



Rôle de la lumière visible dans la prévention des rechutes du mélasma pendant la saison estivale : étude interventionnelle prospective randomisée comparative avec évaluation en insu du traitement reçu

Fériel Boukari

► To cite this version:

Fériel Boukari. Rôle de la lumière visible dans la prévention des rechutes du mélasma pendant la saison estivale : étude interventionnelle prospective randomisée comparative avec évaluation en insu du traitement reçu. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01294497

HAL Id: dumas-01294497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01294497>

Submitted on 29 Mar 2016

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.

Fériel BOUKARI

Rôle de la lumière visible dans la prévention des rechutes
du mélasma pendant la saison estivale

*Etude interventionnelle prospective randomisée
comparative avec évaluation en insu du traitement reçu*

Nice 2015

Université de Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine de Nice

**RÔLE DE LA LUMIÈRE VISIBLE DANS LA
PRÉVENTION DES RECHUTES DE MELASMA
PENDANT LA SAISON ESTIVALE**

Thèse d'exercice de Médecine

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine

Le 15 Janvier 2015

Par Mademoiselle **BOUKARI Fériel**, née le 25 Février 1987 à Alger

Pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Examineurs de la thèse :

Président	M. Le Professeur Jean-Philippe LACOUR
Assesseurs	M. Le Professeur Philippe BAHADORAN
	Mme le Docteur Catherine QUEILLE - ROUSSEL
	Mme Le Docteur Florence LE DUFF
Directeur de thèse	M. le Professeur Thierry PASSERON

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelyse

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HAR TER Michel

M. INGLES AKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)

M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
Ml.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Table des matières

Remerciements.....	12
Abréviations.....	19
1. Introduction.....	20
1.1 Physiologie de la pigmentation et principes de photobiologie.....	20
1.1.1 La mélanogénèse et l'unité épidermique de mélanisation.....	21
1.1.2 Le rayonnement solaire et ses effets biologiques :.....	23
1.1.2.1 Nature et variabilité des radiations électromagnétiques :	23
1.1.2.2 Effets biologiques :	
• Ultraviolets.....	24
• Lumière visible.....	27
1.2 Le mélasma.....	32
1.2.1 Définition et épidémiologie.....	32
1.2.2 Physiopathologie : un désordre pigmentaire multifactoriel.....	32
• Le phototype.....	32
• L'exposition solaire.....	33
• Hypothèse hormonale.....	34
• Hypothèse génétique	35
• Hypothèse vasculaire.....	35
• Hypothèse inflammatoire.....	35
1.2.3 Aspects cliniques, outils diagnostiques et histologie.....	36
1.2.4 Diagnostics différentiels.....	41
1.2.5 Evaluation.....	41

1.2.6	Qualité de vie.....	42
1.2.7	Thérapeutique.....	43
	• Eviction des facteurs favorisants.....	43
	• Le trio de Kligman.....	43
	• Le traitement d'entretien.....	45
	• Lasers pigmentaires et vasculaires.....	45

2.Prévention des rechutes estivales de mélasma et lumière visible : étude interventionnelle prospective randomisée comparative avec évaluation en insu du traitement reçu.....47

2.1 Méthodes.....47

2.1.1	Objectifs de l'étude.....	47
2.1.2	Evaluation spectrophotométrique.....	47
2.1.3	Design de l'étude.....	48
2.1.4	Population étudiée.....	48
2.1.5	Intervention	49
2.1.6	Evaluation.....	50
2.1.7	Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	51
2.1.8	Analyse statistique.....	51

2.2 Résultats.....52

2.2.1	Données spectrophotométriques	52
2.2.2	Population étudiée : données démographiques.....	52
2.2.3	Quantité de produits utilisée.....	52
2.2.4	Efficacité.....	55
2.2.5	Tolérance.....	55
2.2.6	Questionnaire aux patients.....	56

2.3 Discussion.....60

2.4 Conclusion et perspectives.....61

2.5 Résumé.....63

2.6 Bibliographie.....64

2.7	Publication Research Letter <i>JAAD</i> , 2014.....	70
-----	---	----

2.8	Annexes.....	72
-----	--------------	----

2.8.1	Phototypes selon la classification de Fitzpatrick.....	72
2.8.2	Calcul de l'angle typologique individuel (ITA).....	73
2.8.3	Evaluation globale de l'efficacité par l'investigateur : l'IGA.....	74
2.8.4	Questionnaire d'acceptabilité et de confort.....	75

3.	Serment d'Hippocrate.....	77
----	---------------------------	----

4. Liste des figures

Figure 1 : Du mélanocyte au kératinocyte : synthèse des mélanines et voies de signalisations intracellulaires.....	22
Figure 2 : Nature du rayonnement solaire et propriétés.....	26
Figure 3 : Le spectre d'absorption de la lumière visible par les différents chromophores de la peau.....	28
Figure 4 : Capacités d'absorption des radiations visibles des produits A et B par spectrophotométrie.....	52
Figure 5 : Flow chart de l'étude.....	53
Figure 6 : Evolution du score MASI entre M0 et M6 des deux groupes.....	55
Figure 7 : Score IGA moyen des deux groupes.....	56

5. Liste des tableaux

Tableau 1 : Pigmentation facultative induite par les UVA et les UVB.....	27
Tableau 2 : Comparaison de la pigmentation induite UV versus lumière visible.....	30
Tableau 3 : Données démographiques et cliniques à M0.....	54
Tableau 4 : Réponses au questionnaire d'acceptabilité et de confort.....	76

Remerciements

Merci à ma famille,

Mes parents, merci pour votre amour, votre soutien sans failles. Vous m'avez transmis votre passion commune pour la Médecine mais entre les alvéoles et les hormones, j'ai choisi la peau. Je vous dédie cette thèse, je vous aime.

Ma sœur chérie, Lilya. Je serai toujours là pour toi. Je t'aime.

Ma maminette adorée, je suis fière de te présenter mon travail et que tu découvres le monde dermatologique de ta Fifi, « elle a grandi ! ».

À **mes tontons** des îles, je vous aime.

À **ma tata Oria et Serge, mes cousins Samy, Johann, David**, pour votre présence, notre complicité m'est chère. J'ai hâte de vivre près de vous pendant 6 mois.

À tous **mes oncles, tantes, cousins et cousines** que je vois moins souvent de l'autre côté de la Méditerranée ou de l'Atlantique, quel bonheur de vous retrouver chaque fois.

À **Tina et Camilla** qui me connaissent si bien et que j'aime très fort.

À **l'Algérie**, ma co-patrie, ma terre natale.

À **Joan**, la raison n'est pas notre alliée mais j'espère te garder très longtemps.

À **mes amis**, rencontrés dans les étapes clés de la vie. Merci pour votre soutien, votre amour et votre présence inconditionnelle. Vous formez un roc, un pilier sur lequel je peux sans cesse m'appuyer et c'est une chance.

Joanne (nos souvenirs remontent à l'ère primaire, quelle chance ma douce !), **Sarah** (voisine de cœur et de palier pour toujours), **Lorelei** (je te tiens pour responsable de mes crampes zygomatiques chroniques, mon Soleil !), **Emma** (ma Fraise, garde ta pulpe et ton esprit artiste que j'aime !), **Cindy** (Mlle Ravilhac, quel ravissement de vous connaître !), **Laurianne** (Louise Attaque avait raison mon roseau et pour la vie), **Rose** (délit de complicité ayant débuté en 1997, pas prêt de s'arrêter, tu es en or), **Fanny** (garde ta joie de vivre, elle m'est essentielle !), **Marion** (un talent d'écoute et de générosité, merci), **Laure** (même mariée, tu restes une amie fidèle),

Jean (bon le patron, poutine+queue de castor+ Mont Royal = durée limitée dans le temps, tu me manques !), **Florine** (idem chérie palmier+pirogue+Amazonie = commence à bien faire).

La faculté de Médecine regorge aussi de perles : **Johann** (quelqu'un qui parle le même langage que moi, qui me comprend, un frère un vrai et c'est rare !), **Nathalie** (de l'amphi P1 au clinicat, tu es toujours là pour moi et tu sais que c'est bilatéral et symétrique!), **Boris** (mon Palmito préféré !), **Laura et Mélanie** (mes néo-parisiennes géniales, prêtes à me supporter à nouveau ?), **Marine & Olivier** (mes chéris-cocos, restez surtout comme ça, c'est du bonheur en barre de vous avoir), **Jean-Luc & Mika** (mes tontons blagueurs !), **Sarah** (on dirait que tu as choisi le pays des yétis, merci pour ces bons moments de l'externat.)

À **Maxime** avec qui j'ai partagé une tranche de vie et qui m'a toujours soutenue, et à ta famille que j'adore.

À mon maître et Président du jury de thèse,

Monsieur le **Professeur Jean-Philippe LACOUR**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. J'éprouve un immense respect pour vous et je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé pendant mon apprentissage. Votre grand sens clinique, votre sérieux et votre disponibilité sont des garants de la « très bonne santé » du service, que vous avez su maintenir dans la continuité du Pr Ortonne.

Je suis fière de faire partie de votre équipe et j'espère y rester pour de nombreuses années encore.

À mon maître et juge,

Monsieur le **Professeur Philippe BAHADORAN**, je suis sensible à votre jugement sur ce travail. Depuis les bancs de la Faculté de Médecine jusqu'à aujourd'hui, j'ai pu bénéficier de votre enseignement et de vos conseils précieux. et vos travaux sur la pigmentation cutanée à travers notamment l'imagerie cutanée non invasive vous rendent sensible à la problématique du mélasma. Je suis également fière de collaborer avec vous en matière de Dermoscopie et soyez assuré de mon profond respect.

À mon maître et juge,

Madame le Docteur QUEILLE-ROUSSEL Catherine, je suis sincèrement touchée que vous participiez au jury de cette thèse. En tant que Directrice du Centre de Pharmacologie Clinique Appliquée à la Dermatologie, vous avez participé à l'élaboration de ce travail et je vous en remercie. Cette collaboration et cette proximité avec le service ouvre la voie à des projets de recherche clinique intéressants pour les internes.

À mon maître et juge,

Madame le Docteur Florence le DUFF, je suis très honorée et enchantée de vous compter parmi les membres du jury de mon travail de thèse. J'ai eu la chance de commencer l'apprentissage de la Dermatologie à vos côtés à mon arrivée dans le service. Vous êtes une excellente dermatologue et dotée d'une grande générosité et capacité d'écoute. Merci pour ces années de collaboration professionnelle mais également extra-hospitalière.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur PASSERON, je vous prie d'accepter mes sincères remerciements pour m'avoir dirigée dans ce travail. Vous m'avez transmis avec dynamisme et une grande gentillesse votre passion de la Dermatologie sous tous ces aspects - scientifiques, éthiques et bien sûr cliniques - et ce, en toute modestie. Je vous suis très reconnaissante pour ce compagnonnage et suis très honorée et fière d'avoir apporté « ma pierre à l'édifice de la Pigmentation ».

Je remercie également le **Dr FONTAS** qui a réalisé l'analyse statistique de ce travail ainsi que **Luc DUTEIL** pour son aide précieuse dans l'élaboration du protocole. Je remercie Mme **Aurélié FAUGER**, attachée de recherche clinique du laboratoire BIODERMA pour son aide.

Je remercie pour leur enseignement, leur disponibilité tous mes maîtres d'internat en Dermatologie mais également en Médecine interne et Maladies Infectieuses :

- le Docteur **Damien GIACCHERO** : ta pédagogie me manque, de même que ton originalité et surtout ta profonde sensibilité. Tu m'as énormément appris et je t'en remercie.
- Le Docteur **Christine CHIAVERINI**
- Le Docteur **Denis QUINSAT** et le Docteur **Charlie GUILLAUMONT** pour les visites animées et enrichissantes !
- Le Docteur **Eric CUA** : ce semestre n'aura pas été le même sans ta présence. Merci !
- Le Docteur **Evelyne BERNARD**
- Le Professeur **Pierre-Marie ROGER**

Je remercie aussi mes co-internes, collègues et amis : **Katerina TSILIKA** (un vrai coup de foudre amical, ta générosité, ton écoute, ton sens de l'humour ont marqué mon internat, tu me manques), **Marine CAVALIE** (que deviendrais-je sans notre complicité, nos bavardages, nos anglicismes, quelle chance j'ai d'être ta future co-chef, à quand la boule à facettes dans le bureau des CCA ?), **Henri MONTAUDIE** (bien sûr que tu es mon maître et ce depuis 2008... je t'ai suivi partout et je suis très contente parce que ce n'est pas prêt de s'arrêter, merci pour tout) , **Eléa BLANCHOUIN** (tu as été une mère et une véritable confidente pour moi, j'ai eu une chance inouïe d'avoir pu travailler avec toi, tu es un excellent médecin), **Yona HARMELIN** (« petit chat » on a partagé beaucoup pendant notre internat, je n'oublierai pas ta douceur et ta présence), **Alexandra PICARD** (ma filleule dermatologique, tu pourras toujours compter sur moi, je t'apprécie beaucoup), **Catherine SURINACH** (ton départ à Nîmes n'a rien enlevé à notre copinage, continue à nous concocter des bonnes surinades !) **Momen PHARAON** (on formait un beau trio franco-algéro-greco-saoudien, je te souhaite une belle

réussite familiale et professionnelle auprès des tiens), **Hélène TAQUIN(e)** (ta gentillesse et ta vivacité sont très agréables, « tatie » Boukari ne sera jamais loin de toi), **Nouran ERFAN** (merci pour ton aide et ta présence en HJ), **Sophie MAZELLIER** (pétillante comme toujours, à ne jamais changer !), **Adeline LE GUENNEC** (tu es sûre que tu ne veux pas faire un droit au remords, j'en informe Madame si tu veux, merci pour ta joie de vivre), **Hadile MUTAR** et **Clara FORTIER** (6mois c'est déjà pas mal mais ça suffit pas !), **Coraline BENCE**, **Huda BAHAKEEM**, **Auréliе LORGEOU** (bienvenue dans la skinteam jeune padawan, tu es validée, c'est bon !), **Vincent BELLO** (qui aura survécu à ce poulailler féminin !). Les garçons **Julien DUFORESTEL**, **Julian SZEPETOWSKI** et **Olivier BUHART**, avec qui j'ai vécu de supers moments antibois, rhaaaaaïïï !

Un grand merci au **Dr LAGRANGE** pour sa douceur, son savoir-faire et son grand sens de la pédagogie, au **Dr POCHET** pour ses conseils chirurgicaux.

Je remercie aussi mes chefs de clinique : le Docteur **Laura SILLARD** (quel plaisir de travailler avec toi !), le Docteur **Emeline CASTELA** avec qui j'ai eu moins l'occasion de travailler mais que je remercie pour sa disponibilité et ses connaissances.

Un grand merci à **Nathalie, Isabelle et Audrey** du centre Laser qui m'ont beaucoup aidée, attendue et qui ont accueilli avec leur talent inimitable les patients de ce protocole.

À tout le personnel du service de Dermatologie entre le -1 et le 5^{ème}, vous faites tous un travail formidable, j'ai plaisir à travailler à vous tous : **Sandra Soussan** (ma copine !), **Olivia**, (Didounette, le tissu ne nous quittera jamais !) **Sandrine N**, **Stéphanie G**, **Valérie** (« Firiël » vous aime !), **Sandra Serre**, **Isabelle Gardie**, **Danielle** (lou pitchoun, m'en bati siou nissart dermato!), **Sandrine C**, **Christelle S**, **Sylvie**, **Christelle D**, **Mika** (à quand les doubles des clés des consultations ? merci pour ta gentillesse), **Carole**, **Anne** (j'avais 20 ans quand je suis arrivée bébé externe avec vous), **Serge** (tu es toujours là quand même), **Marie-Jo**, **Jojo**, **Wilma**, **Christine** et **Nathalie** (de vraies mamans nocturnes pour adoucir les gardes), **Stéphanie L**, **Dr Khemis**, **Sonia**, **Fred**, **Chantal L**, **Virginie C**, **Cathy**, **Christine C**, **Vanessa**, (restez comme ça les filles !) mai aussi **Virginie R**, **Brigitte**, **Julie C**.

Une transition dermatologico-infectiologique : **Sophie ESTRAN**, tu n'as jamais réussi malgré tes efforts à me faire goûter le gelodiet goût passion et autres fantaisies diététiques mais par contre j'ai réussi à t'adorer quand même, merci d'être là. Un grand merci à ma dream team de Maladies Infectieuses, je vous adore : **Elisa DEMONCHY** (je t'admirais déjà externe, reste comme tu es, très bonne clinicienne et super copine), **Nicolas WEISS** (aaaalors là, comment

ne pas déverser un fleuve, une logorrhée de compliments à ce co-interne génialissime, un semestre délirant, hilarant, un grand merci pour notre complicité, tu ne seras jamais « viré » de mon cœur), **Cécile CAISSO** (sacrée docteur, vive la 42bis, les patient conscients ou inconscients ont de la chance de tomber sur toi!), **Karine RISSO** (pour ta disponibilité et ta gentillesse !), **Astrid MALEZIEUX** mais aussi l'équipe infirmière au top pour gérer ce service **Olivier, Hoaï, Emeline, Amandine, Annabelle, Marinette, Danielle.**

Les amis du collège et du lycée que j'ai la chance de continuer à voir : **Alix Jeambrun** (tu resteras ma petite miette), **Florence Robert, Marie Castel** (minoune, on a tant partagé !), **Laetitia Smadja, Rebecca Benichou.**

Un grand merci à l'équipe 11 du C3M pour m'avoir supporté pendant 9 mois, une gestation de master, le Docteur **Sophie TARTARE-DECKERT**, sa douceur et sa gentillesse, **Anaïs POTTIER** (maman kangou géniale), Docteur **Christophe GIRARD** (quel pédagogue et quel ami, merci !), **Rania BENJOUIRA** (colocatrice de bureau que je n'oublierai pas !), **Amine et Nedra**, vous êtes au top !

