 5%, complexe blanchissant : 10%, filtres solaires UVA/UVB, pigments réflecteurs de lumière.</p>	<p>25€ - 50 ml</p>
<p><b>ANTI-TACHE CORRECTION ACTIVE</b></p> 	<p>Programme dépigmentant renforcé en 2 étapes : 1<sup>ère</sup> étape : l'Essence activatrice de dépigmentation (10% d'AHAs) atténue la couleur des taches brunes 2<sup>e</sup> étape : Le Sérum intensif prévient la réapparition des taches brunes.</p>	<p><b>Essence activatrice de dépigmentation :</b> AHA 10% (acide glycolique 5%, acide lactique 5%), lactate de sodium.</p> <p><b>Sérum intensif dépigmentant :</b> Complexe hautement dépigmentant 2,75 % (vitamine C stabilisée + extrait végétal de mandréty + extrait de micro-algue), extrait de litchi 2%.</p>	<p>Étape 1 : Appliquer l'Essence activatrice de dépigmentation le matin et le soir sur les taches brunes. Étape 2 : Appliquer le sérum le matin et le soir sur l'ensemble de la zone à traiter après l'essence. Le programme est à utiliser en cure de 6 semaines minimum.</p> <p>Essence : roll-on 5 ml. Sérum : flacon-pompe 30 ml. 45€</p>

L'extrait végétal de litchi prévient la réapparition des taches brunes et améliore la qualité de la peau.

### 3.3.5 Darphin

<b>Gamme</b>	<b>Propriétés</b> <b>Indications</b>	<b>Principaux composants</b>	<b>Caractéristiques</b> <b>Prix</b>
<p><b>MELAPERFECT</b> <b>Base anti-taches</b> <b>harmonisante</b></p> 	<p>harmoniser le teint, réduire visiblement les taches brunes et d'embellir la peau</p>	<p>SELECTIV MELA SYSTEM™ complexe innovant associant un ingrédient naturel breveté issu de la biotechnologie (extrait de champignon Trametes) et des actifs végétaux scrupuleusement sélectionnés. Actifs anti-oxydants</p>	<p>flacon pompe 30ml 62,00 €</p>

Cette analyse permet de mettre en avant le large choix de produits dépigmentants présents à l'officine, mais aussi la diversité dans les actifs utilisés. Le conseil du pharmacien tient donc un rôle essentiel dans la vente de ces produits dépigmentants.

## **CONCLUSION**

Prisés depuis fort longtemps dans les pays asiatiques où la blancheur de la peau est un critère esthétique important, les produits dépigmentants sont aujourd'hui très appréciés par les populations occidentales. Au cours des cinquante dernières années, notre mode de vie a changé et les critères de beauté ont beaucoup évolué : avoir un teint hâlé est devenu un critère esthétique majeur. Cependant, ce résultat n'est obtenu qu'au prix d'expositions au soleil souvent intenses ! Il est maintenant bien connu que ces dernières sont la cause de mélanomes et d'une accélération du vieillissement cutané (héliodermie), mais aussi, à un moindre degré de gravité, de l'apparition de taches inesthétiques.

C'est dans l'épiderme, et plus précisément dans la couche de renouvellement, que se trouvent les mélanocytes, une armée de cellules responsables de la synthèse des mélanines. Celle-ci s'effectue en permanence, mais sera fortement stimulée sous l'effet des rayons ultraviolets B. Les mélanines ont un pouvoir d'absorption des ultraviolets ; elles protègent ainsi la peau agressée par les radiations solaires ce qui se traduit par un bronzage plus ou moins intense.

Au delà de son rôle protecteur, la mélanine est responsable de l'apparition de taches pigmentaires. Elles sont dues à des dérèglements au niveau de la synthèse de mélanine. Les causes de ces dérèglements sont multiples : pathologies, prises médicamenteuses, grossesse... mais la conséquence est souvent la même : des hyperpigmentations que l'on veut à tout prix faire disparaître. Nous vivons en effet dans un monde qui ne semble pas bien tolérer les "imperfections" et pour de nombreuses personnes, un excès de pigmentation cutanée cause un préjudice esthétique. Particulièrement si la pigmentation se situe sur le visage ou sur les mains, qu'elle attire le regard ou qu'elle donne l'impression d'un vieillissement prématuré.