À mes copains-thérapeutes ostéo-articulo-dentaires **Lucie RATEL et Jean-Renaud ETTORE** qui ont refait de nouvelles dents et de nouvelles articulations pour une stressée chronique, merci les amoureux ! Des pensées sincères pour **Doumé, Aurélie, Hélène, Aurélien** et leurs **mômes, Céline** j'espère que nous continuerons à partager de bons moments.

Merci aux copains de promo et les internes niçois avec qui j'ai pu partager de belles années : **Marie Castel, Juliette Jeannel, Delphine, Mathilde B, John, Maxime G, Charlotte P, Florence Sattonnet, Hélène Darmon , Irina Radoman, Sophie Simonneau, Morgane Plutino, Olivier Camuzard, Jeremy Rezaï et Jérémy Tordo, Louis Bacconi, Maxime Lamèche** (Guéné riprizent...rat'mille 500 ?) **Sibylle Blanc** (ah l'U1 !), **Alexander Falk, Marine Sanchez, Lionel Mendel, Renaud Siboni, Leïla Benkiran, Carole Babled, Laure- Elise Calderon, Uriel Assouline, Guillaume Barbara, Sibel Molva, Stéphanie Bernardin, Mylène Duong, Clément et Alix Mani.**

Une pensée pour toute l'équipe du M3A d'Antibes à La Fontonne : **Laurence Rogeau, Emilie, Maëlle.** Un grand merci à ces petits êtres sensibles qu'on influence tant qui ne demandent qu'à être bien traités : mes « externes » favoris **Léa Fantino, Mathilde Layet, Mathilde Mayerus.** Et enfin à **tous les patients** qui nous animent chaque jour. Du collier de perles à la croûte si gentiment offerts, aux annonces difficiles et émouvantes, ça en fait des histoires à raconter !

«La peau soustrait l'équilibre de notre milieu interne aux perturbations exogènes, mais dans sa forme, sa texture, sa coloration, ses cicatrices, elle conserve des marques de ces perturbations. [...] La peau est perméable et imperméable. Elle est superficielle et profonde. Elle est véridique et trompeuse. [...] Elle nous fournit autant en douleurs qu'en plaisirs. La peau est solide et fragile. Elle est au service du cerveau mais elle se régénère alors que les cellules nerveuses ne le peuvent pas. Elle traduit par sa minceur, sa vulnérabilité, notre détresse originaire, plus grande que celle de toutes les autres espèces et en même temps notre souplesse adaptative et évolutive ».

Préliminaires épistémologiques. Didier ANZIEU. Le Moi-Peau ; page 39.

Abréviations

α MSH	alpha melanostimulating hormone
DCT	daupachrome tautomérase
DEM	dose érythémateuse minimale
DKK1	dickkopf-1
DT	<i>delayed tanning</i> ou pigmentation retardée
ERO	espèces réactives de l'oxygène
FPS	facteur de protection solaire
HGF	hepatocyte growth factor
IPD	pigmentation immédiate
LV	lumière visible
MITF	microphthalmia-associated transcription factor
MMP	matrix metalloproteinases (ou gélatinases)
MC1R	melanocortin 1 receptor
NRG1	neuregulin - 1
LCP	laser à colorant pulsé
PKA	protéine kinase A
POMC	proopiomelanocortine
PPD	pigmentation persistante
PPS	produit de protection solaire
TYRP	tyrosin related protein
UV	ultraviolets
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Introduction

Le mélasma est une affection caractérisée par des macules hyperpigmentées symétriques du visage. Il est aussi appelé *chloasma* ou masque de grossesse. Tandis que l'étiologie exacte reste inconnue, plusieurs facteurs de risque bien déterminés existent : phototype élevé, prédisposition génétique, exposition solaire, grossesse et traitements hormonaux. Le mélasma est difficile à traiter et a un impact négatif significatif sur la qualité de vie. Malgré l'application rigoureuse de crèmes solaires à large spectre anti-ultraviolets (UVB et UVA), tous les patients aggravent leur mélasma pendant la saison estivale. Des travaux ont mis en évidence que la lumière visible (400-700nm) pouvait induire une hyperpigmentation durable, notamment chez les personnes de phototypes élevés. Son implication dans les rechutes de dermatoses photo-aggravées comme le mélasma est suspectée. Ce travail se fonde sur l'hypothèse selon laquelle **les rechutes de mélasma seraient liées non seulement aux expositions aux UV mais aussi à la lumière visible** et qu'une crème solaire protégeant à la fois du rayonnement visible et des UV serait plus efficace qu'une crème solaire anti-UVA et UVB seuls. Mais il est nécessaire de rappeler les bases fondamentales du système pigmentaire pour mieux appréhender la pathologie et ses problématiques.

1.1 Physiologie de la pigmentation et principes de photobiologie

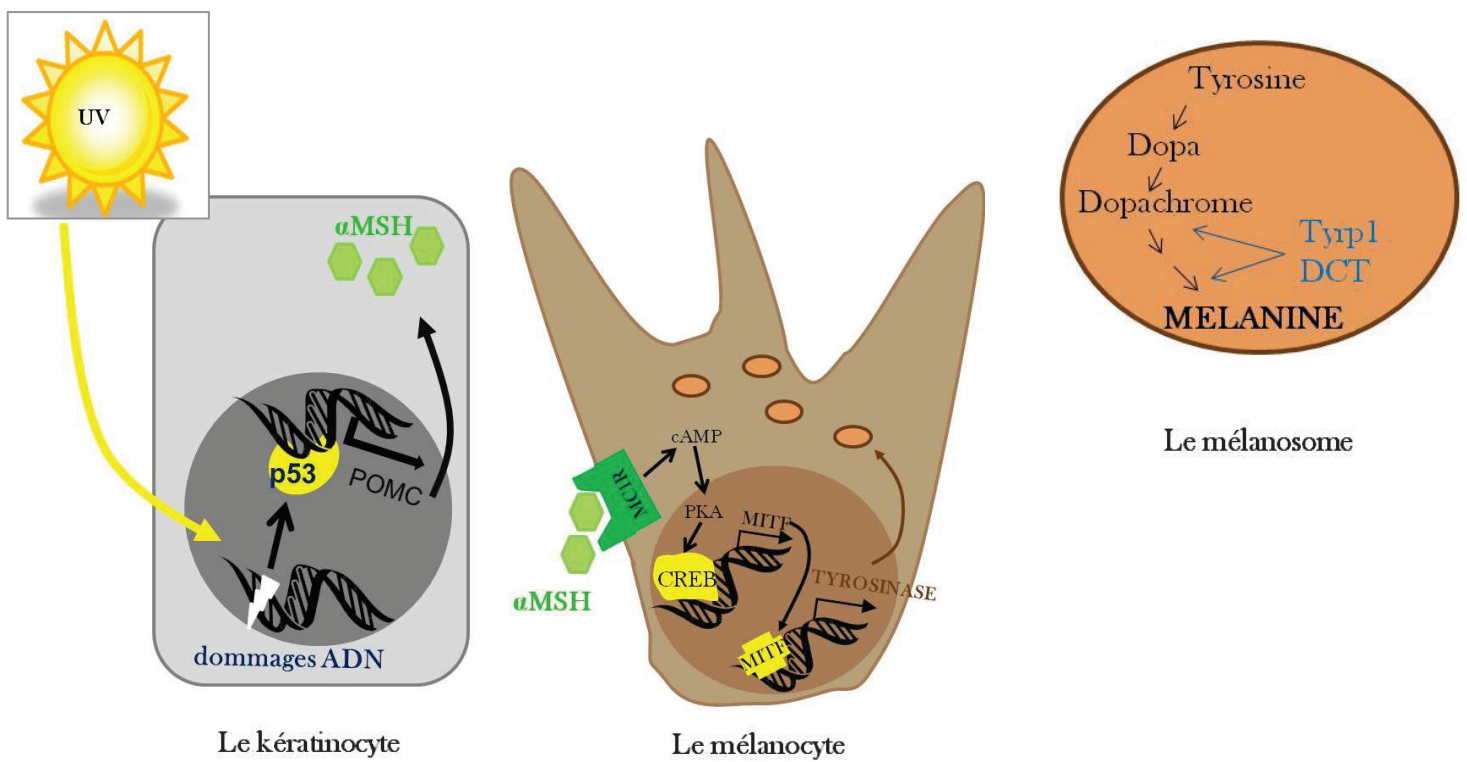
1.1.1 La mélanogénèse et l'unité épidermique de mélanisation

La pigmentation cutanée est due à un subtil mélange de pigments parmi lesquels on trouve les mélanines mais aussi l'hémoglobine et les caroténoïdes. Les mélanines jouent cependant un rôle déterminant dans la couleur de notre peau et constitue une protection contre les effets délétères des rayonnements du spectre solaire. Le phototype résulte de variations quantitatives et qualitatives de pigments mélaniques produits par des cellules spécialisées, les mélanocytes, dont l'origine embryologique est le tube neural. La mélanogénèse, mécanisme à l'origine de la synthèse des mélanines par une succession de réactions catalysées par des enzymes, est régulée par de nombreux facteurs (ultraviolets, génétiques, cytokines, hormones mélanotropes). Au sein du mélanosome, organe intracellulaire mélanocytaire, la tyrosinase va

oxyder la tyrosine en dopaquinone puis dopachrome, précurseur commun des mélanines (*Figure 1*). La voie des eumélanines de couleur brun noir va également faire appel à la *tyrosine related protein 1* (Typr1) ainsi qu'à la dopachrome tautomérase (DCT ou Typr2) tandis que la production des phaeomélanines, brun orangé, nécessite l'incorporation de dérivés soufrés. Sous l'effet de stimuli externes comme les UV, des voies de signalisation intracellulaires orchestrent la synthèse des mélanines au sein du mélanocyte mais également du kératinocyte, partenariat nommé « **unité épidermique de mélanisation** » avec un ratio 1 mélanocyte pour 36 kératinocytes. Les rayonnements UV sont les principaux facteurs capables d'augmenter la pigmentation cutanée. La voie de signalisation engagée dans ce processus la mieux connue implique la protéine p53, qui sous l'effet des UV, va induire la transcription de la POMC (proopiomelanocortine) au niveau des kératinocytes (Cui et al, 2007 ; Murase et al, 2009 ; Slominski et al, 2007). La POMC est précurseur commun de deux hormones mélanotropes : l' α MSH (*alpha-melanocyte-stimulating hormone*) et l'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*). L' α MSH, d'origine kératinocytaire va ensuite se fixer sur son récepteur MC1R (*melanocortin 1 receptor*) à la surface des mélanocytes (Scott et al, 2002). Ce dernier est couplé à l'enzyme membranaire *adénylcyclase* dont le rôle est de produire l'AMP cyclique (AMPc) à partir d'ATP. L'AMPc active à son tour la protéine kinase A (PKA), capable de stimuler des protéines et notamment le facteur transcriptionnel MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*), « master gene » de la pigmentation, capable de contrôler l'expression des enzymes clés de la mélanogénèse comme la tyrosinase. Les mélanosomes chargés de mélanine vont ensuite être transportés jusqu'aux kératinocytes via les dendrites mélanocytaires permettant aux pigments d'assurer leur capacités de photoprotection. En effet, seules les eumélanines vont absorber les photons émis, capter les photo-produits nocifs pour l'ADN (cf.1.1.2) en protégeant le matériel génétique via la formation d'une « cape » péri-nucléaire.

La pigmentation cutanée n'est pas le fruit des seules interactions entre le kératinocyte et le mélanocyte mais fait intervenir également le fibroblaste. En effet, le fibroblastes sont capables de produire des facteurs tels que la *neuregulin -1* (NRG1), *dickkopf-1* (DKK1) ou encore l'*hepatocyte growth factor* (HGF) (Yamaguchi et al, 2004 ; Choi et al, 2010) agissant sur la mélanogénèse de façon différente selon leur localisation anatomique et le phototype des patients. Cette participation dermique à la mélanogénèse, souvent sous estimée, est décrite dans la physiopathologie du mélasma (cf.1.2.2). Ces événements cellulaires et moléculaires conduisant à la croissance mélanocytaire et leur activité mélanogénique sont induits par le plus puissant stimulus externe : le rayonnement solaire.

Figure 1. Du mélanocyte au kératinocyte : synthèse des mélanines et voies de signalisation intracellulaires



1.1.2 Le rayonnement solaire et ses effets biologiques

1.1.2.1 Nature et variabilité des radiations électromagnétiques

L'ensoleillement reçu par un individu est la résultante du rayonnement solaire direct, de la lumière du ciel et de la réflexion du sol. Le soleil, à 149 millions de km de la Terre est le siège de réactions thermonucléaires très intenses, produisant un immense rayonnement allant des rayons cosmiques, composés de particules hautement énergétiques aux radiations électromagnétiques à radio-électriques. Les radiations électromagnétiques émises par le Soleil incluent un large spectre de longueurs d'ondes (*Figure 2*) :

- Ondes courtes : Gamma, X et Ultraviolets C (UVC)
- Ondes longues : les UVB, UVA, la lumière visible, micro-ondes et ondes radio

Les UV sont des rayonnements électromagnétiques dont la longueur d'onde (λ) est comprise entre 100 et 400 nm : les UVC ($\lambda = 100-280$ nm), les UVB ($\lambda = 280-320$ nm), les UVA (UVA2 courts $\lambda = 320-340$ nm et UVA1 longs $\lambda = 340-400$ nm)). Les UVB et les UVA représentent respectivement 0,3 % et 5,1 % du rayonnement solaire parvenant à la surface de la Terre, la majorité de ce rayonnement étant composé de lumière visible (62,7%) et d'infrarouges (31,9%) (Source : EMC, *Rayonnement solaire, bases physiques, effets cutanés biologiques et cliniques*, Pr Laurent Meunier, 2008). La totalité des UVC et 90% des UVB de courte longueur d'onde (280-295 nm) sont absorbés par la couche d'ozone de la stratosphère.

Au sein de ce spectre, l'œil humain ne perçoit qu'une petite portion, appelée « **lumière visible** », qui couvre les longueurs d'ondes entre **400 nm et 700 nm** (*Figure 2a*). Elle est intimement liée à la notion de couleur et c'est Isaac Newton qui propose pour la première fois au 17^{ème} siècle un cercle des couleurs chromatiques fondé sur la décomposition de la lumière blanche. Chaque longueur d'onde correspond à une radiation colorée : le violet (400-446), le bleu (446- 500), le vert (500- 578), le jaune (578-592), orangé (592-620) et le rouge (620-700 (CNRS, « Le spectre de la lumière », *Congrès International de la lumière*, 1932). Les longueurs d'ondes les plus courtes du spectre visible sont réfléchies et dispersées par les particules en suspension dans l'atmosphère.

La composition quantitative et qualitative du rayonnement solaire qui touche notre peau est dépendante de nombreux facteurs environnementaux. La localisation géographique joue un rôle important, et la quantité d'UV reçue est fonction de l'altitude : elle augmente de 4% tous les 300m (Frederick et al, 1989). L'absorption atmosphérique est également dépendante de la

latitude ; elle est plus faible au niveau des régions tropicales que dans les régions polaires. Par ailleurs, quand le soleil est à son zénith (midi solaire), la quantité d'UVB délivrée est maximale (30% de l'énergie entre 11h et 13h) et l'énergie reçue en un point n'est pas la même selon les saisons : en France, elle est maximale au début du mois de juillet. La durée d'exposition est primordiale et peut être influencée par les conditions environnementales : la nébulosité (couverture nuageuse) en limitant la fraction infrarouge par la présence de la vapeur d'eau des nuages et donc en diminuant l'impression de chaleur ressentie va favoriser la surexposition aux UV. De même, le vent et l'humidité vont avoir un effet sur le ressenti calorique et donc sur la durée d'exposition. La pollution atmosphérique (poussières, fumées) des grandes villes diminuent essentiellement les UVA et la lumière visible sans avoir d'effet majeur sur les UVB. Enfin la nature de la surface des sols influe sur la lumière réfléchiée. Les coups de soleil pris en pratiquant le ski sont en partie dus au rayonnement rétrodiffusé par la neige. De même, le sable en réfléchissant une partie du rayonnement solaire limite la photoprotection d'un parasol. (Source : EMC, *Rayonnement solaire, bases physiques, effets cutanés biologiques et cliniques*, Pr Laurent Meunier, 2008). Outre les conditions environnementales, les effets biologiques du rayonnement solaire sur la peau vont également dépendre de la longueur d'onde : la profondeur de pénétration est proportionnelle à la longueur d'onde (*Figure 2b*). Mais que se passe-t-il lorsque les ondes pénètrent les différents compartiments de la peau ?

1.1.2.2 Effets biologiques

Les effets de la lumière dépendent en grande partie de l'absorption de celle-ci par des molécules cibles appelées « chromophores » : mélanine, kératine, ADN, acide urocanique et autres protéines. L'effet de la radiation va dépendre du spectre d'absorption du chromophore, c'est-à-dire la probabilité d'absorption des photons en fonction de la longueur d'onde. Lorsque les photons des UV et de la lumière visible pénètrent dans la peau, ils vont être absorbés par ces chromophores et l'énergie photonique va être transférée, phénomène responsable des manifestations énoncées ci-après.

- **Ultraviolets** (Sklar et al, 2013 ; Mahmoud et al, 2008).

Malgré le faible pourcentage (5%) de rayons UV résiduels qui traverse la couche d'ozone, ils sont responsables en grande partie des effets biologiques sur la peau car ils constituent, d'un point de vue énergétique, les rayons les plus actifs du rayonnement solaire auxquels sont soumis les organismes vivants.

➤ Erythème actinique :

Il correspond au coup de soleil caractérisé par la présence dans l'épiderme de kératinocytes en apoptose ou « *sunburn cells* » et de vaisseaux superficiels dilatés. Les UVB sont les plus efficaces pour les induire avec un pic à 308 nm mais les UVA peuvent faire rougir la peau à des doses 1000 fois supérieures. La capacité de la peau à rougir est appréciée par le test de Saidman se déroulant en deux temps : irradiations du dos à J1 avec des doses croissantes d'UV et détermination le lendemain de la dose la plus faible responsable d'un érythème à bords nets. Cette dose est appelée DEM (dose érythémateuse minimale), variable selon le phototype et la source lumineuse.

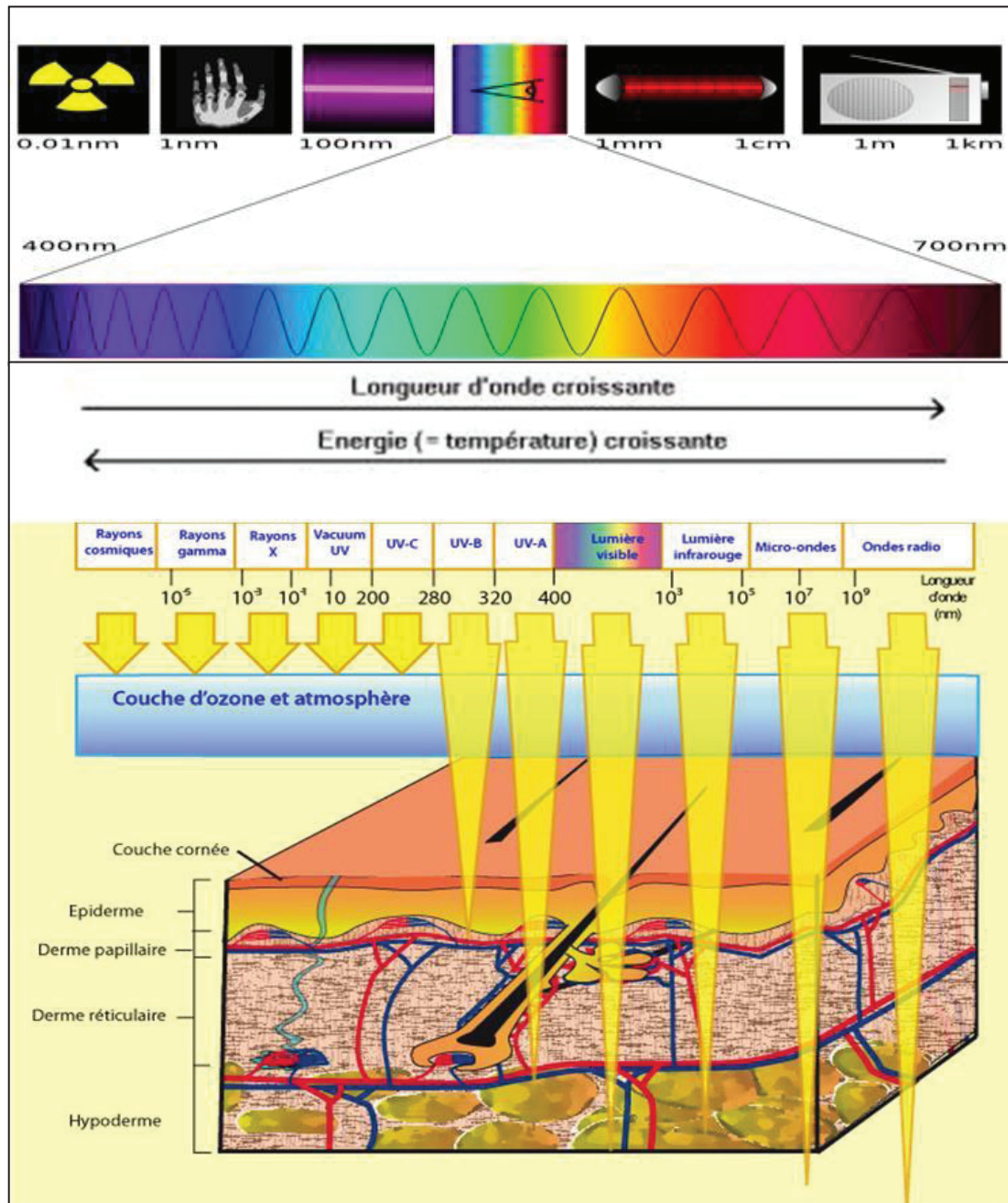
➤ Photo-vieillessement, photo-immunosuppression et carcinogénèse cutanée :

De nombreuses études expérimentales chez la souris ont permis de montrer que les UVB et les UVA longs étaient carcinogènes, effet dose dépendant (De gruijl, 2009). Les réactions photochimiques primaires et secondaires vont conduire à la production de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) comme l'anion superoxyde ou l'oxygène singulet, toxiques pour les membranes cellulaires, les enzymes et les acides nucléiques. Les dégâts causés par le stress oxydatif sont liés aux UVA et altèrent les voies de transduction des signaux et la transcription de facteurs intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire (Ravanat et al, 2012). Les UVB sont responsables de dommages directs sur l'ADN et de la majorité des photoproduits dimériques entre deux bases pyrimidiques adjacentes (Cadet et al, 2005) ainsi que des mutations de type C ➔ T ou CC ➔ TT (Mouret et al, 2011). Par ailleurs, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de métalloprotéinases (MMP) vont dégrader le collagène (Wlaschek et al, 1994) et aboutir aux manifestations cliniques d'héliodermie. Ces médiateurs vont également altérer le système immunitaire cutané « skin associated lymphoid tissue » comme les cellules dendritiques de Langerhans, présentatrices d'antigène (Nishigori et al, 1996).

Figure 2. Nature du rayonnement solaire et propriétés

A. Le spectre de la lumière visible : du violet au rouge

B. Profondeur de pénétration dans la peau



La pénétration de l'onde est proportionnelle à la longueur d'onde. Plus la longueur d'onde est courte et plus l'énergie est importante. La couche cornée arrête 70% des UVB. La majorité des UVA et de la lumière visible traverse la couche cornée mais seule une partie atteint le derme du fait de l'absorption de la mélanine.

Sources : A (www.technoscience.net), B (www.biologiedelapeau.fr)

➤ Pigmentation facultative et photoprotection

Il existe trois types de réponses mélanogéniques aux radiations UV qui dépendent du type d'onde et du phototype du patient (Jackson, 2003 ; Hönigsmann, 2002 ; Mahmoud et al, 2008), comme l'illustre le tableau 1.

Tableau 1. Pigmentation facultative induite par les UVA et les UVB

Type de pigmentation	Radiation responsable	Mécanisme cellulaire et moléculaire	Photoprotection
Pigmentation immédiate (IPD) / phénomène de Meirowski	UVA Apparition rapide et dure quelques heures	Photo-oxydation des mélanines pré-formées Couleur grisâtre	NON
Pigmentation persistante (PPD)	UVA forte dose Dure 2 à 24h		Sert à évaluer in vitro la protection anti UVA des filtres solaires
Pigmentation retardée ou delayed tanning (DT)	UVB > UVA Apparition à J2-J3	Activation tyrosinase ↑ Nombre mélanocytes et mélanosomes Accélération transfert des mélanines aux kératinocytes	OUI

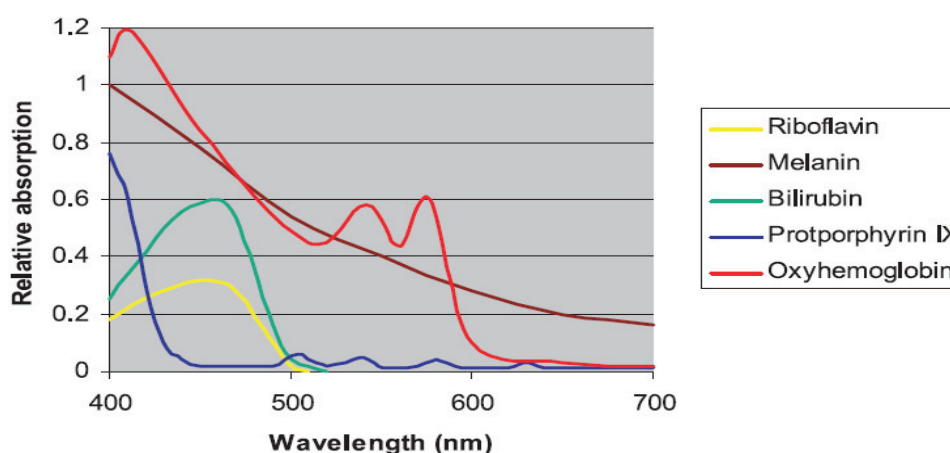
L'efficacité pigmentogène est maximale dans le spectre des UVB (Meunier, EMC 2008), pour devenir nulle vers 500 nm suggérant ainsi qu'une portion du spectre visible induit une pigmentation, phénomène abordé dans le paragraphe suivant.

- **Lumière visible**

La lumière visible a longtemps été considérée comme n'ayant aucun effet photobiologique cutané autre que thermique et le phénomène de pigmentation induite par la lumière visible

était mal connu. Depuis les deux dernières décades, le développement de la photothérapie dynamique et des lasers dans le spectre visible ont donné lieu à de nombreuses études et à reconsidérer les effets cutanés de la lumière visible (LV) et notamment l'induction de la pigmentation. Le spectre d'absorption de la mélanine existe bien dans le domaine de la lumière visible est maximal pour les plus courtes longueurs d'ondes et décroît progressivement avec l'augmentation de la longueur d'onde (*Figure 3*).

Figure 3. Le spectre d'absorption de la lumière visible par les différents chromophores de la peau. D'après Mahmoud et al. 2008



Le β carotène, la riboflavine, l'hémoglobine et la bilirubine sont également des chromophores endogènes pour la LV (Anderson and Parrish, 1981). D'après cette publication, la profondeur de pénétration de la LV pour un individu caucasien est estimée entre 90 et 750 μM et bien que moins énergétiques que les UV, leur pénétration dermique peut avoir des conséquences sur la peau.

Différents travaux ont montré que plusieurs marqueurs biologiques habituellement observés pour la pigmentation UV-induite ont été détectés in vitro ou in vivo après exposition en lumière visible :

-la formation de dégâts oxydatifs sur l'ADN a été générée, in vitro par les UVA1 et par la lumière visible, avec un pic entre 400 et 450nm. La présence d'ERO proportionnelle à la dose

reçue sur des équivalents de peau saine (Pflaum et al, 1998), de dimères d'oxoguanine, de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 α) et de MMP-1 ont été rapportés (Mahmoud et al, 2008 ; Kielbassa et al, 1997). Leur présence dans le stratum corneum est plus importante après exposition UV qu'en lumière visible (33% versus 67%, Haywood, 2006).

- une augmentation de l'expression de p53 dans l'épiderme de volontaires sains : cette « uprégulation » traduit l'activation, en réponse aux dommages induits sur l'ADN, des systèmes de réparation et l'arrêt momentané du cycle cellulaire.

- augmentation de Ki67, marqueur de prolifération des cellules épidermiques témoin d'une hyperplasie épidermique plus marquée en réponse aux UVA1 (Edström et al, 2001)

Sur le plan expérimental, déjà en 1962, l'équipe de Pathak mettait en évidence une IPD induite par le spectre de la LV entre 380 et 500 nm, et aux alentours de 470 nm d'après Rosen et al, en 1990. Kollias & Baqer (1984) avaient démontré qu'une pigmentation pouvait apparaître sans composante UV, à des doses > 720 J/cm² persistante pendant 10 semaines, avec une véritable « néo-mélanogenèse ».

En 1988, Porges évoquait des phénomènes d'IPD et de DT par des radiations visibles (40 et 80 J/cm²) ainsi qu'un érythème, pouvant être considéré comme une dilatation plus profonde des vaisseaux papillaires dermiques. Dans une étude indienne portant sur des sujets de phototypes élevés, l'IPD induite par la LV ou les UV était similaire mais les UV étaient 25 fois plus efficaces pour induire la pigmentation (Ramasubramaniam et al, 2011). Les doses utilisées dans ces études n'étaient pas toujours physiologiques et les études non reproductibles entre elles.

Cependant d'autres études majeures, avec des paramètres de simulation solaire plus proches de la réalité, ont permis de souligner clairement **l'effet pigmentogène et mélanogénique** de la lumière visible.

L'équipe de Mahmoud (2010) ont comparé la qualité de la pigmentation sur 20 volontaires sains mélanocompétents irradiés dans le dos entre les UVA1 et la LV, de longueurs d'ondes proches.

Les travaux de Duteil (2014), dans une étude sur 12 sujets, ont permis de déterminer quelles longueurs d'onde du visible étaient capables d'entraîner une pigmentation compte tenu de la largeur du spectre en comparaison avec les UVB.

Tableau 2. Comparaison de la pigmentation induite par les UV et la lumière visible

Mahmoud et al, 2010		Duteil et al, 2014	
20 patients Phototypes IV à VI, Durée de suivi : 2 semaines		12 patients Phototypes III et IV Durée de suivi : 3 mois	
UVA1 (340-400nm) (1 à 60 J/cm ²) dose seuil : 5J/cm ²	Lumière visible (8 à 480J/cm ²) Dose seuil : 40J/cm ²	UVB Détermination DEM Exposition 1.5xDEM	Lumière visible : Bleu/violet : 415 nm Rouge : 630 nm 10,30,60,90,120,150J/cm ²
IPD grise puis brune 24h après	IPD : brun foncé avec halo érythémateux bref	ITA élevé avec pigmentation faible à 24h Erythème +++	IPD à 415 nm après 1h (ITA ↓) 630nm : aucun effet
DT : effacement progressif puis disparition à 2 semaines	DT : Maintenu à 2 semaines	Maintien de la pigmentation	Maintien de la pigmentation marron → J 22, phototype IV > III Au 3 ^{ème} mois : pigmentation persistante
	Histologie : Redistribution du pigment avec migration de la mélanine vers les couches supérieures épidermiques	Domages cellulaires : nécroses kératinocytaires +++ p53 + kératinocytaire Mélanophages	Présence modérée de ces marqueurs histologiques
Pas de pigmentation des phototypes clairs (II)		Pigmentation chez les phototypes III et IV	

Dans un premier temps, il a été déterminé la dose minimale pigmentante traduite en colorimétrie par l'angle **ITA, angle typologique individuel**, lui-même inversement corrélé à la pigmentation (Del Bino & Bernerd 2013, cf. Annexes 2.8.2). Le calcul de cet angle est basé sur des paramètres appartenant à l'espace colorimétrique tridimensionnel où l'expression de la couleur peut être quantifiée : L* (luminance ou clarté) diminue lorsque la peau bronze, a* (composante de séparation entre le rouge et le vert) et b* (composante de séparation entre le jaune et le bleu) augmentant avec l'intensité de la pigmentation.

Seule la lumière bleue (415 nm) a permis de pigmenter la peau des patients dès une heure d'exposition, et de manière dose dépendante. Les auteurs allèguent cet effet à un mélange d'IPD et d'érythème, disparaissant 24 à 48h après.

Ni pigmentation ni érythème n'ont été constatés avec la longueur d'onde rouge à 630 nm, concordant avec la littérature (Tjioe et al, 2003). La pigmentation ne semblait pas p53-dépendante suggérant l'induction d'autres voies de régulation par la lumière visible.

La lumière bleue, 1/5^{ème} du spectre visible, possède bien des propriétés pro-pigmentantes correspondant à des expositions physiologiques : 50% de la dose utilisée en lumière bleue 43,8 J/cm² = 1h30 d'exposition solaire = 25 minutes d'UVB (1.5 x DEM). Il est intéressant de constater qu'à niveau de pigmentation équivalent, les dégâts induits au niveau cutané sont moins importants avec le visible. Cependant, il est nécessaire de trouver des produits de protection solaire capables de contrer les effets de la lumière bleue, fait déjà souligné dans la littérature (Kleinpenning et al, 2010, Moseley et al, 2001).

La protection contre l'ensemble du spectre visible étant impossible en pratique, la restreindre à la portion plus étroite des longueurs d'ondes courtes pourrait améliorer la prise en charge des dermatoses photo-aggravées comme le mélasma.

1.2 Le mélasma

1.2.1 Définition et épidémiologie

Le mélasma est une hyperpigmentation acquise généralement symétrique du visage (front, joues, tempes). Le terme mélasma dérive du mot grec « *melas* » qui signifie noir et le mot « *chloasma* » de la même origine veut dire vert (« *chloazein* »). Hippocrate en fait la première description puis, dans la littérature entre 1934 et 1961 sont décrits des cas de pigmentations atteignant le visage des femmes, au niveau de la lèvre supérieure « *chloasma virginum periorale* » aggravés par l'exposition solaire. En effet, le mélasma affecte souvent les femmes, 50% ont entre 23 et 34 ans et l'âge moyen de début est de 27 ans (Handel et al, 2014). Il n'épargne pas la population masculine puisque 10% des mélasmas sont masculins (Vázquez et al, 1988).

Le mélasma est un motif fréquent de consultation en dermatologie en raison du préjudice esthétique et son incidence a augmenté ces dernières années. Il affecte plus de 5 millions de personnes aux Etats-Unis (Grimes, 1995), dont 8.8% de la population d'origine hispanique. Une prévalence est estimée dans la littérature de 5 à 46% pour la France (Moin et al, 2006), l'Iran (Muzaffar, 1998) et le Pakistan. Bien qu'il apparaisse évident que les phototypes élevés, présents dans ces populations, soient à risque de développer cette dermatose, le mélasma reste une pathologie complexe et non homogène (Miot et al, 2009 ; Passeron, 2013a).

1.2.2 Physiopathologie : un désordre pigmentaire multifactoriel au carrefour des influences génétiques, environnementales et hormonales.