C'est dans ce but que la recherche ne cesse de développer de nouveaux actifs dépigmentants afin d'offrir une efficacité toujours meilleure. De cibles et d'origines différentes ces actifs sont très variés, afin d'offrir aux patient(e)s un traitement adapté.

Il est effectivement envisagé de parler de traitement pour les dépigmentants qui sont à la frontière entre produit cosmétique et médicament. En effet une hyperpigmentation notamment sur le visage amène très souvent un(e) patient(e) à consulter un dermatologue qui lui prescrit la molécule appropriée à son type de tache. Le rôle du pharmacien par la suite est alors essentiel afin d'apporter les conseils associés qui optimiseront l'efficacité du traitement.

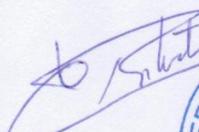
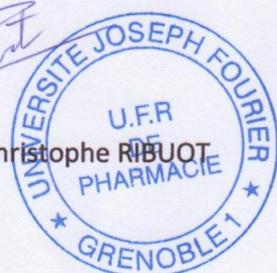
Actuellement la recherche est toujours très active avec un marché très prometteur dans une société où l'esthétisme et la jeunesse sont des préoccupations constantes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23/8/2011



LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE


UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Dépt. de Pharmacochimie Moléculaire - DPM  
UMR 5063 - Pharmacotechnie  
Pr. D. WOUESSIDJEWÉ  
Bât E André Rassat  
301, avenue de la Chimie - BP 53  
38041 GRENOBLE Cedex 9

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Szabo G. et al., *Racial differences in the fate of melanosomes in human epidermis.*  
Nature, 1969. 222(198) : p. 1081-1082.
  
2. Montagna W. et Carlisle K., *The architecture of black and white facial skin.*  
J Am Acad Dermatol, 1991. P. 929-937
  
3. Prescrire La Revue n°311 Mai 2011 Tome 31 p350-357
  
4. Sène D et coll. « Insuffisance surrénalienne haute symptomatique compliquant l'usage de dermocorticoïdes pour dépigmentation volontaire » Rev Méd Interne 2008 ; 29 : 1030-1033
  
5. Prescrire Rédaction « Effets indésirables cutanés des corticoïdes inhalés » *Rev Prescrire* 2007 ; **28** (279) : 25.
  
6. Olumide YM et coll. « Complications of chronic use of skin lightening cosmetics » *Int J Dermatol* 2008 ; **47** (4) : 344-352
  
7. Prescrire Rédaction « Peau noire, masques blancs » *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (108) : 305
  
8. Prescrire Rédaction « 18-1-3. Patients sous corticoïde » » *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326) (suppl. interactions médicamenteuses).
  
9. Dr Marion Josse, Dr Céline Couteau, Pr Laurence Coiffard Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, Nantes « Hyperpigmentations, dépigmentants et éclaircissant : le point en 2004 ». BEDC Vol.12 – N°5 p. 100-103
  