➤ **Phototype**

Le mélasma touche plus fréquemment les phototypes Fitzpatrick III et IV (cf. Annexes.2.8.1). Dans une étude multicentrique brésilienne portant sur un échantillon de 953 patients : 13% étaient de phototype II, 36% de phototype III, 40% de phototype IV et 10% de phototype V (Hexsel et al, 2013). Sur le plan géographique, il affecte les populations aux phototypes foncés et vivant en zones tropicales : Hispaniques, Asiatiques (Japon, Corée, Chine, Inde, Pakistan), afro-américaines, méditerranéens africains et du Moyen Orient (Im et al, 2002 ; Victor et al, 2004). Dans la population afro-américaine, le mélasma représente la 3^{ème} pathologie pigmentaire après le vitiligo et l'hyperpigmentation post-inflammatoire (Halder, 1983). Les

individus de phototype 1, non mélanocompétents sont dans l'incapacité de produire de pigmentation supplémentaire et ceux de la catégorie VI sont au maximum de leurs capacités. Parmi les mélanocompétents « faibles » de phototype 2, le développement d'un mélasma est souvent plus précoce, ce qui explique le retard d'apparition chez les phototypes foncés, plus longtemps protégés par leur mélanine photoprotectrice (Tamega et al, 2013). Ces sujets très réactifs aux radiations solaires à la « machinerie cellulaire de mélanogénèse hyperactive » ont une capacité de bronzage importante, avec un seuil élevé de déclenchement de l'érythème actinique. De ce fait, ils seraient probablement moins observants en termes de photoprotection, faisant le lit de l'hyperpigmentation.

➤ L'exposition solaire et la lumière visible

Le mélasma est révélé par les premières expositions solaires et est aggravé l'été pour la majorité des individus interrogés dans diverses études. Dans une étude publiée en 2010, (Guinot et al) portant sur 200 patientes tunisiennes, l'exposition solaire était à l'origine, pour 84% des patientes, de l'aggravation du mélasma, chiffre supérieur à ceux impliquant la grossesse et la contraception, respectivement 50 et 38%. La nécessité d'une photoprotection préventive a déjà été démontrée dans la littérature (Vázquez & Sánchez, 1983 ; Lakhdar et al, 2007). En effet, l'utilisation d'un produit de protection solaire (PPS) de facteur de protection solaire élevé (FPS) réduisait l'intensité du mélasma de moitié chez 200 femmes enceintes et diminuait l'incidence pendant la grossesse. Comme cela a été précisé, les radiations du spectre UV et visible induisent une hyperactivité mélanocytaire, l'accélération de la mélanogénèse à l'origine de l'hyperpigmentation épidermique via le cortège de cytokines et d'hormones mélanotropes impliquant les kératinocytes et les fibroblastes. Une étude coréenne rapporte une expression significativement importante d' α MSH au niveau des couches spineuses et granuleuses de l'épiderme de patientes atteintes d'un mélasma, par des techniques d'immunohistochimie (Im et al, 2002). Les auteurs soulignent que cette surexpression d' α MSH, résultant de l'irradiation par les UV, pourrait participer à la pathogenèse du mélasma.

Quant à la lumière visible, des cas de mélasma chez des hommes boulangers travaillant de nuit près des fours et chez des dentistes exposés aux sources lumineuses ont été rapportés (Handel & Miot, 2014). Par ailleurs, les patients porteurs de mélasma auraient une photosensibilité : un groupe de dermatologues philippins a été alerté par la fréquence de dermatoses pigmentaires allergiques de contact avec des patch- tests et photo-patch tests positifs pour des allergènes cosmétiques. Il a été suggéré que le mélasma pouvait être une dermatite de contact photo-

induite par les lumières artificielles d'intérieur émettant dans les longueurs d'ondes du spectre visible qui vont réagir avec les photosensibilisants (Verallo-Rowell et al, 2008).

L'exposition solaire cumulative jouerait donc un rôle déterminant dans le déclenchement mais aussi l'entretien du mélasma. En effet, le lien entre héliodermie et mélasma est souligné par la présence quasi constante en histologie d'élastose solaire, d'activité fibroblastique et de dommages dermiques (Hernández-Barrera et al, 2008). Ainsi, les dégâts actiniques chroniques vont aussi entretenir la mélanogénèse comme en témoignent les dyschromies sur peau héliodermique et les lentigos actiniques.

➤ **L'hypothèse hormonale**

Pourquoi appelle-t-on ce désordre pigmentaire « **masque de grossesse** » ? De nombreuses études, souvent contradictoires, traitent de la cause hormonale, et cette influence semble largement surestimée, moins évidente que prévue et n'expliquant pas les mélasmas masculins et idiopathiques. Une étude indienne (Achar & Rathi, 2011) rapporte que 22% de mélasmas dus à la grossesse, d'autres auteurs évoquent une prévalence de 5 à 50%. Ortonne et al, ont publié, en 2009, une étude sur le statut hormonal de 324 femmes interrogées sur leur mélasma : 29% l'ont développé avant, 26% pendant et 42% bien après toute grossesse. Le temps passé à l'extérieur (> 10h / semaine), le phototype et l'âge élevés, le nombre de grossesses antérieures et l'absence d'histoire familiale (concernant davantage les phototypes clairs) augmentaient ce risque.

Le début post ménopausique concernait les patients de phototypes V et VI ou en cas de puberté tardive. Sur les 53% de patients ayant eu une contraception, 25% l'incriminaient comme facteur déclenchant.

Les rémissions spontanées faibles (6%) étaient plus fréquentes si la grossesse était à l'origine du mélasma mais un continuum entre prise de contraception orale, déclenchement du mélasma, exacerbation en per-partum indique que les hormones exogènes prédisposent probablement à la pérennisation du trouble pigmentaire par la suite des femmes en âge de procréer. Ces constatations trouvent leur sens dans la biologie de la pigmentation : le rôle mélanostimulant des estrogènes et de la progestérone a été démontré in vivo chez l'animal et in vitro sur culture de mélanocytes. L'oestradiol a des récepteurs nucléaires et cytosoliques sur les mélanocytes et induit l'expression de facteurs transcriptionnels pour la tyrosinase (PDZK1), augmente les taux d'ARNm de MC1R sans hypermélanocytose ni d'hyperkératose (Kim NH et al, 2012).

Malgré des études corrélant les taux circulants d'hormones au cycle menstruel et à la grossesse, Sheth & Pandya rappellent en 2011 qu'il n'y a pas de lien clair entre ces valeurs quantitatives et mélasma.

➤ **L'hypothèse génétique**

La prédisposition génétique est un facteur majeur du développement du mélasma, traduisant une susceptibilité à développer ce trouble pigmentaire. Outre le cas publié de jumelles atteintes de mélasma (Hughes, 1987), on retrouve 61% d'histoire familiale sur 207 patientes (Handel et al, 2014) et 50% des 324 patientes interrogées dont 97% au premier degré (Ortonne et al, 2009). Dans ce contexte familial, les patientes relient moins ce trouble à la prise de traitement hormonal.

Des études transcriptomiques sur les gènes contrôlant la mélanogénèse mettent en évidence des taux élevés de TYRP1, d'ARNm de tyrosinase et d'autres voies de signalisation impliquées comme Wnt (Kang et al, 2011). Le contrôle génétique pourrait contribuer à la émergence de clones mélanocytaires faciaux hormono et photosensibles.

➤ **L'hypothèse vasculaire**

Il existe une augmentation significative de la vascularisation au sein des lésions de mélasma comparativement à la peau saine péri-lésionnelle (Kim EH et al, 2007) et une expression plus importante de VEGF au sein des kératinocytes et des vaisseaux dilatés. Des études pilotes concernant l'efficacité « dépigmentante » des LCP ou l'acide tranexamique (EXACYL®), antifibrinolytique dans le mélasma corroborent l'hypothèse (Passeron et al, 2011, Na et al, 2013).

➤ **L'hypothèse inflammatoire**

La peau lésionnelle contient également significativement plus de cellules inflammatoires comme les leucocytes ou mastocytes (Hernández-Barrera et al, 2008).

Plus généralement, la problématique concerne le rôle des agents cosmétiques irritants ou pharmacologiques systémiques dans la stimulation de la pigmentation via l'inflammation. Les drogues photosensibilisantes (anticonvulsivants, amiodarone) induisent une hyperpigmentation via la présence de dépôts exogènes dans les couches superficielles de l'épiderme. De même, les frictions répétées sur le visage (toilette, maquillage) notamment au niveau des reliefs osseux, topographie préférentielle du mélasma (malaires, zygomatiques)

pourraient être incriminées. Le visage, zone photo-exposée par excellence est le siège d'une répartition mélanocytaire dense (2000/ mm²) versus 1000 à 1500/mm² sur le reste du corps.

L'ensemble de ces constatations suggèrent que le mélasma serait une maladie du mélanocyte mélanocompétent prédisposé génétiquement ou devenu « hypersensible » suite à des altérations fonctionnelles liées aux facteurs endogènes ou exogènes sus-cités. Ce mélanocyte n'est pas isolé mais entouré d'un microenvironnement cellulaire et tissulaire qui influence son activité via une signalisation autocrine, paracrine ou systémique.

1.2.3 Aspects cliniques, outils diagnostiques et histologie

Le mélasma est un diagnostic clinique : macules pigmentées confluentes en plaques irrégulières, de contours géographiques assez bien limités et globalement symétriques du visage. Plusieurs formes cliniques ont été décrites en fonction de la topographie et de la localisation et profondeur du pigment.

La lampe de WOOD est utilisée en pratique pour le diagnostic de mélasma et des désordres pigmentaires, qu'il s'agisse d'hypo ou d'hyperpigmentation. Elle émet une lumière composée de violet avec un pic à 405 nm qui va être absorbée puis réémise sous forme de lumière visible par des substances fluorescentes, naturelles ou artificielles.

La mélanine va absorber cette lumière, de façon proportionnelle à sa concentration. En effet, la lumière de WOOD va être très fortement absorbée si elle rencontre un épiderme fortement chargé en mélanine ce qui va se traduire par une augmentation de contraste et la détection **épidermique** du pigment (Gilchrest et al, 1977, Asanawonda & Taylor, 1999). Lorsqu'elle atteint le **derme**, le contraste est moins apparent avec un aspect gris-bleuté en raison de la fluorescence du collagène dermique et des mélanophages qui vont bloquer la réémission de lumière violette.

Les formes **mixtes**, avec une augmentation du contraste de certaines zones et non d'autres rend compte d'un processus de mélanisation double : épidermique et dermique. Enfin, le 4^{ème} sous-type dit **indéterminé** concerne les patients de phototype V et VI qui en raison de la présence de mélanosomes en peau périlésionnelle fortement pigmentés, se traduit par l'absence de variation de contraste. Cette technique est donc peu fiable sur ces patients.

Différentes topographies faciales existent, aussi bien chez la femme que l'homme (*Photographie D*) :

-Centrofaciale :

Il s'agit de la forme la plus fréquente (63 et 76%). Elle fait référence à l'atteinte du front, de la glabella, la région nasale, zygomatique, des joues, de la lèvre supérieure et du menton (*Photographie A*).

- Périphériques :

- **Malaire** (21%) affectant les joues et le nez (*Photographie A et B*),

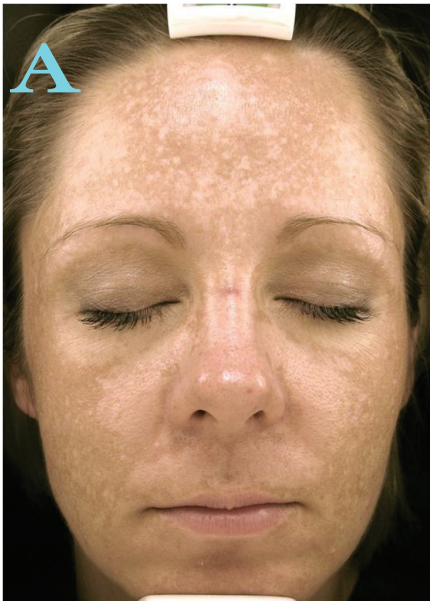
- **Mandibulaire** ou maxillaire (16%) parfois difficile à distinguer d'une poikilodermie de Civatte (cf. 1.2.5 et *Photographie C*).

Une étude sur des patientes brésiliennes rapporte que les formes zygomatiques sont les plus fréquentes (84%) > supra-labiale (51%) > frontal (50%) > nasal (40%) > parotide (30%) > menton (29%) > temporal (24%) > mandibulaire (18%). La topographie ne semblait pas corrélée aux facteurs de risques comme l'histoire familiale, le contexte hormonal ou l'exposition solaire (Handel & Miot, 2014).

Les localisations extra-faciales sont, pour certains auteurs, des formes cliniques différentes du mélasma et en sont totalement indépendantes et pour d'autres relèvent d'un même désordre pigmentaire. Elles sont particulières du point de vue clinique et épidémiologique. L'atteinte des bras et des avant-bras est connue sous l'acronyme (ABCD pour Acquired Brachial Cutaneous Dyschromatosis, Rongioletti & Rebora, 2000), tandis que les localisations cervicale ou sternale affectent volontiers les femmes d'un âge moyen de 56 ans aux comorbidités cardiovasculaires (O'brien et al, 1997 ; Ritter et al, 2013) avec présence de dommages actiniques en histologie. Cependant, il n'y a pas toujours de corrélation précise entre le type clinique, l'histologie et la lumière de WOOD : un mélasma épidermique en lumière de WOOD peut avoir une proportion significative de mélanine dermique, taux de discordance estimé à 17% (Sarvot et al, 2009). La détection des formes épidermiques semble sous-estimer une large proportion de mélasmas dermiques, source d'échecs thérapeutiques (Sheth & Pandya, 2013).

Gauche : lumière blanche

Droite : lumière de Wood/porphyrines



Mélasma centrofacial et malar

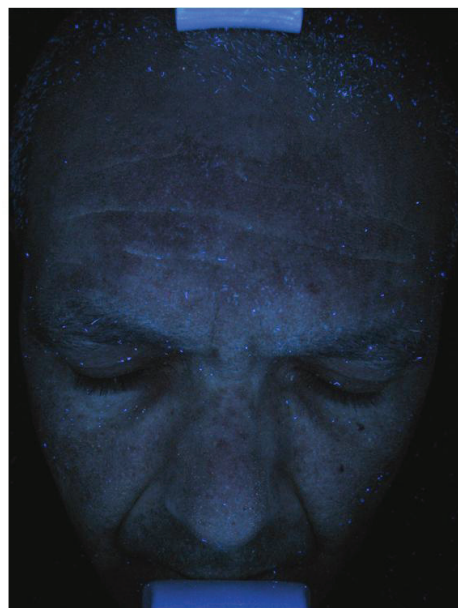
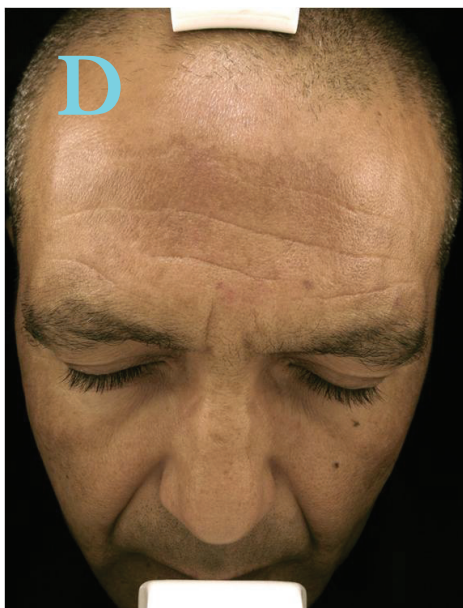


Mélasma malar





Mélasma à
prédominance
mandibulaire



Mélasma frontal chez
un homme de 45 ans

L'histologie et même la microscopie électronique révèlent une hyperfonctionnalité mélanocytaire de l'unité épidermique de mélanisation sans hypermélanocytose. Les caractéristiques épidermiques et dermiques semblent indépendantes de la présentation clinique en WOOD avec la plupart du temps une composante mixte et un aspect hétérogène chez un même patient (Sanchez et al, 1981, Kang et al, 2002 ; Grimes et al, 2005 ; Kang & Bahadoran, 2012). L'analyse histologique du mélasma révèle :

- **Hyperpigmentation de l'ensemble de l'épiderme** y compris du stratum corneum et bien sûr des couches basales et supra-basales
- Mélanocytes dendritiques chargés en pigment et biologiquement plus actifs, avec machinerie cellulaire développée (appareil de Golgi, mitochondries, mélanosomes de stade 4)
- **Mélanophages** périvasculaires superficiels et profonds
- Infiltrat lympho-histiocytaire dermique
- **Dommages actiniques** et élastose solaire: atrophie épidermique, aplatissement des crêtes épidermiques, fragmentation des fibres élastiques soulignent que l'exposition solaire cumulative semble nécessaire au développement du mélasma.
- Défaut de la barrière cutanée et de l'intégrité du stratum corneum pourrait participer à la réduction de la protection solaire naturelle assurée par la couche cornée (Lee et al, 2012) et les kératinocytes via le film hydrolipidique de surface et des graisses du sébum (Meunier EMC 2008). Une couche cornée altérée est moins susceptible d'arrêter les rayonnements UV et du visible.

En pratique, étant donné que les biopsies sont rarement faites au niveau du visage, excepté pour éliminer des diagnostics différentiels, la microscopie non invasive confocale in vivo est une alternative intéressante (Kang & Bahadoran, 2012, Kang et al 2009). En effet, les caractéristiques de l'hyperpigmentation épidermique ont été bien décrites de même que la composante vasculaire et dermique. Cette technique pourrait également aider à « monitorer » la réponse thérapeutique.

1.2.4 Diagnostics différentiels

Ces trois premières entités cliniques sont les principaux diagnostics différentiels du mélasma :

- Pigmentation post-inflammatoire
- ABNOM ou pseudo-naevus de Ota acquis bilatéral (*Acquired Bilateral Naevus of Ota-like Macules*) : macules bleutées et marrons, malaire avec hypermélanocytose dermique
- Linea fusca
- Lentigines, éphélides
- Ochronose exogène : contexte de « dépigmentation volontaire » excessive à l'hydroquinone
- Erythrosis interfollicularis colli et la poikilodermie de Civatte : hyperpigmentation réticulée, plaques hypopigmentées atrophiques et télangiectasies
- Mélanose de Riehl : dermite de contact pigmentogène brun gris
- Mélanose de friction
- Lichen plan actinique : lésions violacées hyperpigmentées avec bordure finement squameuse hypopigmentée
- Hyperpigmentation induite par les traitements systémiques (minocycline, amiodarone)
- Naevus de Ota exceptionnellement bilatéral
- Lignes de démarcation pigmentées (zone périorbitaire, membres inférieurs et supérieurs) des sujets de phototype V et VI
- Dermatoses carencielles : pellagre, dermite péri orale de Brocq

1.2.5 Evaluation

Le score **MASI (Melasma Area and Severity Index)** a été décrite initialement par Kimbrough-Green et al, 1994 pour standardiser l'évaluation du mélasma, réduire la subjectivité et ainsi déterminer la sévérité clinique du trouble, apprécier l'efficacité des traitements actuels et futurs dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Le visage est divisé en 4 zones : front (F) (30%) , malaire gauche (MG) (30%) et droit (MD) (30%) et menton (M) (10%) et le score est calculé pour chaque zone, en comparant à la peau normale à partir de ces critères :

- La **surface de la zone affectée (A)** (0=10%, 1=10%, 2= 10-29%, 3=30-49%, 4= 50-69%, 5=70-89%, 6= 90-100%)
- Le **degré de pigmentation (D)** sur une échelle de 0 à 4 : (0=absent, 1= léger, 2= moyen, 3=marqué, 4=sévère)
- L'**homogénéité (H)** sur une échelle de 0 à 4 : 0= minimal, 1= léger, 2= modéré, 3= marqué, 4=maximal)

La formule suivante, allant de 0 à 48, permet de déterminer une valeur quantitative de la pathologie.

$$\text{MASI} = 0.3 (D_F + H_F) A_F + 0.3 (D_{MD} + H_{MD}) A_{MD} + 0.3 (D_{MG} + H_{MG}) A_{MG} + 0.1 (D_M + H_M) A_M$$

$$\text{MASI} = 0.3A (D+H) + 0.3A (D+H) + 0.3A (D+H) + 0.3A (D+H)$$

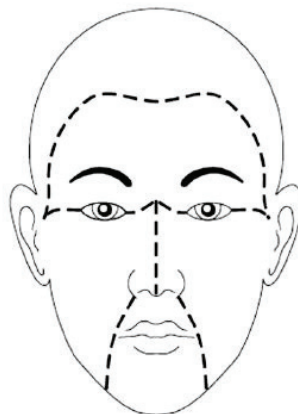


Fig 1. Melasma Area and Severity Index (MASI). *A*, Area; *D*, darkness, *H*, homogeneity; *L*, left, *R*, right. Reprinted with permission from Kimbrough-Green et al.⁵ Copyright © 1994 American Medical Association. All rights reserved.

Le score MASI n'a pas été réellement validé jusqu'à la publication de Pandya et al (2011). Ses performances ont été comparées à celles du MSS (Melasma Severity Score) de 0 à 3 (none, mild, moderate, severe) et à un spectrophotomètre (Mexameter) capable d'apprécier le degré de pigmentation de la peau lésionnelle et péri-lésionnelle. Cependant les mêmes auteurs ont proposé un MASI corrigé qui excluait la mesure de l'atteinte mentionnière et de l'homogénéité pour simplifier la méthode.

1.2.6 Qualité de vie

Le mélasma ne met pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel mais son caractère affichant explique le retentissement sur la qualité de vie des patients atteints. Cet impact

émotionnel et psychologique significatif a incité des auteurs à créer un outil de mesure spécifique, le MELASQOL (Balkrishnan et al, 2003 ; Cestari et al, 2006). Auparavant, des outils généraux tels que le HRQOL (Health Related Quality of Life) mesuraient de façon égale les effets physiques et psychiques, est même moins adapté pour appréhender les retombées psychosociales du mélasma que le DLQI (Dermatology Life Quality Index) utilisé par exemple dans le psoriasis. Le MELASQOL fait référence entre autres, au bien être émotionnel, à l'estime de soi, la vie sociale et la productivité au travail.

1.2.7 Thérapeutique

Le traitement du mélasma est difficile et ne se résume pas à la prescription d'un traitement dépigmentant mais davantage à des stratégies combinatoires. Il va falloir également contrôler les facteurs exogènes et endogènes.

- **Eviction des facteurs favorisants**

- **L'exposition solaire** étant un facteur majeur de déclenchement et d'aggravation du mélasma, les patients doivent observer une photoprotection rigoureuse, couvrant les UVA et les UVB de préférence avec un produit de protection solaire de facteur de protection élevé.

- **La contraception oestroprogestative**

Il y a un intérêt à l'arrêter au profit d'autres moyens de contraceptions (progestatifs seuls) seulement chez les patientes sans antécédent familial de mélasma ou lorsque les oestroprogestatifs ont été introduits dans l'année précédant le début du mélasma.

- Cosmétiques irritants, frottements et friction répétés.

- **Le traitement d'attaque dépigmentant: le trio de KLIGMAN**

La préparation magistrale de KLIGMAN (Kligman & Willis, 1975) est le traitement dépigmentant de référence, dont la formule est suivante :

- | | |
|---------------------------------|---|
| • Hydroquinone 5% | <i>à l'abri de la lumière, 2 x/jour</i> |
| • Acide rétinolique 0.1% | <i>pendant 3 à 4 mois</i> |
| • Acétate de dexaméthasone 0.1% | |
| • Onguent hydrophile | |

Il contient l'**hydroquinone (HQ)** (1,4 digydroxibenzène, dérivé phénolique) est le dépigmentant de référence, constituant fréquent des préparations éclaircissantes et utilisé depuis 1961 dans le mélasma. Substrat alternatif pour la tyrosinase, l'hydroquinone réduit l'oxydation de la tyrosine et inhibe la mélanogenèse, endommageant les mélanocytes hyperactifs et les mélanosomes, bien que l'effet mélanocytotoxique ne soit pas présent à dose modérée. Il est utilisé à des concentrations de 2 à 5%, (Tse, 2010 ; Sheth & Pandya 2011; Rivas & Pandya, 2013). Ses effets secondaires sont : l'irritation, la dermatite de contact allergique et l'ochronose exogène expliquant l'interdiction de l'HQ dans les produits cosmétiques depuis le 1/01/2001. Cependant l'ochronose exogène ne se voit qu'en cas d'applications continues sur de nombreuses années et ne s'observent que dans les pratiques de dépigmentation volontaires et pas dans le traitement du mélasma.

La **trétinoïne** appelée également vitamine A acide ou acide rétinolique est un actif kératolytique et anti-acnéique *in vivo* : augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, densification de la couche cornée et diminution du contenu en mélanine. Il accélère le turn-over épidermique et disperse les granules de pigments kératinocytaires. En monothérapie, il cause une irritation notable et requiert des mois d'utilisation pour constater une efficacité dépigmentante, son efficacité à 0.1% est rapportée dans les lentigos actiniques et les pigmentations post-inflammatoires (PPI) (Griffiths et al, 1993). En pratique, il améliore la pénétration de l'HQ et des autres ingrédients.

Les **corticostéroïdes, essentiellement acétonide de triamcinolone, acétate de dexaméthasone**) inhibent des médiateurs inflammatoires relargués tels que les cytokines, qui stimulent la mélanogenèse. On ne les utilise jamais en monothérapie dans le mélasma en raison des risques d'atrophie, de télangiectasies et de papulo-pustules et les stéroïdes fluorés seraient plus efficaces. Ils réduisent l'irritation causée par les deux autres ingrédients.

« The Cochrane collaboration » a publié une revue sur les traitements du mélasma sur 20 études ayant inclus 2125 patients (Jutley et al, 2013). Le trio dépigmentant c'est-à-dire la crème associant les 3 agents s'est avérée significativement plus efficace en termes d'éclaircissement du mélasma que l'HQ seule ou des crèmes associant deux agents (trétinoïne + HQ, trétinoïne + corticoïdes, corticoïdes + HQ).

En cas d'échec du trio de Kligman, les **peelings chimiques** sont une alternative surtout ceux contenant de l'acide glycolique (de 20 à 70%) parmi les peelings aux acides de fruits (alpha-hydroxy-acides, AHA). Ils doivent impérativement être utilisés avec des agents dépigmentants

comme l'HQ pour éviter les pigmentations post-inflammatoires et améliorer l'efficacité, en deuxième ligne en cas d'échec du trio de Kligman (Hurley et al, 2002). En ce sens, il faut être extrêmement prudent chez les patients de phototypes élevés ce qui limite leur utilisation en pratique. Ces AHA sont exfoliants et induisent un décapage épidermique plus ou moins intense, indiqués dans certains mélasmas « épidermiques » réfractaires en association avec le trio dépigmentant de Kligman.

- **Le traitement d'entretien avec les autres agents dépigmentants**

Après 3 à 4 mois de traitement d'attaque, le traitement d'entretien fait appel à d'autres agents dépigmentants en maintenant la photoprotection. **L'acide azélaïque** (20%), **l'acide kojique** et **l'acide ascorbique** peuvent être utilisés.

Enfin, une publication récente a rapporté l'efficacité d'un agent dépigmentant, la **cysteamine** (Farshi et al, 2014). Cet inhibiteur de la mélanogénèse, anti-oxydant et protégeant des radiations ionisantes est censé éviter la mélanocytotoxicité et les effets mutagènes. Cependant, il augmente la synthèse de phaeomélanines, capables de produire de façon autonome, sans l'intervention des UV, des radicaux libres et accroître ainsi le risque de cancers cutanés.

- **Lasers pigmentaires et vasculaires**

Globalement, les résultats sont décevants avec les lasers pigmentaires Q Switched et risquent d'entraîner irritation et pigmentation post-inflammatoire (Sardana & Garg, 2014).

En revanche, le laser fractionné non ablatif FRAXEL®, donne de meilleures résultats mais des études additionnelles, à plus long terme sont nécessaires (Rokhsar & Fitzpatrick, 2005 ; Katz et al, 2010). En effet, en créant des microzones de dommages thermiques, les mélanophages dermiques vont être éliminés par élimination transépidermique tout en évitant au maximum les dégâts épidermiques et l'inflammation. Cependant, les résultats encourageants initiaux se sont révélés décevants par la suite.

Par ailleurs, des résultats intéressants à confirmer dans le futur concerne la thérapeutique anti-angiogénique du mélasma. Le laser vasculaire à colorant pulsé, en association avec les crèmes dépigmentantes améliorent le mélasma, mais à réserver aux patients de phototypes II et III (Passeron, 2011 ; Passeron, 2013b). Enfin, les lasers copper bromide (Dual Yellow) n'ont pas

montré de supériorité par rapport au trio de Kligman (Lee **HI** et al, 2010 ; Eimpunth et al, 2014 ; Hammami et al, 2014).

L'ensemble des thérapeutiques améliorent la majorité des mélasmas mais n'empêchent pas la récurrence estivale malheureusement en dépit d'une photoprotection rigoureuse contre les **UVA** et les **UVB**. Ces rechutes peuvent être expliquées par le défaut de couverture des radiations pro-pigmentantes courtes du spectre visible. Par conséquent, nous avons réalisé une étude visant à comparer les capacités protectrices d'un produit solaire anti **UVA/UVB** et lumière visible versus anti **UV** seuls.

2. Prévention des rechutes estivales de mélasma et lumière visible : étude interventionnelle prospective randomisée comparative avec évaluation en insu du traitement reçu

2.1 Méthodes

2.1.1 Objectifs de l'étude

Ce travail comparait les capacités protectrices de deux produits de protection solaire pour prévenir les rechutes de mélasma en saison estivale. et nous avons pour objectif de :

L'objectif principal : montrer qu'un écran photoprotecteur teinté contenant des oxydes de fer ayant une protection contre la lumière visible était plus efficace qu'un écran avec la même protection UVA et UVB dépourvu de protection contre le visible,

Les objectifs secondaires : évaluer la tolérance d'un écran photoprotecteur spectre UV et visible ainsi que l'acceptabilité et le confort des écrans photoprotecteurs testés.

2.1.2 Evaluation spectrophotométrique

Nous avons réalisé une analyse spectrophotométrique pour apprécier le potentiel d'absorption de la lumière visible des deux produits de protection solaires : la Formule A et la Formule B. Après avoir calibré le spectrophotomètre, trois mesures différentes ont été calculées pour des quantités de crème variables (0.5, 1 et 2mg/cm²) pour les deux formules. La formule A était conçue pour protéger la peau de la lumière visible et des UV. La formule B protégeait seulement des UV. Les deux produits contenaient en même quantité de l'octocrylene, méthylène bis-benzotriazolyltetraméthylbutylphenol, butylmethoxydibenzoylmethanen bis-ethylhexyloxyphenol, methoxyphenyl triazine (listés dans l'ordre décroissant) et du titanium dioxide. La formule A contenait en plus des oxydes de fer.

Un investigateur étalait des échantillons des deux crèmes sur des lames de polyméthyl méthacrylate (Schönberg 5*5cm/6µm) avec l'index couvert de latex. Après cette étape, les lames étaient rangées à l'abri de la lumière pendant 15 minutes à température ambiante. Les échantillons étaient analysés par un spectrophotomètre Perkin Elmer UV-Visible Lambda 650S équipé d'une sphère d'intégration de 60mm.

2.1.3 Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude interventionnelle, contrôlée, randomisée, comparative sur une période de six mois dans le service de Dermatologie du CHU de Nice entre Mars et Septembre 2013. Un consentement écrit a été recueilli chez tous les patients avant l'inclusion dans l'essai. L'accord du CPP a été obtenu le 18 Février 2013 (numéro d'identification ID-RCB 2013-A00073-42) et l'essai était enregistré sur *ClinicalTrial.gov* sous le numéro NCT 02061839.

2.1.4 Population étudiée

Les patients atteints de mélasma ont été inclus dans l'étude et répartis ensuite en deux groupes parallèles recevant chacun un produit de protection solaire sans traitement topique, cosmétique systémique dépigmentant 15 jours à 1 mois avant l'inclusion. Ils devaient avoir lu et paraphé chaque page de la notice d'information puis signer le consentement éclairé.

- Critères d'inclusion

1. Patiente âgée de 18 ans et plus, de phototype III à VI sur l'échelle de Fitzpatrick (1988)
2. Patiente ayant un diagnostic de mélasma posé cliniquement.
3. Patiente sans antécédents médicaux graves et déclarée apte à participer à la visite médicale.
4. Patiente ayant signé un formulaire de consentement éclairé écrit et daté avant que toute action liée à l'étude ne soit initiée.
5. Si la patiente est en état de procréer, elle devra utiliser un moyen de contraception et accepter de ne pas changer de statut contraceptif depuis au moins un mois avant le début de l'étude et pendant toute la durée de l'étude.
6. Patiente désireuse de suivre les procédures de l'étude et d'aller jusqu'au terme de celle-ci,
7. Patiente couverte par un régime de Sécurité Sociale (selon la législation française: Loi 2004-806 et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006).
8. Patiente ayant signé un formulaire de consentement éclairé écrit et daté avant le début de

toute action liée à l'essai.

- Critères de non inclusion

1. Femmes enceintes ou allaitant ou ayant prévu une grossesse durant le déroulement de l'étude.
2. Patiente atteinte d'une autre affection pigmentaire sur le visage.
3. Patiente ayant utilisé un cosmétique dépigmentant dans les deux semaines précédant l'inclusion.
4. Patiente ayant utilisé un corticoïde local sur la peau, les yeux, le nez ou la bouche (corticoïde inhalé) ou des corticoïdes systémiques durant le mois précédant l'inclusion.
5. Patiente ayant utilisé de la trétinoïne locale ou de l'hydroquinone locale durant le mois précédant l'inclusion.
6. Patiente ayant des antécédents de maladie de Cushing ou de maladie d'Addison.
7. Patiente ayant des antécédents d'allergie cliniquement significatifs, en particulier aux composants des produits étudiés.
8. Personne vulnérable nécessitant une protection renforcée, c'est à dire qui est relativement (ou totalement) incapable de protéger ses propres intérêts. Plus précisément, son pouvoir, son intelligence, son degré d'instruction, ses ressources, sa force ou autres attributs nécessaires pour protéger ses intérêts propres, peuvent être insuffisants (on citera : personnes privées de liberté, mineures, placées sous tutelle, les personnes souffrant d'un handicap mental ou émotionnel, au sens large du terme, les illettrés, les réfugiés et demandeurs d'asile, les alcooliques et toxicomanes etc...).
9. Patiente étant dans une situation qui, selon l'avis de l'Investigateur, peut interférer avec une participation optimale à l'étude.
10. Patientes participant ou ayant participé à un autre essai clinique au cours du mois précédant l'inclusion.
11. Patientes ne pouvant pas communiquer efficacement avec l'Investigateur ou ne pouvant pas suivre les impératifs de l'étude.
12. Patientes ayant d'autres dermatoses pouvant interférer avec l'évaluation ou l'application des produits à l'étude.

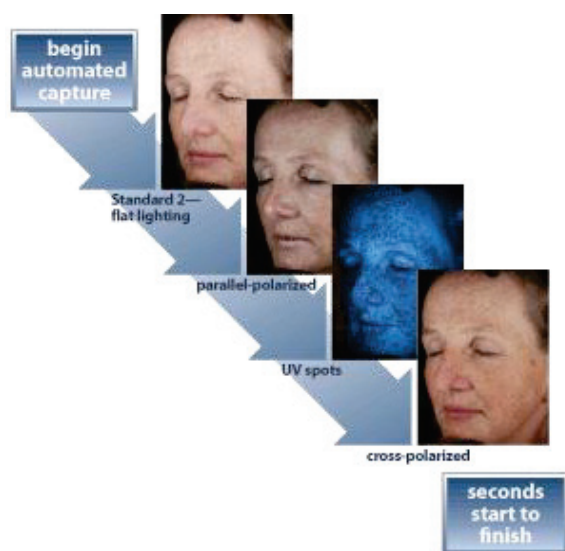
2.1.5 Intervention

Les patients inclus étaient randomisés pour recevoir la formule A ou la formule B. Un statisticien indépendant a généré une table de randomisation d'après le logiciel SYSTAT version 1.1 (SPSS, USA).