10. Pr Marie-Claude Martini Faculté de Pharmacie, Lyon « Dépigmentation et dépigmentants ». BEDC Vol. 11 – N°2 p.46-50

11. Sante magazine janvier 2011 « Que valent les produits dépigmentants ? »p. 80-81
12. Dr Marion Josse, Dr Céline Couteau, Pr Laurence Coiffard Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, Nantes « Hyperpigmentations, dépigmentants et éclaircissant : traitements et solutions cosmétiques (II) ». BEDC Vol 12 – N°7 p150-154
13. P. BAHADORAN – Hôpital de l'Archet II – Service de dermatologie « Les Hyperpigmentations ». *Nouv. Dermatol.* 2005 ; 24 : 253-261
14. B. CRIBIER. « Vous avez dit lentigo ? » *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 :597-600
15. Ortonne JP, Brocard E, Floret D et *al.* Valeur diagnostique des taches café-au-lait (TCL). *Ann Dermatol Venereol* 1980 ; 107 :313-327.
16. Balloti R, Ortonne JP – Contrôle de la mélanogenèse : les mécanismes moléculaires de mieux en mieux connus. *Cosmétologie* 1997 ; 16 :32-35
17. Chevallier J – Naevus de Otta. *Nouv. Dermatol* 1996 ; 15 :473
18. Castanet J, Ortonne JP – *Lésions pigmentées*. Paris Elsevier, 1998.
19. Biosnic S, Branchet MC, Benslam L, Pauwels C – Traitements des hyperpigmentations. *Abstract Dermatologie*, 1995, 263 : 15-19
20. Daniel F – *Troubles de la pigmentation cutanée*. Paris, Masson, 1996.
21. Poli F – Les troubles pigmentaires : les dépigmentants. *Objectif Peau* 1995 ; 4 :374-77
22. Chavigny C – Dépigmentants : de nouvelles voies en perspective. *Parf Cosm Act* 2000 ; 155 : 44-53
23. Balloti R - la pigmentation mélanique cutanée *bedc.*, 1998, 7(6) :148-154

24. Barbarit I- les dépigmentants : des corticoïdes à l'acide kojique. These Doct. Pharm, 1999, Nantes
25. Bean JC, Amblard – Peau et soleil. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles Masson Edition, 1999, Paris : 363-374
26. Berttolotto C., Balloti R. La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse ; Cosmétologie, 1999, 24 : 20-22
27. Boisnics S, Branchet MC, Benslam L, Pauwels C. Traitements des hyperpigmentations ; Abstract Dermatologie, Hebdo, 1995, 263 : 15-19
28. Chavigny C. Dépigmentants : de nouvelles voies en perspective ; Parfums Cosmétiques Actualités (PCA), 2000, 155 : 44-53
29. Coiffard C. Coiffard L. Dépigmentants : ces molécules qui blanchissent la peau ; Porphyre, 1998, 347 : 16-18
30. Fouks N. le point sur les dépigmentants ; Les Nouvelles Esthétiques, 1997, 481 :56-59
31. Laboratoire La Roche Posay ; Plaquette interne MELA D
32. Ortonne JP. Anomalies de la pigmentation cutanée ; In : Traité de médecine Medecine Sciences Flammmarion, 1996, Paris :731-737
33. Monnier C. Les plantes médicinales, vertus et traditions ; Edition Privat, 2002
34. Montagne L. Hyperpigmentation et place des dépigmentants en 2001. Conseil du pharmacien. Thèse Doct. Pharm, 2001, Clermont Ferrand
35. Ortonne JP et coll. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. Plenum Press New York, 1983

36. Lacour JP. Le mélasma : physiopathologie et traitement  
Réalités thérapeutiques en Dermatologie et Vénérologie, 1996, 62 :7-17

#### SITES INTERNET

<http://www.univadis.fr> (VIDALpro) consulté en Juillet 2011

<http://www.caudalie.com> consulté en Aout 2011

<http://www.labo-uriage.com> consulté en Juillet 2011

<http://www.bioderma.com> consulté en Juin 2011

<http://www.darphin.fr> consulté en Juin 2011

<http://webpeda.ac-montpellier.fr/spc/ABCDORGA/Famille/PIGMENTDELAPEAU.html>  
consulté en Mai 2011

<http://www.ac-reims.fr/datice/biochimie/resbioch/cg/sujetecritcg2005.pdf> consulté en Mai  
2011

<http://www.histo-moleculaire.com/epiderme/page/page136.htm> consulté en Mai 2011

<http://www.atlas-dermato.org/cours/Semiologie.htm>



# Serment des Apothicairees



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.