Avant toute application, les patients ont été informés de la quantité de crème à appliquer, selon la règle *teaspoon* révisée (Isedeh et al, 2013). Les patients devaient appliquer une dose du produit attribué sur le visage deux fois par jour, le matin et l'après-midi. En outre, il leur était demandé d'en appliquer toutes les deux heures, en cas d'exposition solaire et ce, trente minutes avant. L'usage de cosmétiques n'était pas contre indiquée mais devait être relevée à chaque visite.

2.1.6 Evaluation

Le **critère principal d'évaluation** était le **score MASI** qui appréciait de façon fiable la sévérité du mélasma, outil stable dans le temps et reproductible pour un même évaluateur. Il était calculé d'après les photographies standardisées de 4 zones (front, malaire gauche et droite et mandibulaire) issues du système VISIA® CR, (Canfield Imaging System, USA). Les photographies étaient réalisées à M0 (baseline), lors de la visite intermédiaire de suivi (M3) et à la fin de l'étude (M6). Les évaluations étaient réalisées par deux évaluateurs indépendants, en insu de la formule appliquée.



Le système VISIA® CR

Afin de pouvoir comparer les différences entre les deux évaluations, les scores de **MASI** ont été normalisés en calculant le pourcentage d'amélioration par rapport à **M0**. Si la différence entre deux résultats excédait 2 points, une troisième évaluation était requise. Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- **L'Investigator Global Assessment (IGA)** allant de -4 (aggravation très significative) à 4 (disparition complète du mélasma). Les détails sont présentés en Annexes (2.8.3).
- **Questionnaire d'acceptabilité et de confort d'utilisation** des 2 formules recueillis par l'investigateur ainsi qu'un questionnaire sur la perception de la progression du mélasma, à remplir par les patients, Annexes (2.8.4)
- Recueil des éventuels **effets secondaires** lors de chaque visite

Tous les tubes de crème solaire ont été pesés avant et après l'étude pour calculer la quantité totale de produits appliquée.

2.1.7 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le critère principal de jugement était la différence d'évolution du score **MASI** à la fin entre les deux groupes de l'étude. Le nombre de patients à inclure dans l'étude était calculé pour pouvoir mettre en évidence une différence de 5 points sur le score **MASI** avec une puissance de 80% au risque $\alpha=0.05$ en situation unilatérale. Si on considère une déviation standard de 6, le nombre de patients à inclure était de 18 par groupe donc 20 par groupe afin de tenir compte d'éventuels perdus de vue.

2.1.8 Analyse statistique

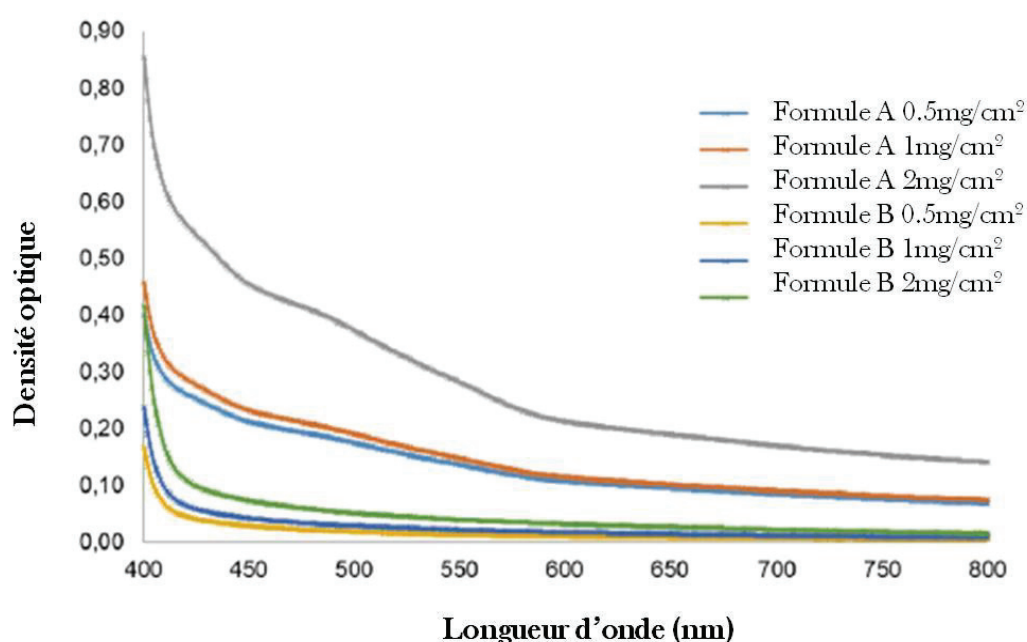
Les données qualitatives étaient exprimées en fréquence et les variables continues rendues avec la déviation standard ($\pm$ SD). Le test de rang signé de Wilcoxon a été utilisé pour apprécier les changements de score **MASI** au sein de chaque groupe entre **M0** et **M6**. Le test de Mann Whitney (Wilcoxon sum test) permettait de comparer l'évolution du score de **MASI** entre les deux groupes, de même que la quantité de produits utilisée et le score **IGA**. Les questionnaires ont été analysés selon le test exact de Fisher. Le seuil de significativité était fixé à $p=0.05$. Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

2.2 Résultats

2.2.1 Données spectrophotométriques

Les résultats spectrophotométriques de l'absorption des deux produits dans le visible à différentes concentrations est présenté sur la *Figure 4*.

Figure 4 : Capacités d'absorption des radiations visibles des produits A et B par spectrophotométrie.



La Formule A, en raison de la présence d'oxydes de fer, avait une capacité d'absorption plus élevée dans l'ensemble du spectre visible en comparaison avec la formule B. La formule A absorbait essentiellement entre 400 et 450 nm, longueurs d'onde d'intérêt. La densité optique de la formule A était la plus élevée avec presque 0,85 pour la longueur d'onde 400 nm et estimée à 0,56 pour les longueurs d'ondes comprises entre 400 à 450nm.

2.2.2 Données démographiques de la population étudiée

Un total de 38 femmes et 2 hommes, d'âge moyen 43.5 ± 9.0 ans dans le groupe formule A et 41.7 ± 7.3 ans dans le groupe formule B ont été randomisés. 20 ont reçu la Formule A et 20 la Formule B. Une patiente du groupe A a été exclue après randomisation car elle présentait en plus du mélasma une hyperpigmentation post-inflammatoire, comme illustré sur le Flow chart

de l'étude (*Figure 5*). Il y avait plus de patients de phototypes IV dans le groupe A. Les données démographiques détaillées sont fournis dans le Tableau 3.

Figure 5 : Flow chart de l'étude (d'après www.consort-statement.org)

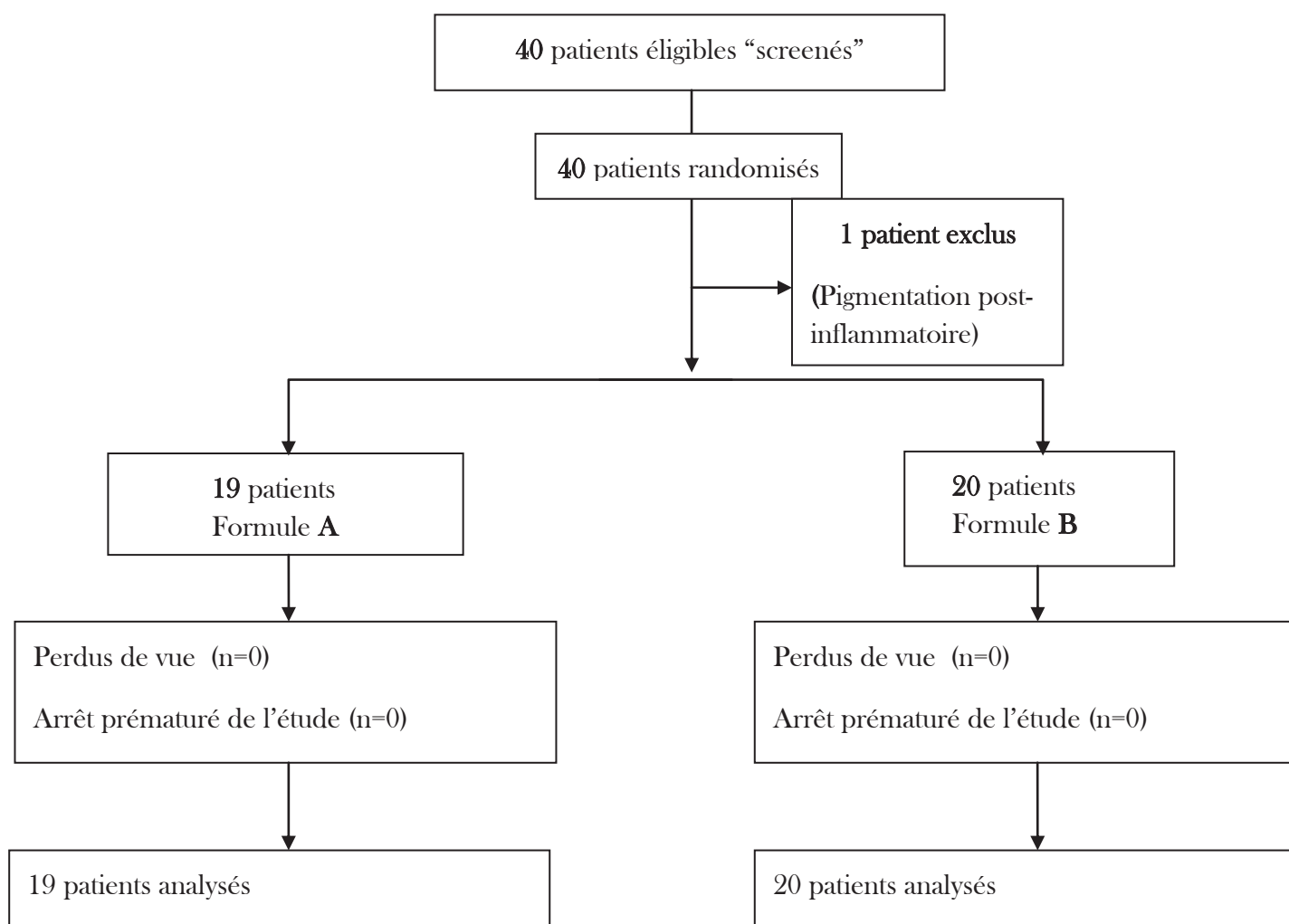


Tableau 3 : Données démographiques et cliniques à M0

	Formule A (n=19)		Formule B (n=20)	
Age (années)				
Moyenne ± DS	43. ± 9.0		41.4 ± 7.3	
Minimum/maximum	27.2/57.3		29.9/57.0	
Durée du mélasma (années)				
Moyenne ± DS	7.9 ± 5.5		9.7±7.3	
Minimum/maximum	1.0/23.0		2.0/30.0	
	n	%	n	%
Sexe				
Homme	1	5.3	1	5
Femme	18	94.7	19	95
Topographie du mélasma				
Centrofacial	12	63.2	12	60
Malaire (gauche/droit)	5	26.3	5	25
Mandibulaire	2	10.5	3	15
Wood				
Epidermique	15	78.9	14	70
Mixte	4	21.1	6	30
Phototype				
III	5	26.3	13	65
IV	9	47.4	6	30
V	5	26.3	1	5
Maquillage teinté				
Non	17	89.5	8	40
Oui	2	10.5	12	60
Antécédents familiaux de mélasma				
Non	6	31.6	3	15
Oui	13	68.4	17	85
Début du mélasma après changement de contraception				
Non	1	5.6	2	10.5
Oui	17	94.4	17	89.5
Début du mélasma pendant la grossesse				
Non	6	33.3	7	36.8
Oui	12	66.7	12	63.2

2.2.3 Quantité de produits utilisée

Aucune différence statistiquement significative dans la quantité de produits utilisée pendant toute la période de l'étude n'a été observée. Les patients du groupe A ont utilisé en une quantité moyenne de 182.9 g (minimum : 151.7 g ; maximum : 198.5) et ceux du groupe B 176.2 g (min : 147.9 g ; max : 196.2 g).

2.2.4 Efficacité

Entre la première visite et celle de fin d'étude, nous avons observé une augmentation significative du score MASI dans les deux groupes. **L'augmentation moyenne du score MASI a été significativement plus importante dans le groupe B (2.43 IC [0.45- 3.68] que dans le groupe A (0.45 IC [0.0 - 1.65], ($p=0.027$)) (Figure 6) et les photographies mettent en évidence les différences entre le groupe B (E à G) et A (H à J).**

La valeur moyenne de l'IGA montre également la supériorité de la Formule A mais de façon non significative : l'aggravation du mélasma était moins prononcée dans le groupe A (-0.61 ± 0.84) que dans le groupe B (-0.93 ± 1.28), $p=0.3792$ (Figure 7).

8 patients ont utilisé du maquillage teinté dans le groupe Formule B pendant l'étude mais l'analyse en sous-groupe n'a pas montré d'effet protecteur de ces cosmétiques.

Figure 6 : Evolution du score MASI entre M0 et M6 des deux groupes

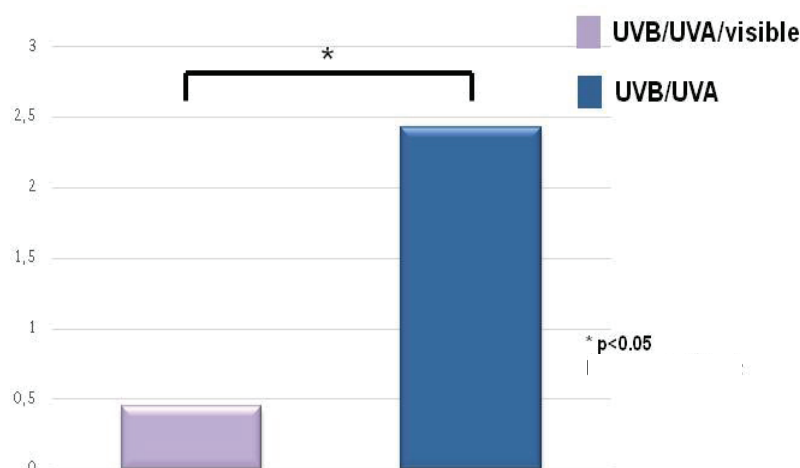
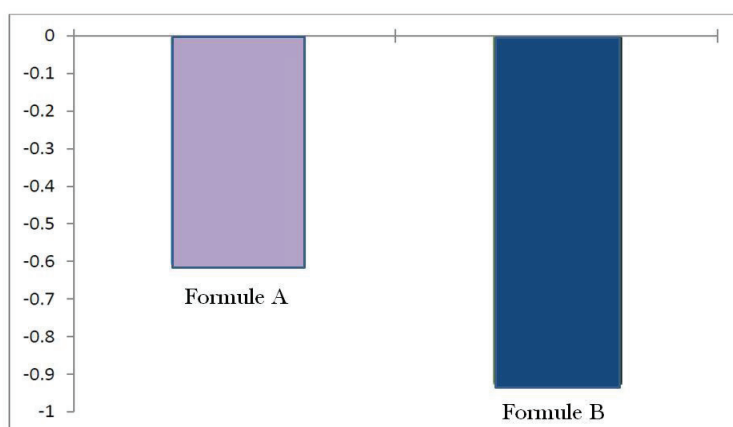


Figure 7 : Score IGA moyen



2.2.5 Tolérance

Deux patients dans le groupe Formule A et quatre dans le groupe Formule B ont rapporté des effets secondaires locaux attendus avec des produits de protection solaire. Dans le groupe A, il y a eu deux cas de lésions papulo-pustuleuses, dans le groupe B ont été notés des papules de la lèvre supérieure, du front et du menton ainsi qu'un prurit malaire au moment de l'application. Une irritation oculaire a concerné six patients du groupe A et deux patients du groupe B. Au final, aucun de ces effets cutanés ou ophtalmologiques n'a entraîné de retrait de l'étude ou d'arrêt des applications.

2.2.6 Questionnaire patients

Parmi les critères secondaires de jugement figurait le questionnaire d'acceptabilité, de confort et de perception d'efficacité par les patients, scoré de 0 à 8. A la question « **diriez-vous que le produit solaire que vous avez utilisé a empêché l'aggravation de votre mélasma** », 18/19 du groupe A ont répondu « partiellement d'accord » ou « tout à fait d'accord » versus 15/20 du groupe B. A la question « **trouvez vous que votre mélasma s'est moins aggravé cet été par rapport aux autres années ?** » 18/19 du groupe A ont répondu « totalement d'accord » ou « partiellement d'accord » versus 15/20 du groupe B , « **est-ce que le produit a permis de camoufler vos tâches** » 16/19 du groupe A ont répondu « totalement d'accord » ou « partiellement d'accord » versus 5/20 sur groupe B. Les réponses aux questions « *auriez-vous envie d'utiliser ce produit ultérieurement* », « *la teinte du produit vous paraît-elle adaptée à votre peau* », « *globalement avez-vous trouvé le produit solaire agréable à utiliser* » et « *le produit vous a -t-il procuré un confort cutané* » se trouvent dans la partie Annexes (2.8.4).

Photographies E à G : Evolution du mélasma sur les mois de la période estivale chez trois patientes du groupe **Formule B** entre M0 et M6





Photographies H à J : Evolution du mélasma sur les 6 mois de la période estivale de trois patientes du groupe **Formule A** entre M0 et M6





2.3 Discussion

Pendant des décennies, l'exposition aux ultraviolets était considérée comme le principal facteur déclenchant du mélasma. Cependant, des travaux ont démontré le rôle pro-pigmentant de la lumière visible. Avec cette étude conduite pendant le printemps et l'été 2013 en conditions de « vie réelle », nous avons démontré qu'un écran solaire combinant une protection contre les ultraviolets et les courtes longueurs d'onde de la lumière visible offre une meilleure couverture contre les rechutes de mélasma en comparaison avec un écran anti ultraviolets seul. Ces résultats suggèrent fortement que **les courtes longueurs d'ondes de la lumière visible jouent un rôle important dans la pathogénèse du mélasma.**

Nous avons aussi observé que malgré une protection insuffisante contre la lumière visible de la Formule B non teintée, l'aggravation du mélasma au sein du groupe l'ayant utilisée était seulement modérée. Cela pourrait être dû à la formation des patients à l'application adéquate de crème solaire au début de l'étude comme en témoigne la bonne observance dans les deux groupes tout au long de l'étude. Ainsi, ces résultats confirment l'utilité d'un écran solaire avec une large couverture anti UV des patients atteints de mélasma et l'importance d'une éducation thérapeutique sur la quantité de produits à appliquer.

Le score IGA et l'évaluation subjective par questionnaire des patients confirment la supériorité de la crème teintée pour prévenir les rechutes de mélasma. De façon intéressante, au sein du groupe Formule B non teintée, le sous groupe de patients qui utilisait du maquillage souvent n'avait pas moins de rechutes que les patients sans maquillage. Par conséquent, ce n'est pas la coloration seule mais bien une protection spécifique contre les courtes longueurs d'onde de la lumière visible qui a un impact sur les rechutes de mélasma.

Des études cliniques antérieures avaient déjà suggéré l'impact de la lumière visible sur le mélasma. Castanedo-Cazares et al. (2014) ont rapporté une efficacité de la combinaison de 4% d'hydroquinone et d'un écran teinté avec une protection contre la lumière visible supérieure à l'association hydroquinone et écran classique anti UV. Cependant, leur essai ne concernait pas la photoprotection seule mais l'association à un agent dépigmentant et des filtres anti UVA et UVB différents étaient utilisés. Malgré la prudence avec laquelle il faut analyser ces conclusions, ces résultats soulignent le rôle de la lumière visible dans l'histoire naturelle du mélasma.

Il est impossible de concevoir et de développer un écran solaire capable de protéger la peau du spectre entier de la lumière visible. L'étude de Duteil (2014) a mis en évidence que seule la longueur d'onde courte bleue/violette (415 nm) avait des propriétés pigmentantes contrairement à la longueur d'onde longue rouge (630 nm) sans impact significatif sur la pigmentation.

Dans cette étude, la dose réellement appliquée par des patients entraînés était probablement plus proche de 1mg que des 2mg/cm² théoriques, difficile à appliquer en pratique. D'après l'analyse spectrophotométrique, la Formule A teintée protégeait partiellement des longueurs d'ondes cibles. Cette couverture insuffisante incite au développement de filtres plus efficaces contre cette portion du spectre visible.

2.4 Conclusions et perspectives

La connaissance de la physiopathologie du mélasma, la compréhension des effets des radiations ultra-violettes et à présent de la lumière visible permettent de limiter de manière encore partielle les rechutes. Les voies de signalisations et de régulation moléculaires qui gouvernent la pigmentation induite par le visible sont encore largement inconnues. Le décryptage de la séquence de ces phénomènes permettraient très certainement d'apporter des solutions thérapeutiques adaptées et plus efficaces.

L'utilisation d'un écran teinté cosmétiquement acceptable, capable d'absorber les radiations courtes de la lumière visible fournit une meilleure protection contre les récides estivales de mélasma. Les résultats de ce travail nécessitent d'être confirmés dans une plus large population de patients non caucasiens.

Comprendre les effets de la lumière visible permet de mieux appréhender les effets à court voire à long terme des traitements lasers, de photothérapie dynamique largement répandus dans notre pratique dermatologique dont le spectre des indications en constante évolution. Les effets bénéfiques de la lumière bleue pourraient voir le jour y compris dans les hypochromies telles que le vitiligo car obtenir une repigmentation tout en limitant les dommages actiniques serait une solution thérapeutique plus inoffensive. Enfin, d'autres dermatoses inflammatoires photo-aggravées difficiles à prendre en charge pourraient bénéficier d'une protection contre le visible, telles que la dermatite actinique chronique, le lupus, les lucites ou encore la porphyrie cutanée tardive.

Actuellement, la prise en charge du mélasma doit donc s'axer sur une stratégie d'éducation, d'information et de prévention en matière de photoprotection des sujets à risque génétiquement prédisposés ou soumis à des agents pro-pigmentants afin de stopper « la cascade d'emballlement mélanocytaire ».

Il est très probable que des écrans solaires protégeant contre ces longueurs d'onde se développent dans un futur proche et joueront un rôle important dans la prise en charge des dermatoses pigmentaires.

2.5 Résumé

Introduction. Le mélasma est un trouble pigmentaire chronique dont le retentissement sur la qualité de vie est aujourd'hui clairement démontré. L'utilisation rigoureuse d'écrans solaires classiques protégeant des radiations ultraviolettes (UV) n'empêchent pas les récives estivales. Le rôle pro-pigmentant des radiations courtes de la lumière visible (400-450 nm) a été récemment démontré chez les sujets mélanocompétents, suggérant leur implication dans la pathogénèse du mélasma et des rechutes.

Objectif. Évaluer l'effet protecteur, contre les récives de mélasma, d'un écran solaire teinté couvrant les UV et aussi les courtes longueurs d'onde de la lumière visible en comparaison avec un écran ayant la même protection anti UV mais dépourvu de protection contre le visible.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude monocentrique, prospective, randomisée 1:1 entre Mars et Septembre 2013 dans le service de Dermatologie de Nice. Après éducation sur la quantité à utiliser, les patients devaient appliquer la Formule A, teintée et contenant des oxydes de fer capables de protéger des courtes radiations de la lumière visible (400-450 nm) ou B non teintée pendant 6 mois, au moins 2 fois par jour et toutes le 2 heures en cas d'exposition solaire. Une analyse spectrophotométrique était préalablement réalisée pour évaluer le potentiel d'absorption de la lumière visible des deux formules à des concentrations différentes (0.5, 1 et 2 mg/cm²).

L'évaluation était faite par deux médecins indépendants *en insu* du traitement administré qui calculaient le score MASI (*Melasma Area Severity Index*) à partir de photographies standardisées de la visite initiale (V0) et 6 mois après (V6). Le critère principal de jugement était la différence du score MASI entre V0 et V6.

Résultats. 40 patients étaient inclus et randomisés. Une patiente a été exclue car elle avait une pigmentation post-inflammatoire. Après 6 mois, le score MASI du groupe Formule A teintée (n=19) a augmenté de 0.45 (0.0-1.65) et de 2.43 (0.45-3.68) pour le groupe Formule B (n=20), (p=0.027). La dose totale de crème appliquée n'était pas différente dans les deux groupes et la tolérance était bonne.

Discussion et conclusion. L'utilisation d'un écran solaire protégeant à la fois des UV et des courtes longueurs d'onde du visible permet une meilleure protection contre les rechutes estivales de mélasma. Ces résultats offrent de nouvelles perspectives en matière de prévention d'autres désordres pigmentaires.

2.6 Bibliographie

1. Achar, A. & Rathi, S. K. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol* **56**, 380–382 (2011).
2. Anderson, R. R. & Parrish, J. A. The optics of human skin. *J. Invest. Dermatol.* **77**, 13–19 (1981).
3. Asawanonda, P. & Taylor, C. R. Wood's light in dermatology. *Int. J. Dermatol.* **38**, 801–807 (1999).
4. Balkrishnan, R. *et al.* Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br. J. Dermatol.* **149**, 572–577 (2003).
5. Boukari, F. *et al.* Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: A prospective randomized comparative trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2014). doi:10.1016/j.jaad.2014.08.023
6. Broekmans, W. M. R. *et al.* Determinants of skin sensitivity to solar irradiation. *Eur J Clin Nutr* **57**, 1222–1229 (2003).
7. Cadet, J., Sage, E. & Douki, T. Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA. *Mutat. Res.* **571**, 3–17 (2005).
8. Castanedo-Cazares, J. P., Hernandez-Blanco, D., Carlos-Ortega, B., Fuentes-Ahumada, C. & Torres-Álvarez, B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **30**, 35–42 (2014).
9. Cestari, T. F. *et al.* Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br. J. Dermatol.* **156 Suppl 1**, 13–20 (2006).
10. Cui, R. *et al.* Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* **128**, 853–864 (2007).
11. Del Bino, S. & Bernerd, F. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. *Br. J. Dermatol.* **169 Suppl 3**, 33–40 (2013).
12. Duteil, L. *et al.* Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* **27**, 822–826 (2014).
13. Edström, D. W., Porwit, A. & Ros, A. M. Effects on human skin of repetitive ultraviolet-A1 (UVA1) irradiation and visible light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **17**, 66–70 (2001).
14. Eimpunth, S., Wanitphakdeedecha, R., Triwongwaranat, D., Varothai, S. & Manuskiatti, W. Therapeutic outcome of melasma treatment by dual-wavelength (511 and 578 nm) laser in patients with skin phototypes III–V. *Clin. Exp. Dermatol.* **39**, 292–297 (2014).
15. Farshi, S., Mansouri, P., Hashemi, Z. & Kasraee, B. Evaluation of efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double blind placebo controlled study. *Br. J. Dermatol.* (2014). doi:10.1111/bjd.13424
16. Frederick, J. E. Ultraviolet Sunlight Reaching the Earth's Surface: A Review of Recent Research. *Photochemistry and Photobiology* **57**, 175–178 (1993).
17. Gilchrist, B. A., Fitzpatrick, T. B., Anderson, R. R. & Parrish, J. A. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br. J. Dermatol.* **96**, 245–248 (1977).

18. Griffiths, C. E. *et al.* Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br. J. Dermatol.* **129**, 415–421 (1993).
19. Grimes, P. E. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* **131**, 1453–1457 (1995).
20. Grimes, P. *et al.* Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* **54**, S255–261 (2006).
21. Grimes, P. E., Yamada, N. & Bhawan, J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol* **27**, 96–101 (2005).
22. Guinot, C. *et al.* Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **24**, 1060–1069 (2010).
23. Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K. & Taylor, S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 1048–1065 (2006).
24. Halder, R. M. Hair and scalp disorders in blacks. *Cutis* **32**, 378–380 (1983).
25. Hammami H., Boukari F., Fontas E., Montaudié H., Bahadoran P., Lacour JP., Passeron T., Copper Bromide Plus/Yellow Laser (578 nm with 511 nm) Versus Triple Combination Cream for the Treatment of Melasma: A Prospective, Randomized, Split-Face Study. *JAMA Dermatol.* Sous presse. DER14 1694-R
26. Handel, A. C., Lima, P. B., Tonolli, V. M., Miot, L. D. B. & Miot, H. A. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br. J. Dermatol.* **171**, 588–594 (2014a).
27. Handel, A. C., Miot, L. D. B. & Miot, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol* **89**, 771–782 (2014).
28. Haywood, R. Relevance of sunscreen application method, visible light and sunlight intensity to free-radical protection: A study of ex vivo human skin. *Photochem. Photobiol.* **82**, 1123–1131 (2006).
29. Hernández-Barrera, R., Torres-Alvarez, B., Castanedo-Cazares, J. P., Oros-Ovalle, C. & Moncada, B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin. Exp. Dermatol.* **33**, 305–308 (2008).
30. Hexsel, D. *et al.* Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int. J. Dermatol.* **53**, 440–444 (2014).
31. Hönigsmann, H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **18**, 75–81 (2002).
32. Hughes, B. R. Melasma occurring in twin sisters. *J. Am. Acad. Dermatol.* **17**, 841 (1987).
33. Hurley, M. E., Guevara, I. L., Gonzales, R. M. & Pandya, A. G. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* **138**, 1578–1582 (2002).
34. Im, S., Kim, J., On, W. Y. & Kang, W. H. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br. J. Dermatol.* **146**, 165–167 (2002).
35. Im, S., Kim, J., On, W. Y. & Kang, W. H. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br. J. Dermatol.* **146**, 165–167 (2002).

36. Isedeh, P., Osterwalder, U. & Lim, H. W. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **29**, 55–56 (2013).
37. Jackson, B. A. Lasers in ethnic skin: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **48**, S134–138 (2003).
38. Jang, Y. H., Lee, J. Y., Kang, H. Y., Lee, E.-S. & Kim, Y. C. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **24**, 1312–1316 (2010).
39. Jansen, R., Wang, S. Q., Burnett, M., Osterwalder, U. & Lim, H. W. Photoprotection: Part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* **69**, 853.e1–853.e12 (2013).
40. Jutley, G. S., Rajaratnam, R., Halpern, J., Salim, A. & Emmett, C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 369–373 (2014).
41. Kang, H. Y. *et al.* In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp. Dermatol.* **19**, e228–233 (2010).
42. Kang, H. Y. & Bahadoran, P. Application of in vivo reflectance confocal microscopy in melasma classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* **67**, 157; author reply 157–158 (2012).
43. Kang, H. Y. *et al.* Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J. Invest. Dermatol.* **131**, 1692–1700 (2011).
44. Kang, W. H. *et al.* Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br. J. Dermatol.* **146**, 228–237 (2002).
45. Katz, T. M. *et al.* Treatment of melasma using fractional photothermolysis: a report of eight cases with long-term follow-up. *Dermatol Surg* **36**, 1273–1280 (2010).
46. Kaye, E. T., Levin, J. A., Blank, I. H., Arndt, K. A. & Anderson, R. R. Efficiency of opaque photoprotective agents in the visible light range. *Arch Dermatol* **127**, 351–355 (1991).
47. Kielbassa, C. & Epe, B. DNA damage induced by ultraviolet and visible light and its wavelength dependence. *Meth. Enzymol.* **319**, 436–445 (2000).
48. Kielbassa, C., Roza, L. & Epe, B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* **18**, 811–816 (1997).
49. Kim, E. H., Kim, Y. C., Lee, E.-S. & Kang, H. Y. The vascular characteristics of melasma. *J. Dermatol. Sci.* **46**, 111–116 (2007).
50. Kim, N.-H., Cheong, K. A., Lee, T. R. & Lee, A.-Y. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J. Invest. Dermatol.* **132**, 2622–2631 (2012).
51. Kimbrough-Green, C. K. *et al.* Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* **130**, 727–733 (1994).
52. Kleinpenning, M. M. *et al.* Clinical and histological effects of blue light on normal skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **26**, 16–21 (2010).
53. Kligman, A. M. & Willis, I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* **111**, 40–48 (1975).
54. Kollias, N. & Baqer, A. An experimental study of the changes in pigmentation in human skin in vivo with visible and near infrared light. *Photochem. Photobiol.* **39**, 651–659 (1984).

55. Kollias, N. & Baqer, A. H. Absorption mechanisms of human melanin in the visible, 400-720 nm. *J. Invest. Dermatol.* **89**, 384-388 (1987).
56. Lakhdar, H. *et al.* Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **21**, 738-742 (2007).
57. Lee, D. J. *et al.* Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **26**, 1533-1537 (2012).
58. Lee, H. I. *et al.* Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg* **36**, 885-893 (2010).
59. Mahmoud, B. H., Hexsel, C. L., Hamzavi, I. H. & Lim, H. W. Effects of visible light on the skin. *Photochem. Photobiol.* **84**, 450-462 (2008).
60. Mahmoud, B. H. *et al.* Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 2092-2097 (2010).
61. Miot, L. D. B., Miot, H. A., Silva, M. G. da & Marques, M. E. A. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol* **84**, 623-635 (2009).
62. Moin, A., Jabery, Z. & Fallah, N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int. J. Dermatol.* **45**, 285-288 (2006).
63. Moseley, H. *et al.* New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br. J. Dermatol.* **145**, 789-794 (2001).
64. Mouret, S., Leccia, M.-T., Bourrain, J.-L., Douki, T. & Beani, J.-C. Individual photosensitivity of human skin and UVA-induced pyrimidine dimers in DNA. *J. Invest. Dermatol.* **131**, 1539-1546 (2011).
65. Murase, D. *et al.* The essential role of p53 in hyperpigmentation of the skin via regulation of paracrine melanogenic cytokine receptor signaling. *J. Biol. Chem.* **284**, 4343-4353 (2009).
66. Muzaffar, F., Hussain, I. & Haroon, T. S. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int. J. Dermatol.* **37**, 429-431 (1998).
67. Na, J. I. *et al.* Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27**, 1035-1039 (2013).
68. Nicol, I., Gaudy, C., Gouvernet, J., Richard, M. A. & Grob, J. J. Skin protection by sunscreens is improved by explicit labeling and providing free sunscreen. *J. Invest. Dermatol.* **127**, 41-48 (2007).
69. Nishigori, C., Yarosh, D. B., Donawho, C. & Kripke, M. L. The immune system in ultraviolet carcinogenesis. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* **1**, 143-146 (1996).
70. O'Brien, T. J., Dyall-Smith, D. & Hall, A. P. Melasma of the forearms. *Australas. J. Dermatol.* **38**, 35-37 (1997).
71. Ortonne, J. P. *et al.* A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **23**, 1254-1262 (2009).
72. Pandya, A. G. *et al.* Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J. Am. Acad. Dermatol.* **64**, 78-83, 83.e1-2 (2011).

73. Passeron, T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27 Suppl 1**, 5–6 (2013a).
74. Passeron, T. *et al.* Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol* **147**, 1106–1108 (2011).
75. Passeron, T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. *J. Am. Acad. Dermatol.* **69**, e141–142 (2013b).
76. Pathak, M. A., Riley, F. C. & Fitzpatrick, T. B. Melanogenesis in human skin following exposure to long-wave ultraviolet and visible light. *J. Invest. Dermatol.* **39**, 435–443 (1962).
77. Pflaum, M., Kielbassa, C., Garmyn, M. & Epe, B. Oxidative DNA damage induced by visible light in mammalian cells: extent, inhibition by antioxidants and genotoxic effects. *Mutat. Res.* **408**, 137–146 (1998).
78. Porges, S. B., Kaidbey, K. H. & Grove, G. L. Quantification of visible light-induced melanogenesis in human skin. *Photodermatol* **5**, 197–200 (1988).
79. Ramasubramaniam, R., Roy, A., Sharma, B. & Nagalakshmi, S. Are there mechanistic differences between ultraviolet and visible radiation induced skin pigmentation? *Photochem. Photobiol. Sci.* **10**, 1887–1893 (2011).
80. Ravanat, J.-L., Cadet, J. & Douki, T. Oxidatively generated DNA lesions as potential biomarkers of in vivo oxidative stress. *Curr. Mol. Med.* **12**, 655–671 (2012).
81. Resnik, S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* **199**, 601–605 (1967).
82. Ritter, C. G. *et al.* Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27**, 1088–1094 (2013).
83. Rivas, S. & Pandya, A. G. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* **14**, 359–376 (2013).
84. Rokhsar, C. K. & Fitzpatrick, R. E. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg* **31**, 1645–1650 (2005).
85. Rongioletti, F. & Rebora, A. Acquired brachial cutaneous dyschromatosis: a common pigmentary disorder of the arm in middle-aged women. *J. Am. Acad. Dermatol.* **42**, 680–684 (2000).
86. Rosen, C. F., Jacques, S. L., Stuart, M. E. & Gange, R. W. Immediate pigment darkening: visual and reflectance spectrophotometric analysis of action spectrum. *Photochem. Photobiol.* **51**, 583–588 (1990).
87. Sardana, K. & Garg, V. K. Lasers are not Effective for Melasma in Darkly Pigmented Skin. *J Cutan Aesthet Surg* **7**, 57–60 (2014).
88. Sarvjot, V., Sharma, S., Mishra, S. & Singh, A. Melasma: a clinicopathological study of 43 cases. *Indian J Pathol Microbiol* **52**, 357–359 (2009).
89. Scott, M. C., Suzuki, I. & Abdel-Malek, Z. A. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res.* **15**, 433–439 (2002).
90. Sheth, V. M. & Pandya, A. G. Melasma: a comprehensive update: part I. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 689–697; quiz 698 (2011).

91. Sheth, V. M. & Pandya, A. G. Melasma: a comprehensive update: part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 699–714; quiz 715 (2011).
92. Sklar, L. R., Almutawa, F., Lim, H. W. & Hamzavi, I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem. Photobiol. Sci.* **12**, 54–64 (2013).
93. Slominski, A., Tobin, D. J. & Paus, R. Does p53 regulate skin pigmentation by controlling proopiomelanocortin gene transcription? *Pigment Cell Res.* **20**, 307–308; author reply 309–310 (2007).
94. Tamega, A. de A. *et al.* Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27**, 151–156 (2013).
95. Tjioe, M., Smits, T., Blokk, W. A. M., van de Kerkhof, P. C. M. & Gerritsen, M.-J. P. High-dose long wave visible light induces perinuclear vacuolization in vivo but does not result in early photoageing and apoptosis. *Exp. Dermatol.* **12**, 610–614 (2003).
96. Tse, T. W. Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat* **21**, 272–275 (2010).
97. Vázquez, M., Maldonado, H., Benmamán, C. & Sánchez, J. L. Melasma in men. A clinical and histologic study. *Int. J. Dermatol.* **27**, 25–27 (1988).
98. Vázquez, M. & Sánchez, J. L. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* **32**, 92, 95–96 (1983).
99. Verallo-Rowell, V. M., Pua, J. M. & Bautista, D. Visible light photopatch testing of common photocontactants in female filipino adults with and without melasma: a cross-sectional study. *J Drugs Dermatol* **7**, 149–156 (2008).
100. Verallo-Rowell, V. M., Verallo, V., Graupe, K., Lopez-Villafuerte, L. & Garcia-Lopez, M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* **143**, 58–61 (1989).
101. Victor, F. C., Gelber, J. & Rao, B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* **8**, 97–102 (2004).
102. Wlaschek, M. *et al.* UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem. Photobiol.* **59**, 550–556 (1994).
103. Yamaguchi, Y. *et al.* Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes. *FASEB J.* **22**, 1009–1020 (2008).

RESEARCH LETTER

Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: A prospective randomized comparative trial

To the Editor: Broad-spectrum sunscreens protecting from UV-radiation are useful in the management of melasma, but they failed to prevent relapses.¹⁻³ The impact of the visible light on pigmentation is now demonstrated.⁴ However, using sunscreens effective against the entire visible light spectrum is almost impossible to use in daily practice. We recently demonstrated that short wavelengths of the visible spectrum (415 nm) can induce a prolonged hyperpigmentation in healthy volunteers while longer wavelengths (630 nm) do not affect pigmentation.⁵ Our aim was to evaluate the protective properties against melasma relapses of a sunscreen protecting against UVA/UVB and the shorter wavelengths of visible light compared to a sunscreen with UVA/UVB protection but without visible light protection.

We conducted a randomized controlled trial in real-life settings during the spring and summer (NCT 02061839). A photospectrometric analysis was first performed to assess the absorption potential of visible light of Formula A and Formula B (Fig 1). Both formulas contained the same filters against UV (octocrylene, methylene-bis-benzotriazolyltetra-methylbutylphenol, butylmethoxydibenzoylmethane bis-ethylexyloxyphenol, methoxyphenyl triazine, titanium dioxide). Formula A was tinted and contained iron oxides. The primary efficacy end point was the difference in the evolution of Melasma Area and Severity Index (MASI) score between the 2 groups. The calculated sample size was 40. Melasma patients were randomized to receive either Formula A or Formula B. They were trained on the right dose to be applied by using the revised teaspoon rule (1 teaspoon of sunscreen is applied to the face).⁶ Patients had to apply 1 dose of the allocated product twice daily and to apply an additional dose every 2 hours, 30 minutes before exposure to daylight. The main clinical assessment was the MASI score, performed on standardized pictures (VISIA, Canfield Scientific Inc) by 2 physicians masked to the type of sunscreen used. Table 1 (available at <http://www.jaad.org>) lists demographic and baseline data. One patient in group A was excluded because she also had postinflammatory hyperpigmentation. No patient was lost to follow-up.

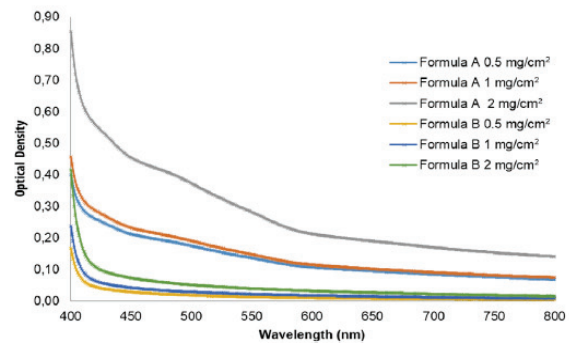


Fig 1. Absorption potential of formula A and formula B against the visible spectrum measured with a photospectrometer.

The median increase of the MASI score from baseline to month 6 was more important with Formula B (2.43 interquartile range; 0.45 to 3.68) than with Formula A (0.45 interquartile range; 0.0 to 1.65) ($P = .027$). Eight patients in the Formula B group used makeup during the trial. This subgroup of patients who combined the use of untinted sunscreen and makeup did not have fewer relapses than those using only untinted sunscreen, suggesting that this is not the coloration but the specific protection against the shorter wavelengths of visible light that has an impact on melasma relapses. The total dose of cream used was not significantly different between the 2 groups (median total quantity of 182.9 g [151.7 to 198.5 g] for group A, and 176.2 g [147.9 to 196.2 g] for group B).

These results have to be confirmed in a larger population including non-Caucasian patients. Although patients were trained on how to apply sunscreen, the real dose used was closer to 1 mg/cm² than the 2 mg/cm² that is used for calculating the indexes but rather impossible to achieve in real life. According to the photospectrometric analysis, the tinted sunscreen used only provided a partial protection in the targeted visible wavelengths. Developing more effective filters against those wavelengths could provide even better protection in the future. These results emphasize the impact of visible light on the pathogenesis of melasma.

The authors acknowledge the writing support of Patrick Göritz, SMWS-Scientific and Medical Writing Services, France.

Fériel Boukari, MD,^a Eric Jourdan, PhD, PharmD,^c
Eric Fontas, MD, PhD,^b Henri Montaudie, MD,^a
Emeline Castela, MD,^a Jean-Philippe Lacour,
MD,^a and Thierry Passeron, MD, PhD^{a,d}

Department of Dermatology^a and Department for
Clinical Research and Innovation,^b University
Hospital of Nice; Laboratoire Bioderma,^c Lyon;
INSERM U1065, team 12, C3M,^d Nice, France

Funding sources: This work was supported by
Laboratoire Bioderma.

Conflicts of interest: Thierry Passeron participated in
meetings sponsored by and/or received honoraria
for lectures, advisory board, or consultations from
Abbott, Almirall, Beiersdorf, Bioderma, Candela/
Syneron, Galderma, GSK, Jansen, L'Oreal, Léo-
Pharma, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, and Sinclair-
Pharma. Eric Jourdan is an employee of
Laboratoire Bioderma, Lyon, France. The other
authors declared no conflicts of interest.

Correspondence to: Thierry Passeron, MD, PhD,
Service de Dermatologie and INSERM U1065,

équipe 12, C3M, CHU de Nice, Hôpital de
l'Archet 2, 06202, Nice, France

E-mail: passeron@unice.fr

REFERENCES

1. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:359-76.
2. Ortonne JP, Passeron T. Melanin pigmentary disorders: treatment update. *Dermatol Clin* 2005;23:209-26.
3. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-97.
4. Mahmoud BH, Ruvoletto E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010;130:2092-7.
5. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27:822-6.
6. Isedeh P, Osterwalder U, Lim HW. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:55-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.023>

Table I. Demographic and baseline data

	Formula A (n = 19)		Formula B (n = 20)	
Age (years)				
Mean $\pm$ SD	43. $\pm$ 9.0		41.4 $\pm$ 7.3	
Min/Max	27.2/57.3		29.9/57.0	
Duration of melasma (years)				
Mean $\pm$ SD	7.9 $\pm$ 5.5		9.7 $\pm$ 7.3	
Min/Max	1.0/23.0		2.0/30.0	
	n	%	N	%
Gender				
Male	1	5.3	1	5
Female	18	94.7	19	95
Location of melasma				
Forehead	12	63.2	12	60
Malar (left/right)	5	26.3	5	25
Mandibular	2	10.5	3	15
Wood's lamp examination				
Epidermal	15	78.9	14	70
Mixed	4	21.1	6	30
Phototype				
III	5	26.3	13	65
IV	9	47.4	6	30
V	5	26.3	1	5
Use of tinted makeup				
No	17	89.5	8	40
Yes	2	10.5	12	60
History of melasma				
Yes	6	31.6	3	15
No	13	68.4	17	85
Onset of melasma after change of contraception				
Yes	1	5.6	2	10.5
No	17	94.4	17	89.5
Onset of melasma at pregnancy				
Yes	6	33.3	7	36.8
No	12	66.7	12	63.2

2.8 Annexes

2.8.1 Echelle des phototypes de Fitzpatrick

Phototype	Cheveux	Carnation	Tâches de rousseur	Réaction au soleil	Capacité à bronzer
I	Roux ou blonds	très claire	+ + +	brûle systématiquement	ne bronze jamais
II	Blonds	claire	+ +	brûle souvent	bronze légèrement
III	Blonds ou châains	de claire à moyenne	+ à 0	brûle parfois	bronze graduellement
IV	Bruns	Olivâtre	0	brûle rarement	bronze facilement
V	Bruns à noirs	foncée	0	brûle rarement	bronze intensément
VI	Noirs	très foncée	0	ne brûle jamais	bronze intensément

2.8.2 Calcul de l'angle typologique ITA : mesure colorimétrique de la pigmentation (d'après Del Bino & Bernerd, 2013)

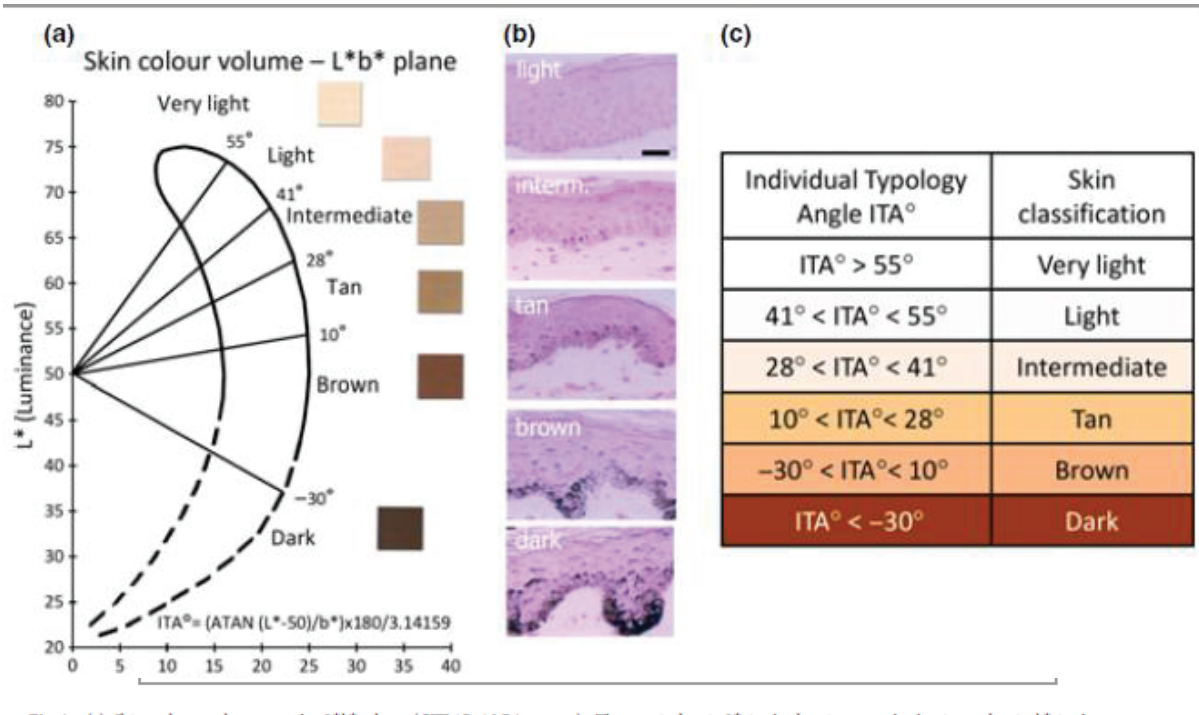


Fig 1. (a) Skin colour volume on the L*b* plane (CIELAB 1976 system). The vertical axis L* is the luminance; the horizontal axis b* is the yellow-blue component. (b) Fontana-Masson staining of melanin granules shows a good correlation between skin colour classification and melanin quantity and distribution. (c) The individual typology angle (ITA) allows skin colour classification into six groups, from very light to dark skin.

Le calcul de cet angle est basé sur des paramètres appartenant à l'espace colorimétrique tridimensionnel où l'expression de la couleur peut être quantifiée : L* (luminance ou clarté) diminue lorsque la peau bronze, a* (composante de séparation entre le rouge et le vert) et b* (composante de séparation entre le jaune et le bleu) augmentant avec l'intensité de la pigmentation.

L'ITA est défini comme suit : $ITA^\circ = \arctan((L^* - 50) / b^*) \times 180 / 3.14159$

2.8.3 Evaluation globale de l'efficacité du produit testé par l'Investigateur : l'IGA (Investigator Global Assessment)

Excellente avec disparition complète des lésions : +4

Bonne : +3

Modérée : +2

Légère : +1

Stabilité, sans changement : 0

Aggravation légère : -1

Aggravation modérée : -2

Aggravation importante : -3

Aggravation très importante : -4

QUESTIONNAIRE D'ACCEPTABILITE ET CONFORT (à remplir par la patiente)				
"Diriez-vous que le produit solaire que vous avez utilisé a empêché l'aggravation de votre melasma?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐
" Est-ce que le produit solaire a permis de camoufler vos taches ?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐
" Le produit vous a-t-il procuré un confort cutané ?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐
" Globalement, avez-vous trouvé le produit solaire agréable à utiliser ?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐
" La teinte du produit vous paraît-elle adaptée à votre peau ?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐
" Auriez-vous envie d'utiliser ce produit ultérieurement?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐
" Trouvez-vous que votre melasma s'est moins aggravé cet été par rapport aux autres années?"				
Tout à fait d'accord ☐	Partiellement d'accord ☐	Sans opinion ☐	Partiellement pas d'accord ☐	Pas d'accord du tout ☐

2.8.4 Questionnaire d'acceptabilité et de confort rempli par les patients

Réponses aux questions

Question	Tout à fait d'accord		Partiellement d'accord		Sans opinion		Partiellement pas d'accord		Pas d'accord du tout	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Est-ce que le produit solaire a permis de camoufler vos tâches ?	10	4	6	1	0	1	3	3		11
Trouvez-vous que votre mélasma s'est moins aggravé cet été par rapport aux autres années ?	12	9	6	6	1	2				3
La teinte du produit paraît-elle adaptée à votre peau ?	7	4	6	3		3	3	3	3	7
Auriez-vous envie d'utiliser ce produit ultérieurement ?	7	6	7	6	1	2	3	2	1	3
Globalement, avez-vous trouvé le produit solaire agréable à utiliser ?	5	9	7	5	1	2	5	4	1	
Le produit vous a-t-il procuré un confort cutané ?	5	6	5	5	3	3	4	4	2	2

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. »

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »