

L'ACTUALITÉ DE LA DERMATOLOGIE



Édito



STÉPHANE FAUVERGHE
Directeur médical mondial de NAOS

Chers amis,

J'ai le plaisir de vous présenter une nouvelle fois les dernières avancées en dermatologie.

Le World Rendez-Vous (WRDV) on Dermatology est un événement international organisé par la Fondation BIODERMA. L'objectif : renforcer les liens au sein de la communauté médicale et fournir une plateforme de partage et d'échange d'idées entre les dermatologues du monde entier.

Fidèles à notre engagement en faveur des connaissances dans le domaine de la dermatologie, nous vous résumons dans cette nouvelle publication une sélection des sessions scientifiques du WRDV2024 :

- **La barrière cutanée, une protection du soi** – lors de cette session, Enzo Berardesca (Rome, Italie) a souligné les éléments clés qui font que la peau est un organe complet, qui va au-delà d'une simple barrière, tandis que Kenji Kabashima (Tokyo, Japon) a présenté les dernières recherches sur la façon dont les kératinocytes et les nerfs périphériques communiquent ;
- **Microbiome cutané : le conducteur infiniment petit de notre organisme** – Richard Gallo (San Diego, États-Unis) a présenté les rôles multiples du microbiome cutané dans l'ensemble de l'écosystème de la peau ;
- **Troubles de la pigmentation et peau : nouveaux défis et avancées thérapeutiques** – lors de cette session, Henry Lim (Détroit, États-Unis) a présenté tout l'éventail des photoprotections disponibles, des UVB à la lumière visible. Sérgio Schalka (São Paulo, Brésil) a quant à lui souligné les grandes pistes et les méthodes de prévention de l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Jorge Ocampo (San Pedro Garza García, Mexique) a présenté les dernières nouveautés en matière de mélasma, et Serge Dahan (Toulouse, France) a expliqué comment le laser et la lumière intense pulsée peuvent présenter un bénéfice face à la pigmentation, avant d'évoquer le photorajeunissement et bien plus encore.

Je vous souhaite à tous une lecture agréable et enrichissante.

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

La barrière cutanée, une protection du moi	p. 06
• La peau, plus qu'une simple barrière Enzo Berardesca (Rome, Italie)	p. 06
• Barrière cutanée : communication entre les kératinocytes et les nerfs périphériques Kenji Kabashima (Tokyo, Japon)	p. 12
Microbiome cutané : le minuscule chef d'orchestre de notre organisme	p. 16
• Le microbiome cutané du point de vue de la peau en tant qu'écosystème Richard Gallo (San Diego, États-Unis)	p. 16
Troubles pigmentaires et peau : nouveaux défis et avancées thérapeutiques	p. 20
• Photoprotection : des UVB à la lumière visible Henry Lim (Détroit, États-Unis)	p. 20
• Hyperpigmentation post-inflammatoire Sérgio Schalka (São Paulo, Brésil)	p. 24
• Dernières nouveautés concernant le mélasma Jorge Ocampo (San Pedro Garza García, Mexique)	p. 29
• Laser et lumière intense pulsée : pigmentation, photorajeunissement et plus Serge Dahan (Toulouse, France)	p. 32

INTERVENANTS : COURTE PRÉSENTATION

ENZO BERARDESCA
ITALIE



Enzo Berardesca est professeur de recherche au département de dermatologie Phillip Frost de l'université de Miami. Il a été directeur de la dermatologie clinique à l'Institut de dermatologie San Gallicano de Rome, en Italie, de 2001 à 2017.

Il a également été président de l'International Society for Bioengineering and the Skin et a organisé de nombreuses conférences internationales sur la bio-ingénierie de la peau.

Le Dr Berardesca a publié plus de 400 articles et 11 ouvrages, ce qui lui vaut un indice h remarquable de 54. Il fait partie du comité de rédaction de plusieurs revues dermatologiques de premier plan et est rédacteur en chef de Cosmetics.

SERGE DAHAN
FRANCE



Serge Dahan est un dermatologue praticien, spécialisé dans les lasers, les dispositifs à base d'énergie, ainsi que la dermatologie esthétique, médicale et chirurgicale. Il est président du groupe esthétique de la Société française de dermatologie (SFD) et ancien président du groupe laser au sein de cette même société.

Il compte à son actif de nombreux articles scientifiques, des chapitres de manuels et la coédition de manuels importants. Il fait également partie du comité de rédaction de revues de dermatologie et participe activement à la recherche clinique. Serge Dahan est actuellement membre du comité scientifique de la Fondation BIODERMA.

RICHARD GALLO
ÉTATS-UNIS



Le Dr Richard Gallo est un médecin-chercheur de premier plan dans les domaines de la dermatologie, de l'immunologie, de la biologie épithéliale et de la microbiologie.

Professeur distingué de l'université de Californie à San Diego, il a découvert des peptides antimicrobiens dans la peau des mammifères, révolutionnant ainsi la médecine clinique. Ses travaux sur le microbiome cutané ont également contribué à notre compréhension de maladies telles que la dermatite atopique et l'acné.

Il a reçu de nombreux prix et il est membre de sociétés scientifiques prestigieuses, avec plus de 75 000 citations pour ses publications dans des revues de premier plan.

KENJI KABASHIMA
JAPON



Kenji Kabashima est professeur et président du département de dermatologie au sein de l'école de médecine de l'université de Kyoto. Parallèlement, il est chercheur principal au SRIS/A*STAR de Singapour et consultant invité au National Skin Centre de Singapour.

Il étudie les mécanismes à l'origine des maladies cutanées inflammatoires, notamment la dermatite atopique, la dermatite de contact et le psoriasis. Pour cela, il utilise des techniques de pointe telles que la visualisation de la peau en 3D à l'aide de la microscopie biphotonique.

Il aime les marathons (son record personnel est de 2 heures 54 minutes et 38 secondes), le trail (Ultra Trail du Mont Blanc, 170 km), le golf, l'escalade et les voyages.

HENRY LIM
ÉTATS-UNIS



Henry W. Lim est dermatologue et ancien président du département de dermatologie de Henry Ford Health à Détroit, dans le Michigan, où il a exercé de 1997 à 2017.

Ancien président de plusieurs grandes associations de dermatologie, dont l'American Academy of Dermatology (AAD) et l'International Union of Photobiology, le Dr Lim a été élu président de l'International League of Dermatological Societies en 2023. Ayant publié plus de 570 articles et édité 11 manuels, il possède un indice h de 94 et s'est vu décerner de nombreuses récompenses prestigieuses pour sa contribution à la dermatologie. Il fait partie des grands noms de la recherche sur les crèmes solaires et les troubles de la photosensibilité.

JORGE OCAMPO
MEXIQUE



Jorge Ocampo Candiani est dermatologue et membre de l'American Academy of Dermatology (AAD). Il est professeur et chef du service de dermatologie à l'hôpital universitaire Dr José E. González, qui fait partie de la faculté de médecine de l'université autonome de Nuevo León.

Ancien président du Collège ibéro-latino-américain de dermatologie (CILAD), le Dr Ocampo est également cofondateur de la Clinica Medipiel, une clinique spécialisée en dermatologie, cosmétique et laser. Il est par ailleurs co-éditeur de Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica (DCMQ). Le Dr Ocampo organise actuellement le prochain congrès mondial de dermatologie, qui se tiendra à Guadalajara, au Mexique, en 2027.

SÉRGIO SCHALKA
BRÉSIL



Sérgio Schalka est un dermatologue brésilien qui a obtenu son diplôme de médecine à l'université de São Paulo, où il a également effectué son post-doc en dermatologie. Il a ensuite enrichi sa carrière universitaire d'un master en photoprotection, toujours à l'université de São Paulo, avant de devenir chercheur invité dans cette même université. Son expertise dans le domaine de la photoprotection est particulièrement reconnue et l'a amené à devenir coordinateur du Consensus brésilien sur la photoprotection. Il dirige également le laboratoire de photoprotection du Medicin Skin Research Center de São Paulo.

LA BARRIÈRE CUTANÉE, UNE PROTECTION DU MOI

LA PEAU, PLUS QU'UNE SIMPLE BARRIÈRE

ENZO BERARDESCA

Miami, États-Unis

INTRODUCTION

La peau est le plus grand des organes humains. Elle est en contact permanent avec l'environnement et protège l'organisme contre les rayons solaires, la pollution environnementale et les infections. La barrière cutanée est composée de la couche cornée (CC) et de la jonction serrée (figure 1). La protection mécanique, parfois négligée, joue l'un des rôles les plus importants de la CC, car elle régule l'hydratation de la peau et du corps, la perte insensible en eau et maintient la température du corps.

Structure et composition de la peau

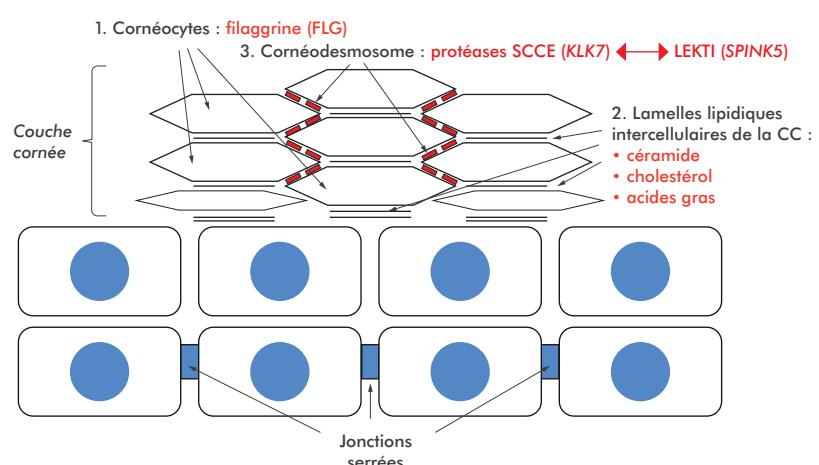
La barrière physique est constituée de cornéocytes reliés par des cornéodesmosomes et des domaines intercellulaires enrichis en lipides. À cette barrière physique s'ajoutent une barrière microbienne, une barrière chimique, une barrière immunologique et une barrière neuro-sensorielle⁽¹⁾. La barrière microbienne est constituée des organismes commensaux de la peau. La barrière chimique est composée de molécules qui contribuent à l'hydratation et à la

prévention des infections. La barrière immunologique implique des composants de l'immunité innée et du système immunitaire adaptatif. Et le système neuro-sensoriel comprend des kératinocytes et des canaux ioniques exprimés au niveau cutané⁽²⁾.

La barrière physique de la peau

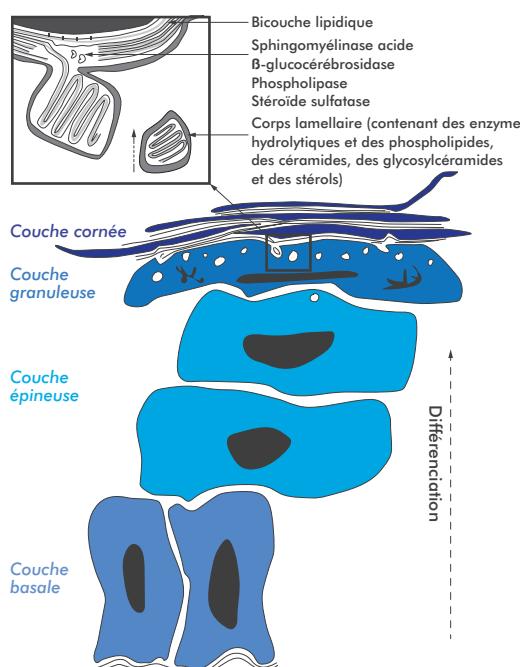
L'épiderme nucléé contribue à la barrière par le biais de jonctions serrées, de jonctions lacunaires et de jonctions adhérentes, ainsi que par le biais de

Figure 1 - Barrière cutanée



desmosomes et d'éléments du cytosquelette. Au cours de la différenciation épidermique, les lipides sont synthétisés dans les kératinocytes et extrudés dans les domaines extracellulaires, où ils forment des couches extracellulaires enrichies en lipides. L'enveloppe cellulaire cornifiée, une structure polymère protolipidique résistante, se trouve sous la membrane cytoplasmique, à l'extérieur des cornéocytes. Les céramides A et B présentent une liaison covalente avec les protéines de l'enveloppe cornifiée. Ils sont l'épine dorsale qui permet l'ajout ultérieur de céramides libres, d'acides gras libres et de cholestérol dans la CC. La filaggrine est réticulée à l'enveloppe cornifiée et agrège les filaments de kératine en macrofibrilles. La formation et le maintien de la fonction de barrière cutanée sont influencés par les cytokines, l'adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique et le calcium. La figure 2 illustre

Figure 2 - Processus de différenciation et de maturation des kératinocytes



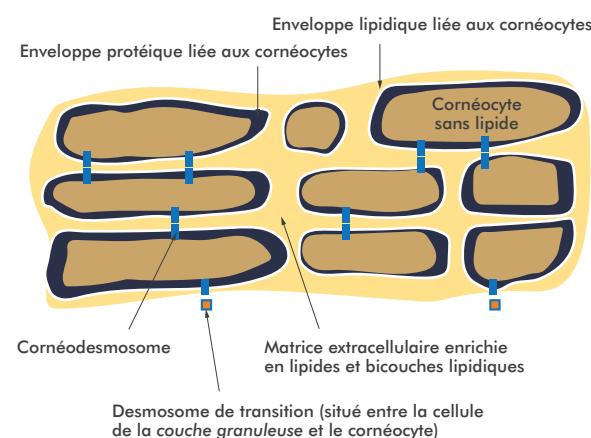
le processus de différenciation et de maturation des kératinocytes, qui aboutit à un modèle de brique/mortier.

Les cornéocytes sont entourés d'une enveloppe protéique au sein d'une matrice extracellulaire enrichie en lipides, qui comporte des bicouches lipidiques (figure 3). L'enveloppe cornifiée remplace la membrane plasmique des kératinocytes en cours de différenciation et se compose de kératines renfermées dans un amalgame insoluble de protéines, telles que l'envoplakine, l'involutine, les petites protéines riches en proline (PRP) et la loricrine. Il existe deux sous-types de cornéocytes : un type fragile et rugueux situé dans les couches inférieures de la CC et un type plus rigide et plat qui se trouve dans la CC superficielle. L'enveloppe des cornéocytes est composée de protéines précurseurs, qui sont réticulées par des transglutaminases et entourées d'une enveloppe lipidique qui s'intercale avec les lamelles lipidiques intercellulaires et est constituée de céramides, de cholestérol et d'acides gras libres^(3, 4).

On pense que les céramides sont dérivés de l'acylglucosylcéramide contenant du linoléate associé aux granules lamellaires^(5, 6). On a suggéré que l'enveloppe lipidique des cornéocytes contribue à la résistance chimique de la CC et sert de gabarit sur lequel s'orientent les lamelles formées par les lipides libres de la CC. Elle pourrait jouer un rôle dans la cohésion de la CC et constituer une membrane semi-perméable autour des cornéocytes, permettant le passage de l'eau mais empêchant la perte d'autres substances hygroscopiques de plus grande taille. Elle peut également servir de réservoir pour les bases antimicrobiennes à longue chaîne libres dans certaines situations de stress microbien. L'acylglucosylcéramide est également le précurseur de l'acylcéramide que l'on trouve dans les espaces intercellulaires de la CC. L'ω-hydroxycéramide est lié de façon covalente à l'enveloppe cornifiée⁽⁷⁾.

La matrice lipidique de la CC humaine est organisée en lamelles lipidiques cristallines : la phase de périodicité courte (SPP) avec une distance de répétition d'environ 6 nm et la phase de périodicité longue (LPP) avec une distance de répétition d'environ 13 nm. Une phase lamellaire est constituée d'une série d'unités répétitives, appelées cellules unitaires, dont la longueur est égale à la distance de répétition. Dans le plan

Figure 3 - Schéma en briques et mortier



perpendiculaire à la direction de la cellule unitaire, ces lipides peuvent former soit un agrégat orthorhomboïque très dense, soit un agrégat hexagonal moins dense, soit un agrégat liquide désordonné. Dans l'agrégat hexagonal, les lipides tournent autour de leur axe le plus long. Enfin, dans la phase fluide, la distance entre les plans du réseau varie dans une certaine mesure⁸. Parmi les autres lipides de la peau : le sébum, un mélange cireux composé principalement d'acylglycérols, d'esters de cire, d'acides gras non estérifiés, de squalène, de cholestérol et d'esters de cholestérol. L'équilibre de ces lipides présents à la surface de la peau en termes d'abondance relative, de composition, d'organisation moléculaire et de dynamique, ainsi que leurs interactions complexes, jouent un rôle crucial dans le maintien d'une peau saine. C'est pourquoi des altérations, même minimes, des propriétés lipidiques de la surface de la peau ou du profil lipidique global ont été impliquées dans l'étiologie de nombreuses maladies cutanées courantes, telles que la dermatite atopique, le psoriasis, la xérose, l'ichtyose et l'acné^{9, 10}.

La désquamation est le résultat d'une dégradation des cornéodesmosomes induite par différentes enzymes. Elle est contrôlée par la régulation du pH et de l'hydratation de la peau¹¹. Les enzymes qui régulent la désquamation sont notamment l'enzyme chymotryptique de la CC (SCCE, KLK7), l'enzyme tryptique de la CC (SCTE, KLK5) et les membres de la famille des cathepsines, un groupe de 3 enzymes

qui agissent dans les couches superficielles à un faible pH. La réduction de l'activité de la sérine protéase est un thème récurrent dans la peau sèche et la dermatite atopique non eczémateuse, également connue sous le nom de xérose atopique, ce qui entraîne une hyperkératose par rétention. Une activité protéasique accrue est observée dans la plupart des dermatoses inflammatoires, sinon toutes, depuis les troubles génétiques, le psoriasis et la dermatite atopique eczémateuse, jusqu'aux anomalies subcliniques de la barrière induites par les tensioactifs ou les facteurs environnementaux, à la suite d'une desquamation prématuée¹².

Il est important de maintenir un pH acide dans la CC afin d'établir et de maintenir une barrière cutanée saine¹³. La CC présente un gradient de pH, avec une diminution du pH à mesure qu'il se rapproche de la surface. Pour maintenir le manteau acide de la CC, les acides gras libres dérivés du sébum et l'acide lactique dérivé de la sueur jouent également un rôle important, ainsi que trois voies endogènes. Ces voies endogènes sont les suivantes :

1. l'antiporteur Na^+/H^+ qui ne dépend pas de l'énergie, NHE1 ;
2. la production d'acides gras libres à partir des phospholipides par la sPLA2 ; et
3. la production d'acide urocanique à partir de l'histidine par l'histidase.

La détérioration de l'une ou l'autre de ces voies entraîne une élévation du pH de la CC, qui est liée

Figure 4 - Mécanisme de maintien du pH dans la couche cornée

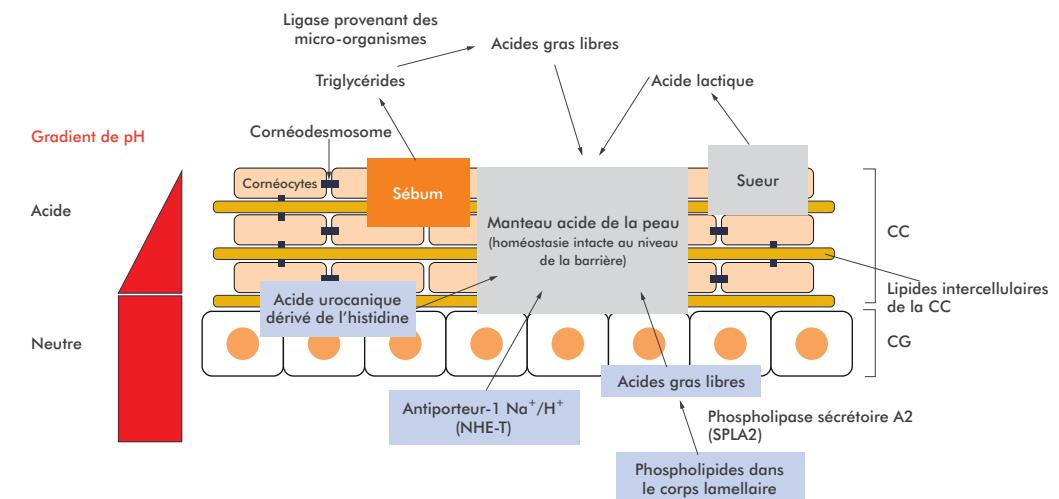
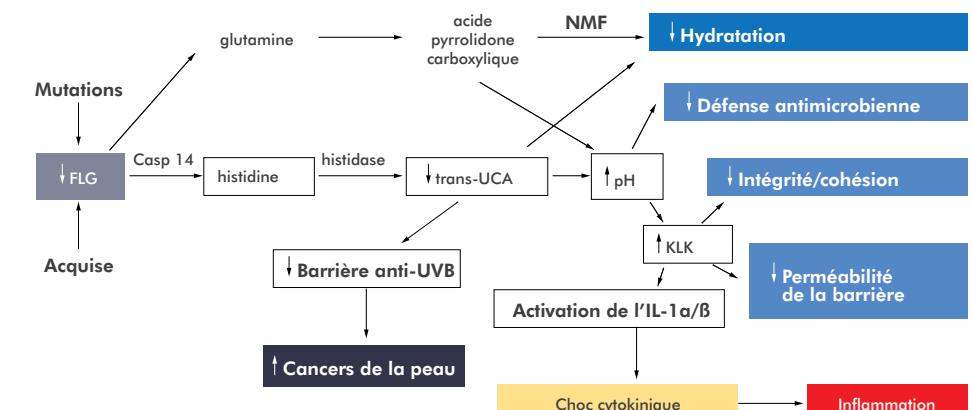


Figure 5 - Conséquences en aval du déficit en filaggrine conduisant à la dermatite atopique



à l'altération de l'homéostasie de la barrière de perméabilité et de l'intégrité/cohésion de la CC (figure 4).

La filaggrine est une protéine multifonctionnelle d'une importance capitale, nécessaire à la biogénèse et à la physiologie normales de la CC. Elle est synthétisée à partir de la profilaggrine par une étape de déphosphorylation dans les kératinocytes de la couche supérieure de l'épiderme. Le déficit en filaggrine est corrélé au risque d'eczéma et de dermatite atopique. Dans les squames, la filaggrine subit d'autres modifications chimiques et traitements protéolytiques pour être finalement complètement décomposée et devenir un facteur naturel d'hydratation (NMF) - un ensemble d'acides aminés hygroscopiques et de dérivés qui agissent comme un humectant naturel dans l'espace cytoplasmique résiduel des squames. Il existe une forte corrélation entre le niveau du déficit en filaggrine déterminé génétiquement et la probabilité de développer un eczéma^[14-16]. La figure 5 illustre les conséquences en aval du déficit en filaggrine qui conduit à la cascade de cytokines et, pour finir, à l'inflammation et à la dermatite atopique^[16].

Facteurs déclenchant une barrière cutanée altérée

La génétique et les facteurs externes jouent un rôle important dans la dermatite atopique^[2]. Les variantes du gène de la filaggrine entraînent une diminution du NMF, ce qui réduit l'hydratation de la peau et augmente le pH. Cette augmentation du pH favorise l'activité des protéases (KLK5, KLK7, etc.) et inhibe les enzymes génératrices de lipides. Associés à des défauts dans les gènes codant pour les protéases et les inhibiteurs de protéases (par exemple SPINK5), ces changements augmentent la dégradation des cornéodesmosomes, dérègulent la desquamation et entraînent la formation des lamelles lipidiques. Les modifications génétiques des composants de l'enveloppe cornifiée (par exemple les variants FLG et SPRR3), de la matrice lipidique (par exemple TMEM79) et de la jonction serrée (CLDN1) peuvent altérer l'intégrité structurelle de l'enveloppe cornifiée et des lamelles lipidiques. Les défauts de la jonction serrée et l'augmentation du pH nuisent à l'activité antimicrobienne, ce qui augmente la probabilité d'infections par *Staphylococcus aureus*, accentuant ainsi la dégradation de la barrière cutanée. Les facteurs environnementaux, notamment le savon, les détergents et les protéases exogènes, augmentent encore l'activité des protéases, interagissant avec les défauts génétiques, pour rompre

la barrière cutanée. Lorsque la barrière cutanée est altérée, la pénétration des irritants et des allergènes dans la peau augmente, ce qui déclenche l'inflammation cutanée et augmente l'activité des protéases, pour finalement provoquer eczéma et dermatite atopique^[17].

La barrière cutanée est composée de la CC et des jonctions serrées. Dans la CC, les cornéocytes, les lamelles lipidiques intercellulaires et les cornéodesmosomes sont les principaux composants de la barrière cutanée. La filaggrine est la principale protéine du cornéocyte. Le céramide est le lipide le plus abondant dans la CC. Des protéases, telles que la SCCE codée par le gène KLK7, dégradent les cornéodesmosomes. Les inhibiteurs de protéase à sérine, tels que LEKTI codé par SPINK5, inhibent l'activité protéasique. Tous ces éléments sont liés au pH de la CC. Une augmentation soutenue du pH renforce l'activité des protéases dégradantes et diminue l'activité des enzymes de synthèse des lipides^[18]. La forte association entre les défauts génétiques de la barrière et les facteurs environnementaux agresse la barrière cutanée, ce qui suggère que le dysfonctionnement de la barrière épidermique est un événement primaire dans le développement de cette maladie.

Conclusion

En conclusion, les trois principaux piliers du bon fonctionnement de la barrière cutanée sont la filaggrine, un équilibre entre faible niveau de protéases et niveau élevé d'inhibiteurs de protéases, ainsi que la présence de lipides cutanés tels que les céramides, le cholestérol et les acides gras libres. Ces trois piliers favorisent la régulation de la perte insensible en eau, un pH cutané normal et une hydratation adéquate de la peau, ce qui contribue au bon fonctionnement de la barrière cutanée. Le déséquilibre de l'un ou de l'ensemble de ces trois piliers entraîne systématiquement un déséquilibre de la barrière cutanée et, par conséquent, des maladies inflammatoires de la peau.

RÉFÉRENCES

1. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008;17(12):1063-72.
2. Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci*. 2021;102(3):142-57.
3. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(4):328-40.
4. Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:8-26.
5. De Szalay S, Wertz PW. Protective Barriers Provided by the Epidermis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4).
6. Wertz PW. Roles of Lipids in the Permeability Barriers of Skin and Oral Mucosa. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10).
7. Wertz PW. Lipid Metabolic Events Underlying the Formation of the Corneocyte Lipid Envelope. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(1):38-50.
8. Bouwstra JA, Ponec M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2080-95.
9. Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. The heterogeneity and complexity of skin surface lipids in human skin health and disease. *Prog Lipid Res*. 2024;93:101264.
10. Jia Y, Gan Y, He C, Chen Z, Zhou C. The mechanism of skin lipids influencing skin status. *J Dermatol Sci*. 2018;89(2):112-9.
11. Milstone LM. Epidermal desquamation. *J Dermatol Sci*. 2004;36(3):131-40.
12. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatologic Therapy*. 2004;17:43-8.
13. Choi EH, Kang H. Importance of Stratum Corneum Acidification to Restore Skin Barrier Function in Eczematous Diseases. *Ann Dermatol*. 2024;36(1):1-8.
14. McLean WH. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol*. 2016;175 Suppl 2(Suppl Suppl 2):4-7.
15. Rawlings AV, Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):217-35.
16. Elias PM. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(5):505-11.
17. Schmutz M, Eckmann S, Moosbrugger-Martinez V, Ortner-Tobider D, Blunder S, Trafoier T, et al. Skin Barrier in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2024;144(5):989-1000.e1.
18. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892-908.



COMMUNICATION ENTRE LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES ET LES KÉRATINOCYTES

KENJI KABASHIMA

Kyoto, Japon

INTRODUCTION

Il existe cinq barrières dans la peau, depuis la surface de l'épiderme jusqu'à la membrane basale (figure 1) : tout d'abord, la **barrière microbienne**, constituée des microbes et de la couche cornée (CC), puis la **barrière physique**, composée de la couche granuleuse et de ses jonctions intercellulaires (jonctions serrées, jonctions d'adhérence et desmosomes) ; ensuite, dans la couche épineuse, la **barrière chimique** actionnée par la réponse chimique (PAM, NMF) et la **barrière immunologique**, médiée par le système immunitaire inné et adaptatif ; et enfin la **barrière neurosensorielle**, opérée par les terminaisons nerveuses périphériques dans la couche basale.

Interaction entre les nerfs périphériques et les jonctions serrées lors du renouvellement de l'épiderme

Plusieurs types de nerfs périphériques ont été découverts dans le ganglion de la racine dorsale chez la souris, par séquençage à grande échelle de l'ARN d'une seule cellule⁽¹⁾. Dans l'épiderme, au moins 11 types de nerfs périphériques peuvent être distingués sur la base de leurs profils d'expression de l'ARNm ; les types neuronaux de petite taille NP1, NP2, NP3, PEP1, PEP2 et TH sont supposés être impliqués dans le prurit via de multiples voies (figure 2). Parmi ceux-ci, les types NP2 et surtout NP3 présentent le profil d'expression le plus marqué des récepteurs du prurit, tels qu'IL-31RA, TRPV1 et HRH1, et des neuropeptides, tels que NPPB et SST (cellules jaunes dans la figure 2), et peuvent détecter et opérer la transduction du prurit inflammatoire. Il convient de noter que les cellules Th2 agissent sur le nerf sensoriel par l'intermédiaire de l'IL-31/IL-31RA, ce qui provoque des démangeaisons et exacerber la dermatite atopique (DA). La voie de signalisation de l'IL-31 pourrait représenter un candidat thérapeutique face au prurit des peaux sensibles et très sensibles, comme c'est le cas dans la DA⁽²⁾.

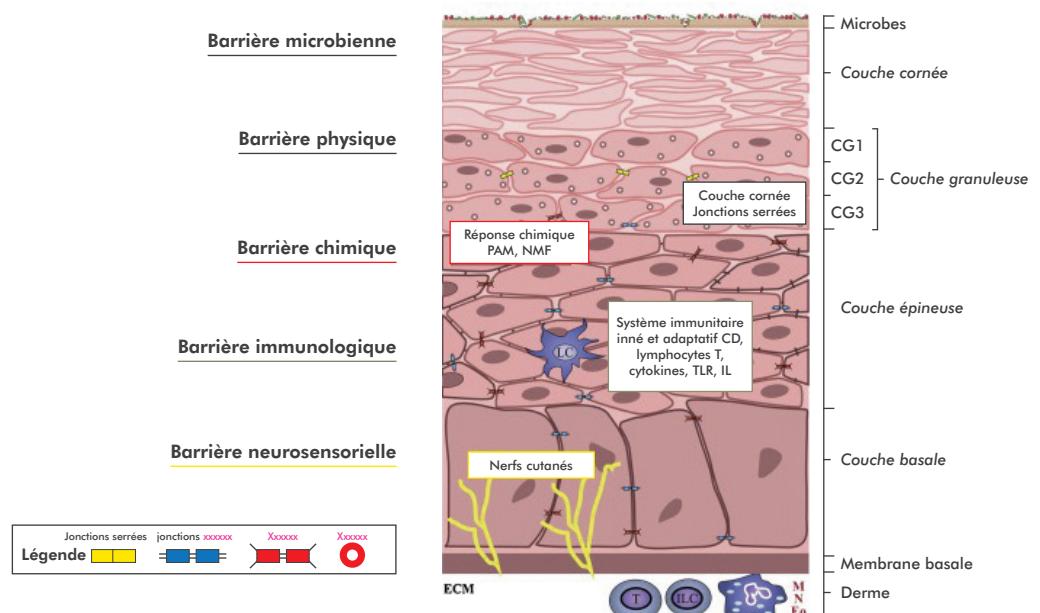
Pour identifier les types de nerfs périphériques qui induisent la sensibilité cutanée, il est important de comprendre leur relation avec les jonctions serrées de l'épiderme. Chaque type de nerf périphérique a son propre profil de distribution : par exemple, NP1 et NP2 peuvent traverser les jonctions serrées et pénétrer dans l'épiderme, tandis que NP3, qui exprime le récepteur IL-31, et PEP1 sont principalement localisés dans le derme.

Le Dr Okada *et al.* ont publié une étude importante sur les relations entre les nerfs périphériques et les jonctions serrées dans la peau de l'homme et de la souris, en utilisant des techniques avancées d'immunohistologie et l'imagerie intravitaire⁽³⁾. Dans l'épiderme humain normal, lors du renouvellement de l'épiderme, les nerfs périphériques restent sous le niveau des jonctions serrées en raison d'un processus d'élagage, phénomène qui a également été observé dans la peau normale de la souris. En revanche, en cas de DA et de peau sensible chez l'homme, les nerfs peuvent pénétrer dans l'épiderme à travers les jonctions serrées. De même, chez les souris Spade, un modèle de DA présentant une altération de la barrière épidermique, les jonctions serrées sont quasiment inexistantes, le processus d'élagage ne s'opère pas correctement lors du renouvellement de l'épiderme et les nerfs périphériques s'étendent jusque dans la CC. Cela se traduit par une activation aberrante des nerfs épidermiques, même avec un léger contact, ce qui provoque des démangeaisons pathologiques. L'élagage des nerfs périphériques, coordonné avec le remplacement des jonctions serrées par les kératinocytes, peut contribuer à l'homéostasie sensorielle de la peau et joue un rôle important pour prévenir l'activation persistante des nerfs périphériques.

Rôle des nerfs périphériques et des neuropeptides dans le rétablissement de la fonction barrière

Nous avons récemment publié nos résultats obtenus chez la souris avec la résinifératoxine (RTX), un analogue ultra-puissant de la capsaïcine dérivé d'une plante de type

Figure 1 - Les cinq types de barrières cutanées



Source : Luger, Thomas *et al.* Journal of Dermatological Science, Volume 102, Issue 3, 142 - 157.

cactus qui agit comme un agoniste du récepteur TRPV1, inactivant la signalisation TRPV1 dans les nerfs périphériques⁽⁴⁾. La RTX est également considérée comme une cible thérapeutique prometteuse pour l'analgésie, en raison de sa capacité à induire une cytotoxicité dans les corps cellulaires des neurones sensoriels exprimant le canal ionique TRPV1. Le traitement par RTX chez la souris a entraîné une diminution du comportement nocif, mesuré par le nombre de fois où l'œil a été frotté lors d'un test de frottement de l'œil induit par la capsaïcine, ce qui suggère qu'après le traitement par RTX, les nerfs périphériques sont inactivés et ressentent moins de douleur et de démangeaisons. Le traitement par RTX n'a pas affecté la prolifération ni la différenciation des kératinocytes⁽⁴⁾. La figure 2 présente une vue schématique du système expérimental et des principaux résultats.

Tout d'abord, on a étudié l'effet des nerfs périphériques sur la durée de rétablissement de la barrière épidermique. Après la rupture de la barrière cutanée par tape-stripping, les souris traitées par RTX ont présenté une élévation prolongée de la perte insensible en eau (PIE) et du pH de la surface cutanée, alors que les animaux non traités se rétablissaient rapidement. De même, une élévation prolongée de la PIE a été observée chez les souris Nav 1.8-Cre R26-CAG-LoxP-EGFP-TeNT (chez lesquelles l'exocytose des nerfs

sensoriels à fibres C- et A-delta a été bloquée par l'expression de la toxine tétanique) par rapport aux témoins. Ces résultats suggèrent que le rétablissement de la barrière épidermique dépend des nerfs sensoriels TRPV1+⁽⁴⁾. Des expériences portant sur l'expression de l'ARNm ont montré que l'expression du Flg, un marqueur de différenciation kératinocytaire, et de l'Elov14, impliqué dans la synthèse des céramides, a diminué chez les souris traitées par RTX mais pas chez les souris témoins après le stripping, tandis que l'expression de l'Ocln, un composant des jonctions serrées, ne présentait pas de différence significative. Ces résultats suggèrent un lien possible entre l'expression de l'ARNm de Flg et d'Elov14 et les nerfs positifs au TRPV1. La signalisation des cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 et STAT3) a été activée chez les souris traitées par RTX après le stripping, par rapport aux animaux traités avec le véhicule. L'expression des protéines et de l'ARNm des cytokines inflammatoires IL-5, IL-6 et IL-13, qui sont des suppresseurs de l'expression des protéines de la barrière épidermique, a ensuite été étudiée dans la peau des souris traitées par RTX et dans celle des témoins. Après le tape-stripping, l'expression des trois protéines a connu une augmentation constante chez les souris traitées par rapport aux souris témoins. D'autre part, l'expression de l'ARNm était

Figure 2 - Profil d'expression (fraction de cellules positives par méthode de seuillage) des récepteurs du prurit et des neuropeptides dans les neurones de petite taille⁽¹⁾

	Population : N : 1 cellule représente :	NP1 125 0,008	NP2 32 0,03	NP3 12 0,08	PEP1 64 0,016	PEP2 17 0,06	TH 233 0,004
Symbol	Ratio par rapport à ACTB						
Récepteurs du prurit							
Mrgprd	0,06	0,84	0,22	0	0,02	0	0,01
TRPA1	0,04	0,51	0,22	0,17	0,06	0	0,18
LPAR3	0,07	0,66	0,03	0	0	0	0,01
LPAR5	0,05	0,24	0,03	0,08	0	0	0,01
Mrgpra3	0,11	0,01	0,63	0,08	0	0	0
Mrgprx1	0,05	0,07	0,53	0,33	0	0	0
CYSLTR2	0,12	0,03	0	0,67	0	0	0
IL31RA	0,06	0	0,03	0,58	0,02	0	0
OSMR	0,09	0,01	0,38	0,75	0,03	0	0,01
TRPV1	0,09	0,03	0,28	0,58	0,31	0	0
HRH1	0,02	0	0,09	0,08	0	0	0
HTR2A	0,02	0,07	0,03	0,25	0,02	0,24	0
HTR1F	0,02	0	0,09	0,83	0	0	0
HTR3A	0,31	0	0,12	0	0,05	0,82	0
Neuropeptides							
NMB	0,21	0,94	0,75	0,67	0,39	1,00	0,16
CALCA	1,97	0,20	0,88	0,08	0,78	1,00	0,01
NPPB	0,30	0	0,03	0,83	0,03	0	0
SST	0,39	0	0,03	0,83	0,02	0	0
AGRP	0,03	0,01	0,13	0,25	0,11	0	0
NTS	0,35	0,01	0,03	0,75	0,02	0	0
TAC1	11,94	0,03	0,09	0,17	0,83	0	0,04
ADCYAP1	0,19	0,01	0,09	0	0,63	0	0,01

La taille de la population et la fraction de la population qui correspondrait à une cellule sont indiquées en haut.

statistiquement plus élevée chez les souris traitées par RTX uniquement pour l'IL-6, mais pas pour l'IL-5 ou l'IL-13, ce qui montre que l'expression de l'IL-6 est renforcée de manière différentielle par l'inactivation du nerf périphérique⁽⁴⁾. Les résultats suggèrent que l'inflammation peut jouer un rôle dans le rétablissement retardé de la barrière chez les souris traitées par RTX.

L'analyse de l'expression de plusieurs neuropeptides dans les ganglions de la racine dorsale de souris traitées par RTX et de témoins après un tape-stripping a montré que l'expression de l'ARNm de certains neuropeptides était

significativement réduite chez les souris traitées par RTX comparativement aux témoins, à savoir : Adcyap1 (PACAP), Gal (galanine), Nms (neuromédine), Sst (somatostatine) et Tac1 (substance P)⁽⁴⁾. Dans une autre expérience, les kératinocytes primaires de souris ont montré une expression relativement élevée de certains récepteurs de PACAP, de somatostatine et de galanine au cours de la différenciation favorisée par une concentration élevée de calcium⁽⁴⁾. Ces résultats suggèrent qu'après une perturbation de la barrière cutanée, les nerfs périphériques sont activés et produisent des neuropeptides ou d'autres médiateurs

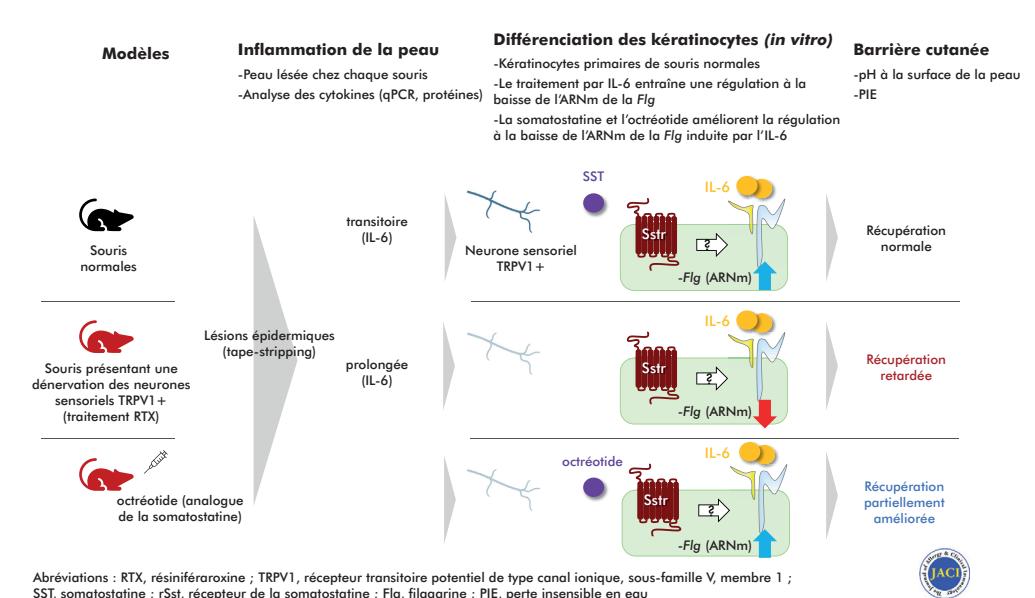
pour favoriser le rétablissement de la barrière et supprimer l'inflammation, en particulier au cours de la différenciation terminale des kératinocytes.

Pour identifier les neuropeptides impliqués dans le rétablissement de la barrière, nous avons utilisé un système expérimental de kératinocytes de souris en culture traités avec de l'IL-6, connu pour inhiber le rétablissement de la barrière et réguler à la baisse l'expression du *Flg*. La somatostatine ou l'octréotide (un analogue de la somatostatine) ont été capables de supprimer la régulation à la baisse du *Flg* induite par l'IL-6, alors que ce n'était pas le cas du PACAP ou de la galanine⁽⁴⁾. Dans le cadre d'une expérience par tape-stripping, l'octréotide a permis de remédier partiellement au retard du rétablissement de la barrière chez les souris traitées par RTX, mesuré par la PIE et le pH de la surface cutanée⁽⁴⁾.

Conclusion

En conclusion, ces résultats montrent que les nerfs périphériques positifs pour TRPV1 jouent un rôle essentiel dans le rétablissement de la barrière après une lésion inflammatoire chez la souris, comme l'illustre la figure 3. Ces nerfs libèrent de la somatostatine, un neuropeptide qui confère une protection contre la diminution de la différenciation des kératinocytes induite par l'IL-6. L'octréotide, un analogue de la somatostatine, peut améliorer partiellement la récupération de la barrière chez les souris. Ces résultats sont actuellement appliqués à la peau humaine. Une des principales complications réside dans le fait que l'expression de l'ARNm dans les nerfs périphériques est très différente chez la souris et chez l'homme⁽⁵⁾. L'identification de l'homologue humain de la somatostatine de la souris pourrait fournir de nouvelles approches thérapeutiques permettant de restaurer la fonction de barrière épidermique chez l'homme.

Figure 3 - Les nerfs sensoriels et les neuropeptides positifs pour TRPV1 sont impliqués dans la réparation de la barrière épidermique après tape-stripping chez la souris⁽⁴⁾



RÉFÉRENCES

1. Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnberg P, Lou D, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci*. 2015;18(1):145-53.
2. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):327-31.
3. Takahashi S, Ishida A, Kubo A, Kawasaki H, Ochiai S, Nakayama M, et al. Homeostatic pruning and activity of epidermal nerves are dysregulated in barrier-impaired skin during chronic itch development. *Sci Rep*. 2019;9(1):8625.
4. Usui K, Nakashima C, Takahashi S, Okada T, Ishida Y, Nakajima S, et al. TRPV1-positive sensory nerves and neuropeptides are involved in epidermal barrier repair after tape stripping in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(3):868-73.e4.
5. Nguyen MQ, Le Pichon CE, Ryba N. Stereotyped trans

MICROBIOME CUTANÉ : LE MINUSCULE CHEF D'ORCHESTRE DE NOTRE ORGANISME

LE MICROBIOME CUTANÉ DU POINT DE VUE DE LA PEAU EN TANT QU'ÉCOSYSTÈME

RICHARD GALLO

San Diego, États-Unis

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, le microbiome intestinal et cutané a suscité un vif intérêt et de nombreuses fausses promesses ont été faites à son sujet. Ce résumé présente quelques-uns des principes fondamentaux de l'interaction entre le corps humain, en particulier la barrière cutanée, et le microbiome cutané.

Biomes et écosystèmes

Les biomes désignent les organismes vivants et les microbiomes désignent les microbes présents dans un espace donné. Ces microbes peuvent être des bactéries, des virus, des champignons et des parasites. Chaque microbiome agit comme un écosystème, que l'on peut définir comme l'interaction de différents organismes et qui se compose de toutes les formes de vie présentes dans cet espace physique. Ainsi, un écosystème ne se réfère pas seulement à ses habitants, mais également à l'environnement local auquel il est exposé. Par conséquent, la santé de la peau et la dermatologie devraient également inclure l'écosystème plutôt que la seule barrière cutanée ou ses microbes commensaux.

Le corps humain possède de nombreux écosystèmes cutanés différents, notamment des écosystèmes gras et sébacés, ainsi que des écosystèmes humides ou secs, qui présentent tous des compositions ou des écosystèmes microbiologiques très différents.

Ces dernières années, la technologie appliquée aux recherches sur le microbiome a rapidement progressé⁽¹⁾. Certaines des premières hypothèses majeures

sur le microbiome cutané ont été formulées dans les années 1960, lorsque Marples a décrit pour la première fois la peau comme un écosystème diversifié dans lequel vivent de nombreux microbes différents⁽²⁾. À la fin des années 1970 et au début des années 1980, des travaux ont montré que chez les patients atteints de dermatite atopique, les souches de staphylocoques étaient plus fréquemment observées que sur une peau saine^(3, 4). Ces observations fondamentales ont permis de faire progresser la technologie, le séquençage du génome grâce à l'analyse de l'ARNr 16 ayant conduit à l'analyse du génome de la peau humaine en 1985^(5, 6). Le projet sur le microbiome humain (Human Microbiome Project), lancé au début des années 2000, a permis d'obtenir de plus en plus d'informations sur les microbiomes humains grâce au séquençage d'amplicons et à la métagénomique shotgun⁽⁷⁻¹¹⁾.

Le microbiome cutané

La surface de la peau humaine considérée comme un organe est d'environ 30 m², ce qui correspond à la taille de l'intestin chez l'homme⁽¹²⁾, mais elle est très différente de l'intestin, qui se caractérise par un équilibre de microbes, d'excréments et d'autres éléments.

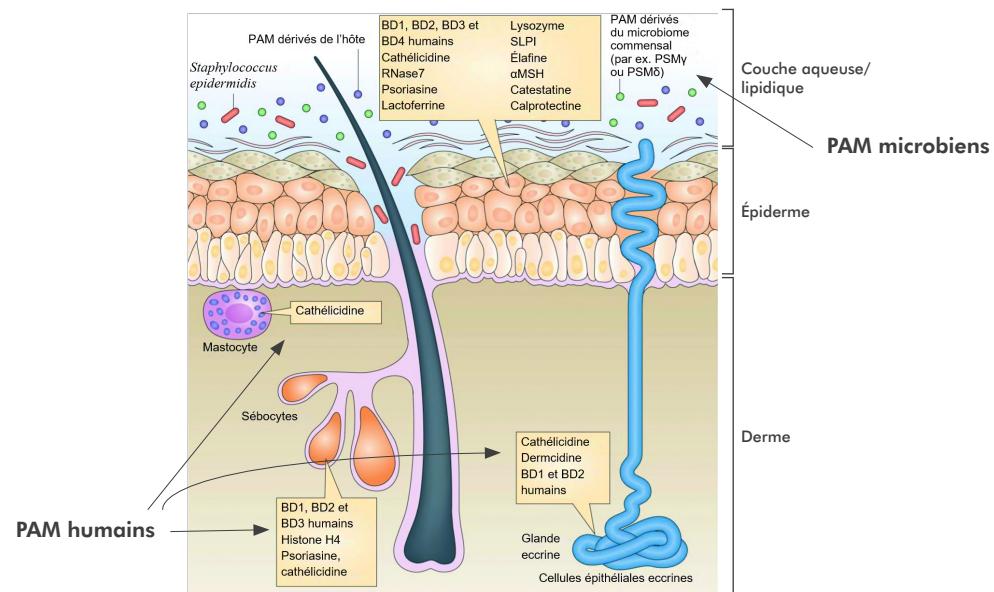
Sur les couches superficielles de la peau, les microbes peuvent être rapidement éliminés à l'aide d'un antiseptique approprié. Cependant, la peau contient des structures folliculaires protégées par des lipides, qui offrent un abri à la plupart de leurs habitants. Dans ces abris, les bactéries sont protégées des agressions extérieures, des détergents et des antibactériens, et elles prolifèrent, créant une interaction entre elles et l'hôte, ce qui est important pour la santé de la peau et du corps en général⁽⁹⁾.

Le microbiome cutané se compose d'habitants commensaux et opportunistes (pathogènes). L'équilibre entre ces deux catégories d'habitants est à l'origine d'une barrière cutanée saine. Le microbiome intestinal produit du mucus pour se protéger de la prolifération des habitants opportunistes grâce à la libération d'agents antibactériens naturels, les empêchant ainsi de pénétrer dans les tissus. À l'inverse, dans la peau, les bactéries nocives peuvent pénétrer dans l'épiderme et atteindre le derme. Pour lutter contre cette invasion, chacun des différents types de cellules cutanées, notamment les adipocytes, peut produire une variété de peptides antimicrobiens (PAM), notamment la

cathélicidine, la dermcidine, les BD1 et BD2 humains, ainsi que la psoriasine, le lysozyme et bien d'autres (figure 1). Les cellules cutanées ne libèrent pas seulement des PAM de manière indiscriminée ; elles les libèrent également en cas de besoin^(13, 14).

En plus des PAM libérés par l'hôte, les bactéries commensales libèrent également des PAM, contrôlant ainsi la colonisation excessive de pathogènes compétitifs⁽¹⁰⁾. En 1974, Leyden a montré que chez les patients atteints de dermatite atopique, la charge bactérienne totale, en particulier celle de *Staphylococcus (S.) aureus*, est significativement plus importante que celle des zones saines⁽¹⁵⁾. Des mesures basées sur l'ADN effectuées en 2012 ont confirmé que la charge de *S. aureus* dans les lésions de dermatite atopique est considérablement plus importante que celle des autres souches de staphylocoque, ce qui confirme un déséquilibre dans la composition du microbiote⁽¹⁶⁾. Le séquençage de l'ADN sur des échantillons de peau a permis d'identifier des gènes spécifiques de *S. aureus* qui endommagent la peau en produisant des toxines Phenol-Soluble Modulines (PSM)⁽¹⁷⁾. Les PSM déclenchent des réponses

Figure 1 - Contrôle du microbiome cutané par les peptides antimicrobiens (PAM)



immunitaires, les mastocytes et la dégranulation, tandis que le recrutement des neutrophiles augmente l'inflammation, ce qui conduit à la dermatite atopique⁽¹⁸⁾. De plus, *S. aureus* produit des enzymes qui clivent les protéines, les amènent à rompre la barrière cutanée, clivent certaines molécules qui agissent comme des stimulateurs directs du prurit, et amplifient également l'inflammation allergique au niveau de la réponse IL-4/IL-13 (figure 2)^(19, 20).

Le rôle des bactéries bénéfiques

Le rôle des bactéries bénéfiques dans la dermatite atopique a été démontré dans une étude de phase I randomisée, en double aveugle, sur une semaine, qui portait sur la sécurité et les mécanismes d'action de *S. hominis* A9 (ShA9), une bactérie isolée de la peau humaine saine, comme traitement topique de la dermatite atopique sur la peau de l'avant-bras de 54 adultes atteints de dermatite atopique positive à *S. aureus*. ShA9 élimine *S. aureus* sur la peau des souris et inhibe l'expression d'une toxine issue de *S. aureus* (*psmα*) qui favorise l'inflammation⁽²¹⁾. La sévérité de la dermatite atopique ne présentait pas de différence significative lorsqu'elle a été évaluée chez tous les participants traités par ShA9, mais une diminution significative de *S. aureus* a été constatée (-99 %

contre aucun avec le placebo) et la rougeur de la peau s'est améliorée de 75 % contre 20 % avec le placebo. L'ADN de ShA9 sur les souches de *S. aureus* des participants n'a pas été directement éliminé par ShA9, mais l'expression de l'ARNm pour *psmα* a été inhibée dans toutes les souches. L'amélioration de la sévérité de la dermatite atopique locale a été suggérée par l'analyse post-hoc des participants chez qui *S. aureus* a été directement éliminé par ShA9. Le traitement par ShA9 a été bien toléré et aucun effet indésirable n'a été signalé. Ces observations démontrent l'innocuité et les bénéfices potentiels de la bactériothérapie dans le traitement de la dermatite atopique, comme l'ont également démontré d'autres travaux⁽²²⁾.

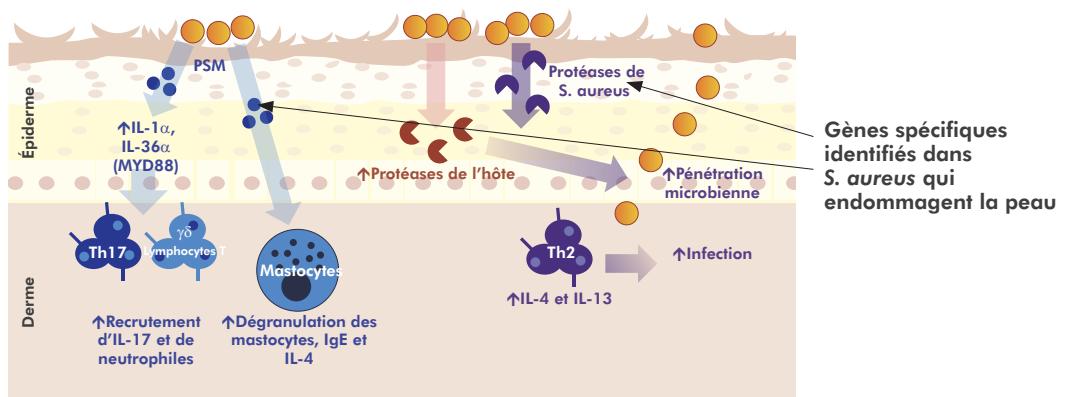
Conclusion

Le microbiome cutané est un écosystème qui contrôle la croissance des agents pathogènes non commensaux et des habitants commensaux bénéfiques de la peau. Elle joue un rôle important dans la santé de la peau et de l'organisme tout entier. Le rééquilibrage de la composition naturelle du microbiome cutané et de l'écosystème est essentiel pour améliorer les maladies inflammatoires de la peau.

RÉFÉRENCES

- Chen Y, Knight R, Gallo RL. Evolving approaches to profiling the microbiome in skin disease. *Front Immunol.* 2023;14:1151527.
- Marples MJ. The Ecology of the Human Skin: Thomas ; 1965.
- Leyden JJ, Marples RR, Mills OH, Kligman AM. Tretinoin and antibiotic therapy in acne vulgaris. *South Med J.* 1974;67(1):20-5.
- Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. *Annu Rev Microbiol.* 1988;42:441-64.
- Dekio I, Hayashi H, Sakamoto M, Kitahara M, Nishikawa T, Suematsu M, et al. Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota using culture-independent molecular profiling. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 12):1231-8.
- Dekio I, Sakamoto M, Hayashi H, Amagai M, Suematsu M, Benno Y. Characterization of skin microbiota in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 12):1675-83.
- Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59-64.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-53.
- Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;4:1431.
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378).
- Nguyen UT, Kalan LR. Forgotten fungi: the importance of the skin mycobiome. *Curr Opin Microbiol.* 2022;70:102235.
- Gallo RL. Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1213-4.
- Gallo RL, Hooper LV. Défense antimicrobienne épithéliale de la peau et de l'intestin. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(7):503-16.
- Gläser R, Harder J, Lange H, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol.* 2005;6(1):57-64.
- Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525-30.
- Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850-9.
- Williams MR, Nakatsuji T, Gallo RL. *Staphylococcus aureus*: Master Manipulator of the Skin. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):579-81.
- Williams MR, Bagoog MD, Enroth TJ, Bunch ZL, Jiang N, Liu E, et al. *Staphylococcus epidermidis* activates keratinocyte cytokine expression and promotes skin inflammation through the production of phenol-soluble modulins. *Cell Rep.* 2023;42(9):113024.
- Deng L, Costa F, Blake KJ, Choi S, Chandrabalan A, Yousuf MS, et al. *S. aureus* drives itch and scratch-induced skin damage through a V8 protease-PAR1 axis. *Cell.* 2023;186(24):5375-93.e25.
- Çetinarslan T, Kümpfer L, Földster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis—an update. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1159404.
- Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, Cheng JY, Shafiq F, Butcher AM, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med.* 2021;27(4):700-9.
- Nakatsuji T, Gallo RL, Shafiq F, Tong Y, Chun K, Butcher AM, et al. Use of Autologous Bacteriotherapy to Treat *Staphylococcus aureus* in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(8):978-82.

Figure 2 - Gènes et fonctions de *S. aureus* nocifs pour la peau



LES TROUBLES DE LA PIGMENTATION ET LA PEAU : NOUVEAUX DÉFIS ET AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

PHOTOPROTECTION : DES UVB À LA LUMIÈRE VISIBLE

HENRY W. LIM

Détroit, Michigan, États-Unis

Combien de types de produits solaires existe-t-il dans le monde ? Un document récent aborde cette question, en particulier en ce qui concerne les similitudes et les différences entre les États-Unis et l'Union européenne (UE)⁽¹⁾.

Aux États-Unis, il existe 17 filtres anti-UV approuvés par la FDA, dont 16 sont décrits dans les monographies de la FDA et commercialisés. L'un d'entre eux, l'ecamsule, n'est plus commercialisé conformément à la décision du fabricant, car il a été approuvé dans le cadre de la procédure de demande de nouveau médicament, qui exige le strict respect de la formulation spécifique approuvée.

Dans l'UE, 29 filtres anti-UV ont été approuvés, dont 18 uniquement dans l'UE, tandis que les 11 autres sont commercialisés à la fois aux États-Unis et dans l'UE. Seuls 6 filtres anti-UV sont commercialisés exclusivement aux États-Unis. Aux États-Unis, le nombre de filtres que les fabricants peuvent inclure dans leurs crèmes solaires en vue de leur commercialisation est donc nettement inférieur à celui de l'UE.

En ce qui concerne le spectre d'absorbance des différents filtres, les filtres anti-UVB et à large spectre (UVA+UVB) sont les plus courants aux États-Unis et dans l'UE. En ce qui concerne les filtres uniquement anti-UVA, l'UE compte deux nouveaux filtres : le Mexoryl® 400, qui couvre les UVA1 à ondes longues, et le TriAsorB®, qui couvre à la fois les UVA1 et la lumière visible. L'avobenzone est commercialisé depuis longtemps aux États-Unis et dans l'UE et couvre à la fois les UVA2 et les UVA1. C'est le seul filtre anti-UVA commercialisé à la fois aux États-Unis et dans l'UE. Enfin, le Meradimate® est un filtre anti-UVA disponible exclusivement aux États-Unis, qui couvre les UVA2.

Le facteur de protection solaire (FPS) est un système utilisé dans le monde entier pour mesurer la protection d'un

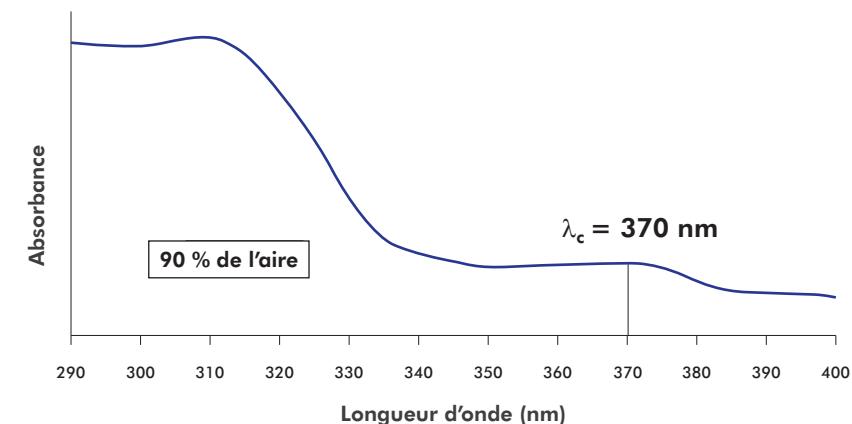
filtre contre les UV (principalement les UVB, mais aussi les UVA2, responsables de la réaction du coup de soleil). Le FPS reflète l'erythème minimal de la peau protégée par un écran solaire par rapport à la peau non protégée par un écran solaire.

Pour les UVA, la mesure de la photoprotection varie entre les États-Unis et l'UE. Aux États-Unis, la mesure de l'UVA-PF est basée sur la longueur d'onde critique (λ_c) de 370 nm ou plus. La figure 1 présente une explication de la longueur d'onde critique pour une crème solaire hypothétique. Dans cet exemple, 90 % de l'aire d'absorbance UV sous la courbe se situe à 370 nm : il s'agit de la longueur d'onde critique de ce produit, qui est donc considéré comme à large spectre selon les normes américaines. Cependant, ce système permet d'obtenir une longueur d'onde critique très longue lorsque l'on inclut un grand nombre de filtres anti-UVA. Pour assurer une protection équilibrée contre les UVA et les UVB, ce système doit encore être associé à un autre, par exemple un rapport d'absorbance UVA1/UVA+UVB égal ou supérieur à 0,7, qui n'a pas encore été approuvé par la FDA.

Dans l'UE, un système largement utilisé pour indiquer la protection contre les UVA consiste à calculer un tiers du FPS. Par exemple, un écran solaire FPS 30 a un facteur de protection anti-UVA de 10 ou plus, et un écran solaire FPS 45 a un facteur de protection anti-UVA de 15 ou plus. Autre système utilisé dans l'UE : la méthode de l'assombrissement pigmentaire persistant (PPD), qui compare l'effet du rayonnement sur une peau protégée par un écran solaire et sur une peau non protégée. La différence entre ces méthodes repose sur l'inclusion ou l'exclusion de la lumière visible, comme nous le verrons dans la section suivante.

En résumé, il n'existe actuellement aucune mesure standard de la photoprotection acceptée par les organismes de réglementation du monde entier.

Figure 1 - La longueur d'onde critique d'un écran solaire hypothétique



Une conférence de consensus sera organisée en septembre 2025 afin d'élaborer une déclaration de consensus sur ce sujet et de combler ainsi cette lacune.

La lumière visible

Le spectre de la lumière solaire atteignant la surface de la Terre s'étend d'une longueur d'onde de 290 nm à plus de 2 400 nm. Les UV ont la longueur d'onde la plus faible, entre 290 et 400 nm, et ne représentent que 2 % de la lumière solaire atteignant la surface de la Terre. Cependant, ce sont les UV qui ont la plus grande importance biologique et qui ont été le plus étudiés. La lumière visible (400 à 700 nm) représente 47 % de la lumière solaire atteignant la surface de la Terre. Le reste (700 nm à 1 mm) correspond aux infrarouges, la partie du rayonnement qui chauffe la peau.

Une étude publiée il y a quelques années a étudié l'effet des UVA1 par rapport à la lumière visible sur différents types de peau⁽²⁾. Lorsque les types de peau IV à VI sont exposés à une lumière visible pure, une altération pigmentaire significative apparaît immédiatement et dure une semaine. Lorsque le même type de peau est exposé aux UVA1, on observe un assombrissement immédiat des pigments qui disparaît presque complètement en une semaine. En revanche, lorsque la lumière visible est appliquée à la peau de type II, on ne constate aucune modification de la pigmentation. Par la suite, il a été démontré que le spectre actif se situe principalement dans la gamme de la lumière bleue par l'intermédiaire de l'opsine-3, un capteur clé dans les mélanocytes^(3, 4).

La lumière bleue active l'opsine-3, ce qui entraîne la formation du complexe tyrosinase/protéine liée à la tyrosinase. L'opsine-3 est abondante dans les mélanocytes des personnes à la peau foncée et induit une activité soutenue de la tyrosinase. Bien entendu, dans le monde réel, les individus sont exposés non seulement à la lumière visible, mais aussi à l'ensemble du spectre de la lumière solaire. C'est pourquoi on a comparé les effets de la lumière visible associée aux UVA1 par rapport à la lumière visible pure sur l'assombrissement des pigments⁽⁵⁾. Il a été démontré que la lumière visible associée aux UVA1 avait un effet synergique sur l'assombrissement des pigments, plus intense que la lumière visible seule, à la fois immédiatement (à J0) et au fil du temps, jusqu'à 14 jours après l'exposition. Cela souligne l'importance de développer des écrans solaires capables de protéger non seulement contre les UVA et les UVB, comme indiqué ci-dessus, mais aussi contre la lumière visible. Les écrans solaires les plus utilisés aux États-Unis et dans de nombreuses autres parties du monde sont des écrans solaires teintés, qui contiennent des pigments tels que des oxydes de fer et parfois du dioxyde de titane. Les écrans solaires teintés protègent contre la lumière visible et les UVA1 à ondes longues, mais ils présentent des limites importantes. Par exemple, le type de peau le plus foncé montre un blanchiment significatif après l'application de 1 ou 2 mg/cm², ce qui n'est évidemment pas acceptable pour de nombreux patients (2 mg/cm² est la concentration recommandée par les principales agences réglementaires dans le monde)⁽⁵⁾.

Récemment, de nouveaux filtres ont été développés pour couvrir à la fois les UVA et la lumière visible. Le Mexoryl® 400 et le TriAsorB®, qui sont disponibles dans l'UE mais pas aux États-Unis, en sont des exemples. Un autre exemple est le BDBP. Ce filtre a été développé et même

approuvé par les autorités de l'UE, mais n'a pas été commercialisé. Un autre composé est extrait du *Polypodium leucotomos* et est utilisé comme formulation orale. Il a été démontré qu'il réduit la pigmentation induite par la lumière visible.

Enfin, les antioxydants topiques peuvent également être utilisés pour la photoprotection. En effet, plus de la moitié de tous les radicaux libres provenant de la lumière du soleil sont générés par la lumière visible⁽⁶⁾. Il y a deux ans, une étude intéressante a été publiée. Elle portait sur les effets de l'application topique d'un mélange d'antioxydants sur la peau de différents phototypes^(7, 8). Après irradiation par la lumière visible associée aux UVA1, les types de peau I-III et IV-VI ont montré une diminution de l'assombrissement des pigments ou de l'érythème dès J0 par rapport à la peau non traitée, et la différence était évidente à J7. La liste des antioxydants pouvant être utilisés dans les écrans solaires est longue et comprend notamment la niacinamide (vitamine B3), la licochalcone A, les caroténoïdes (bêta-carotène), la vitamine E, la vitamine C, l'acide glycyrrhétinique et le malonate de diéthylhexylsyringylidène (DESM)⁽⁸⁾.

Photoprotection personnalisée

La photoprotection personnalisée a fait l'objet de deux de mes publications récentes^{9, 10}. Ce concept part d'un constat simple que nous avons tous des types de peau différents et des activités différentes, et que la recommandation du dermatologue au public et aux patients doit donc être personnalisée.

Les différences individuelles qui influent sur le besoin de photoprotection comprennent notamment le phototype, l'âge, le temps passé à l'extérieur ou à l'intérieur pour le travail ou les loisirs, l'altitude et la latitude, et les niveaux de pollution qui ont également une incidence sur le vieillissement de la peau. Autre facteur important : le microbiome, qui produit des composés contribuant à protéger la peau des rayons UV, alors que certaines crèmes solaires peuvent réduire la diversité du microbiome cutané⁽¹¹⁾. Les crèmes solaires qui protègent des rayons UV tout en préservant le microbiome cutané peuvent offrir des avantages supplémentaires pour la santé de la peau.

Les écrans solaires doivent être calibrés en fonction des différents prototypes, comme l'illustre la [figure 2](#). Par exemple, un patient à la peau foncée peut avoir besoin d'une protection élevée contre la lumière visible mais pas contre les UVB⁽¹²⁾. Les interactions entre les facteurs biologiques, environnementaux et liés au mode de vie sont désormais étudiées et reconnues⁽⁹⁾.

Conclusion

En conclusion, les recommandations du dermatologue en matière de photoprotection devraient toujours inclure des conseils généraux tels que rester à l'ombre, porter des vêtements et des chapeaux appropriés et utiliser un parasol. De plus, en ce qui concerne les écrans solaires et parfois la photoprotection orale, les recommandations doivent être personnalisées et adaptées à chaque individu.

Figure 2 - Profils de spectres d'absorbance des écrans solaires pour différents phototypes de peau⁽¹²⁾

Phototype Fitzpatrick	Descriptif	Angle typologique individuel (ITA)	Couleur de la peau (classification ITA)	Protection anti-UVB (FPS)	Protection anti-UVA (FP-UVA)	Protection contre la lumière visible à haute énergie (FP-LV)
I	Prend systématiquement des coups de soleil, ne bronze jamais	ITA° > 55°	Très claire	FPS 50+	FP-UVA +++ (> 1/3 FPS indiqué)	
II	Prend facilement des coups de soleil, bronze parfois	41° < ITA° < 55°	Claire			
II	Prend parfois des coups de soleil, bronze toujours	28° < ITA° < 41°	Claire à mate			
IV	Prend rarement des coups de soleil, bronze facilement	10° < ITA° < 28°	Mate			
V	Prend rarement des coups de soleil, bronze facilement, modérément pigmenté	-30° < ITA° < 10°	Brune			
VI	Prend rarement des coups de soleil, bronze rapidement et intensément, très pigmenté	ITA° < -30°	Foncée	FPS 30+	FP-UVA +++ (> 2/3 FPS indiqué)	PF-LV +++

RÉFÉRENCES

1. Pantelic MN, Wong N, Kwa M, Lim HW. Ultraviolet filters in the United States and European Union: A review of safety and implications for the future of US sunscreens. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(3):632-46.
 2. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocytic skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130(8):2092-7.
 3. 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(5):822-6.
 4. Regazzetti C, Sormani L, Debyale D, Bernerd F, Tulic MK, De Donatis GM, et al. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol.* 2018;138(1):171-8.
 5. Kohli I, Chaowattanapanit S, Mohammad TF, Nicholson CL, Fatima S, Jacobsen G, et al. Synergistic effects of long-wavelength ultraviolet A1 and visible light on pigmentation and erythema. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1173-80.
 6. Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Renneberg R, et al. The missing link--light-induced (280-1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(1):31-44.
 7. Lyons AB, Zubair R, Kohli I, Nahhas AF, Braunberger TL, Mokhtari M, et al. Mitigating Visible Light and Long Wavelength UVA1-induced Effects with Topical Antioxidants. *Photochem Photobiol.* 2022;98(2):455-60.
 8. Lim HW, Kohli I, Ruvolo E, Kolbe L, Hamzavi IH. Impact of visible light on skin health: The role of antioxidants and free radical quenchers in skin protection. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):S27-S37.
 9. Shetty NP, Taylor SC, Lim HW. Personalized photoprotection: Commentary on "Adjusting best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color". *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):635-6.
 10. Gracia-Cazaña T, Aguilera J, Navarro-Bielsa A, González S, Lim HW, Gilaberte Y. New trends on personalized sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2024;40(3):e12967.
 11. Grant GJ, Kohli I, Mohammad TF. A narrative review of the impact of ultraviolet radiation and sunscreen on the skin microbiome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2024;40(1):e12943.
 12. Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1460-9.



HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE

SÉRGIO SCHALKA

São Paulo, Brésil

INTRODUCTION

L'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI) est un trouble de la pigmentation courant causé par une inflammation cutanée endogène, une blessure externe ou des interventions cutanées^(1, 2). Par exemple, l'acné, les piqûres d'insectes ou les actes de dermatologie peuvent déclencher une HPI.

Épidémiologie

Il manque des données concrètes en ce qui concerne la prévalence de l'HPI. Cependant, elle est plus fréquemment observée chez les patients ayant un phototype III à VI selon la classification de Fitzpatrick - ou la peau sombre - que chez ceux ayant un phototype I à III⁽³⁻⁷⁾. On estime actuellement que les troubles de la pigmentation sont la 11^e affection la plus fréquemment observée par les dermatologues^(8, 9). Plusieurs études ont rapporté que l'HPI, y compris l'HPI induite par l'acné (HPI-IA), est plus fréquente dans les populations afro-américaines (20 % des cas de HPI diagnostiqués) et hispaniques (6,0 à 7,5 %)^(10, 11).

Dans une étude menée par Perkins *et al.* sur 2 895 sujets (384 afro-américains, 520 asiatiques, 1 295 caucasiens, 258 hispaniques et 438 indiens continentaux), la prévalence de l'HPI-IA était de 65 %, 48 % et 25 % pour les patients afro-américains, hispaniques et caucasiens, respectivement⁽¹²⁾. Une étude menée en Chine a rapporté que la prévalence de l'HPI après un resurfaçage au laser concernant 11,1 % à 17,1 % de tous les sujets examinés⁽¹³⁾. Après un traitement au laser ablatif CO₂ fractionné, l'incidence de l'HPI était de 23 % chez les sujets de phototype I-III, et de 92 % chez les sujets de phototype III et plus⁽¹⁴⁾.

Globalement, seuls 15 % de la population mondiale peuvent être considérés comme n'ayant pas une peau de couleur (le type caucasien), tandis que les 85 % restants sont constitués de personnes à la peau plus foncée (telles que les Asiatiques, les Africains, les Amérindiens et les habitants des îles du Pacifique)⁽¹⁵⁾.

Les différents types d'hyperpigmentations

L'hyperpigmentation peut être subdivisée en troubles épidermiques, dermiques ou mixtes épidermiques-dermiques, en fonction de la localisation du dépôt de pigments, ainsi qu'en troubles de l'hyperpigmentation des muqueuses et des ongles. L'HPI épidermique se caractérise par des taches brun clair à brun foncé, qui apparaissent généralement au bout de quelques mois ou années et qui sont améliorées par le traitement. La pigmentation augmente dans la couche basale de l'épiderme. L'HPI dermique se caractérise par des taches bleues ou bleu-gris. Elle peut être prolongée et permanente. Dans le cas de l'HPI dermique, une incontinence marquée de pigments mélaniques est observée dans le derme et s'accompagne d'un niveau de pigmentation épidermique basale non accru^(1, 16). L'utilisation des rayons UV et de la lampe de Wood permet d'analyser le niveau d'hyperpigmentation par visualisation de la mélanine épidermique, et de distinguer l'HPI épidermique de l'HPI dermique⁽¹⁾.

Les voies impliquées dans l'HPI

Les principales voies impliquées dans l'HPI comprennent notamment la libération de cytokines inflammatoires par les kératinocytes et de facteurs de croissance par les fibroblastes dermiques. Après la production de mélanine, son dépôt dans le derme peut se faire de deux manières : ⁽¹⁾ la mélanine peut être déposée directement dans le derme à travers les brèches de la couche basale ; ⁽²⁾ les macrophages absorbent la mélanine dans l'épiderme. Ces mélanophages migrent de l'épiderme vers le derme, ce qui contribue à la pigmentation dermique⁽¹⁷⁾.

Les peaux foncées présentent des caractéristiques uniques concernant la morphogenèse épidermique, l'activité sécrétive dans le derme et l'architecture des jonctions dermo-épidermiques qui sont distinctes de celles des peaux claires. Une prédisposition à l'inflammation chronique de bas grade et à une fonction macrovasculaire plus faible a également été détectée chez les individus à la peau foncée. La mélanogenèse anormale est en outre exacerbée par les rayons UV. Il a été démontré que l'inflammation induite par les rayons UV et la sénescence cellulaire entraînent une hyperpigmentation liée à l'âge⁽¹⁸⁾. La figure 1 présente les différents facteurs susceptibles de provoquer une HPI chez les peaux foncées.

Les facteurs déclenchant l'HPI

Différents facteurs peuvent déclencher une HPI. Si l'exposition au soleil n'est pas nécessairement un facteur prédisposant à l'HPI, elle est susceptible de l'aggraver⁽¹⁹⁾. Alors que les UVB sont moins importants dans le processus de pigmentation, les UVA1 et la lumière à haute énergie visible (HEVL) ont un impact considérable sur la pigmentation.

Les rayons UV, en particulier les UVA, augmentent l'épaisseur de la couche cornée et modifient le microbiome de la peau. Les UVA peuvent induire une HPI sur la peau acnéique, en particulier sur les types de peau foncés ainsi que sur l'acné inflammatoire très sévère⁽²⁰⁾.

Les traitements de l'HPI

Différents traitements permettent de prendre en charge l'HPI. La réponse au traitement diffère en fonction de chaque traitement. Une revue publiée de 41 études, portant sur 877 patients présentant principalement une HPI-IA, indique qu'une réponse complète au traitement a été obtenue avec le laser et les dispositifs à base d'énergie (18,1 %), les traitements topiques (5,4 %) et les traitements combinés

(2,4 %). La prévalence des réponses partielles était beaucoup plus élevée avec 84,9 % pour les modalités de traitement combinées, 72,4 % avec les topiques, 61,2 % avec le laser et les dispositifs à base d'énergie et 33,3 % avec les peelings⁽²⁾. En 2017, un algorithme de traitement de l'HPI a été proposé pour la première fois (figure 2)⁽²¹⁾. Les auteurs ont suggéré que pour le traitement de l'HPI épidermique, la triple combinaison (1 fois/jour pendant 8 semaines), les rétinoïdes topiques (1 fois/jour pendant 12 à 18 semaines) ou l'hydroquinone 4 % (2 fois/jour pendant 12 semaines) peuvent être indiqués en tant que traitements de première ligne. Comme alternative, on peut proposer la niacinaamide 4 % (2 fois/jour pendant 9 semaines), l'acide azélaïque 15 % (2 fois/jour pendant 16 semaines), l'acide kojique, l'acide alpha-hydroxylé ou les plantes médicinales.

Le traitement de deuxième ligne comprend des peelings à l'acide glycolique toutes les 3 semaines, à partir de 50 %, ou des peelings à l'acide salicylique toutes les 2 semaines, à partir de 20-30 %. La prise en charge de l'HPI dermique s'appuie sur le laser Nd:YAG 1064 nm QS à faible fluence ou le laser en verre erbium 1550 nm, tandis que l'HPI mixte peut nécessiter un traitement de l'HPI épidermique, suivi du laser ou d'une procédure basée sur l'énergie. L'HPI-IA peut bénéficier de traitements topiques comprenant des rétinoïdes (1 fois/jour pendant 12 à 18 semaines), de l'acide azélaïque 15-20 % (2 fois/jour pendant 16 à 24 semaines) ou de l'hydroquinone 4 % (2 fois/jour pendant 12 semaines), et des peelings à l'acide salicylique (à partir de 20-30 %, toutes les 2 semaines). Plusieurs options thérapeutiques orales face à l'HPI ont été suggérées pour un usage hors indication. Ces traitements comprennent l'acide tranexamique, le pin maritime français (Pycnogenol®) et l'extrait de *Polypodium leucotomos*⁽²²⁾. L'acide tranexamique est un inhibiteur de la plasmine, utilisé pour réduire la perte de sang causée par une fibrinolyse anormale. Dans l'HPI et l'hyperpigmentation, les études suggèrent que l'acide

Figure 1 - HPI et prédisposition des peaux foncées (phototype III à VI)

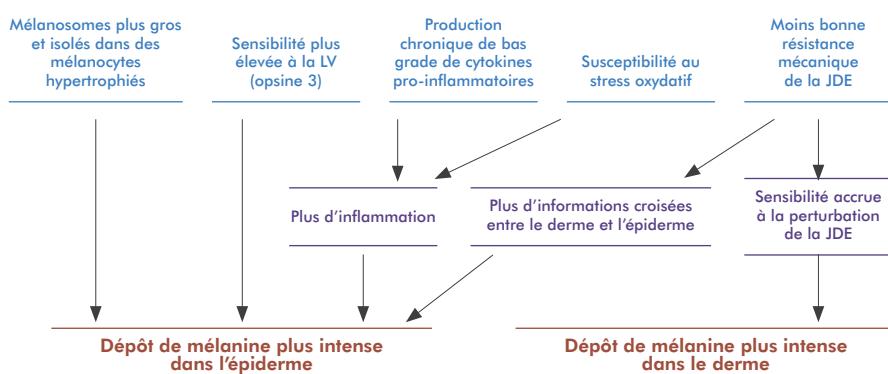
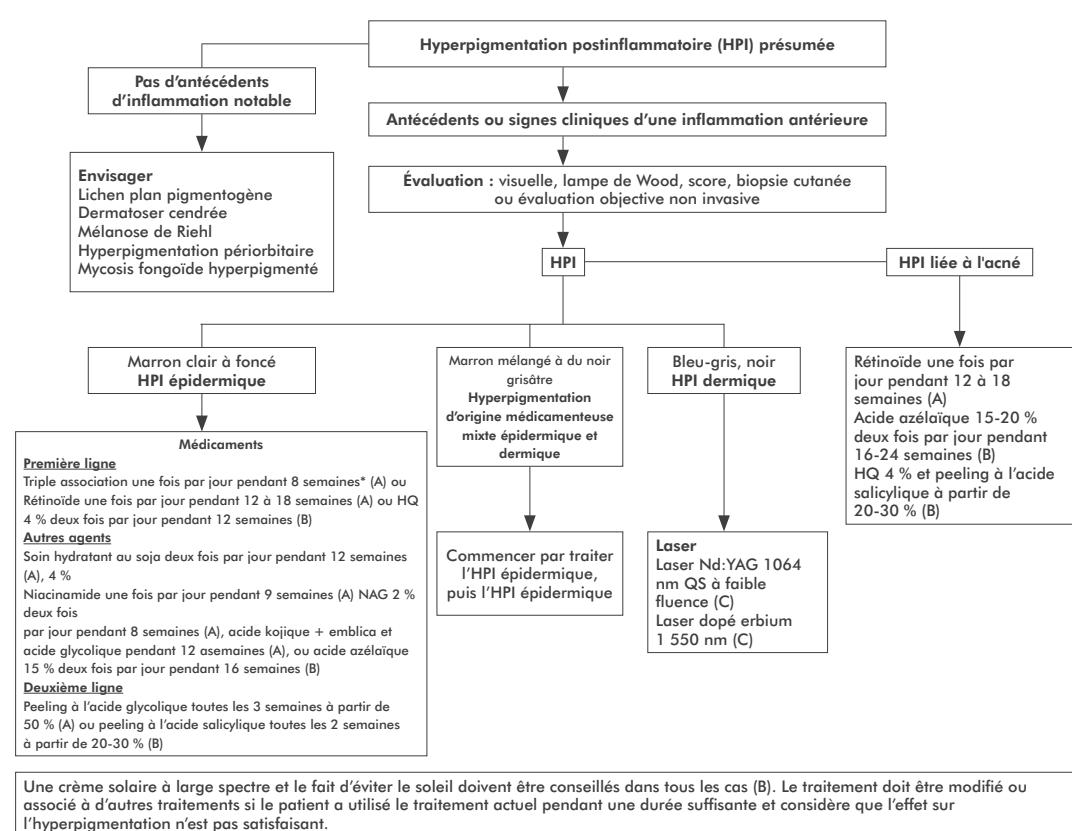


Figure 2 - Algorithme pour le diagnostic et le traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire⁽²¹⁾

tranexamique inhibe l'activité de la plasmine induite par les UV dans les kératinocytes, ce qui entraîne une réduction de l'acide arachidonique libre et des prostaglandines, ainsi qu'une diminution de l'activité de la tyrosinase mélanocytaire. Le Pycnogenol® est un extrait dérivé de l'écorce du pin maritime français. Il possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. L'extrait de *Polypodium leucotomos* est une fougère topique originaire d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Il exerce une forte activité antioxydante et anti-inflammatoire après l'exposition aux UV. Des études ont montré qu'il augmente la dose pigmentaire minimale, qu'il est efficace en tant qu'adjvant face au mélasma et qu'il peut réduire la pigmentation causée par la lumière visible⁽²³⁻²⁵⁾.

Les nouveaux traitements topiques comprennent la cystéamine, le bakuchiol et le thiamidol, ainsi que l'acide tranexamique topique et les agents de dépigmentation⁽²⁶⁾.

La cystéamine est un thiol qui se dégrade naturellement et dont l'utilisation peut être limitée par son odeur désagréable. Cependant, des études ont montré ses bénéfices dans le mélasma et un rapport de cas dans l'HPI⁽²⁷⁾. Le bakuchiol est un phytoactif qui possède des propriétés fonctionnelles similaires à celles du rétinol. Il a donné des résultats prometteurs dans l'HPI induite par l'acné⁽²⁸⁾. Le thiamidol s'est révélé efficace dans l'HPI induite par l'acné⁽²⁹⁾.

La prévention reste la clé pour lutter contre l'HPI. Dans le cas de l'HPI induite par l'acné, il est fortement conseillé d'appliquer une photoprotection adaptée et de traiter dès les premiers stades. En 2021, Passeron *et al.* ont proposé des recommandations en fonction de chaque phototype et de chaque dermatose⁽²⁰⁾. Les filtres solaires anti-UV organiques à base d'eau ou de liquide léger et à la texture non grasse ont une meilleure acceptabilité cosmétique et conduisent à une meilleure observance pour les

peaux à tendance acnéique. Les écrans solaires teintés réduisent la transmission de la lumière visible deux fois plus que les écrans solaires non teintés. La valeur du FPS est moins importante que la présence d'oxyde de fer en termes de protection contre la lumière visible^(20, 30).

Avant toute intervention dermatologique, il est conseillé d'utiliser une photoprotection pendant au moins 2 semaines, puis au moins 2 semaines (1 mois au maximum) après l'intervention ou jusqu'à ce que l'inflammation ait disparu. Les pansements opaques sont la meilleure option, dans la mesure du possible.

Une crème solaire avec un FPS de 50+, une protection élevée contre les UVA (rapport FPS/FP-UVA aussi proche que possible de 1) et une photoprotection contre la lumière visible (à haute énergie) à l'aide d'une crème solaire teintée doivent être recommandées pour les peaux de type III ou plus⁽²⁰⁾.

Il est possible de réduire le risque de HPI post-intervention en choisissant le bon traitement en fonction de chaque phototype, en utilisant une faible fluence sur les phototypes plus élevés, en évitant les actes ablatifs sur les peaux déjà bronzées et, bien sûr, en utilisant la photoprotection⁽³⁰⁾. La sécurité du patient passe toujours en premier. Il peut être

utile d'évaluer le risque d'HPI en plus de la classification du phototype de peau de Fitzpatrick, en interrogeant les patients sur la réaction de leur peau après une exposition au soleil plutôt qu'en procédant à une évaluation visuelle de la couleur de peau, des cheveux et des yeux⁽³¹⁾. L'évaluation de la réaction au soleil est basée sur un auto-questionnaire qui permet aux patients d'évaluer leur sensibilité à l'érythème et leur capacité à bronzer, respectivement⁽³²⁾. En outre, il peut être utile d'identifier des signes antérieurs d'HPI, tels que des marques opératoires et des cicatrices préalables, afin de déterminer le traitement le plus approprié⁽³⁰⁾.

Conclusion

L'HPI est une dermatose pigmentaire fréquente chez les phototypes III et supérieurs. Elle a un impact émotionnel important sur les patients. L'exposition au soleil est reconnue comme un facteur aggravant. Par conséquent, il est indispensable de recourir à une prévention précoce par l'application régulière d'écrans solaires de FPS 50+ sur les zones du corps exposées au soleil et un traitement approprié précoce, en particulier en cas d'acné, afin de limiter le risque d'HPI. Le traitement doit également dépendre du type d'HPI.



RÉFÉRENCES

1. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):271-88.
2. Kashetsky N, Feschuk A, Pratt ME. Post-inflammatory hyperpigmentation: A systematic review of treatment outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(3):470-9.
3. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(7):20-31.
4. Lacz NL, Vafaei J, Kihiczak NI, Schwartz RA. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int J Dermatol*. 2004;43(5):362-5.
5. Halder RM, Nootheti PK. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6 Suppl):S143-8.
6. Shokeen D. Postinflammatory hyperpigmentation in patients with skin of color. *Cutis*. 2016;97(1):E9-e11.
7. Ludwig RJ, von Stebut E. [Inflammatory dermatoses in skin of color]. *Dermatologie (Heidelberg)*. 2023;74(2):84-9.
8. Kang SJ, Davis SA, Feldman SR, McMichael AJ. Dyschromia in skin of color. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(4):401-6.
9. Mohammad TF, Hamzavi IH. Practice and Educational Gaps in Abnormal Pigmentation. *Dermatol Clin*. 2016;34(3):291-301.
10. Alexis AF, Sergay AB, Taylor SC. Common dermatologic disorders in skin of color: a comparative practice survey. *Cutis*. 2007;80(5):387-94.
11. Sanchez MR. Cutaneous diseases in Latinos. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):689-97.
12. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1054-60.
13. Chan HH, Manstein D, Yu CS, Shek S, Kono T, Wei WI. The prevalence and risk factors of post-inflammatory hyperpigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers Surg Med*. 2007;39(5):381-5.
14. Shamsaldeen O, Peterson JD, Goldman MP. The adverse events of deep fractional CO₂: a retrospective study of 490 treatments in 374 patients. *Lasers Surg Med*. 2011;43(6):453-6.
15. SC T. Defining Skin of Color 2016 [Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2585§ionid=211763356>].
16. Park JY, Park JH, Kim SJ, Kwon JE, Kang HY, Lee ES, et al. Two histopathological patterns of postinflammatory hyperpigmentation: epidermal and dermal. *J Cutan Pathol*. 2017;44(2):118-24.
17. Maghfour J, Olayinka J, Hamzavi IH, Mohammad TF. A Focused review on the pathophysiology of post-inflammatory hyperpigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2022;35(3):320-7.
18. Markiewicz E, Karaman-Jurukovska N, Mamnone T, Idowu OC. Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Dark Skin: Molecular Mechanism and Skincare Implications. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:2555-65.
19. De Gálvez EN, Aguilera J, Solis A, de Gálvez MV, de Andrés JR, Herrera-Ceballos E, et al. The potential role of UV and blue light from the sun, artificial lighting, and electronic devices in melanogenesis and oxidative stress. *J Photochem Photobiol B*. 2022;228:112405.
20. Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1460-9.
21. Chaowattanapanit S, Silpa-Archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):607-21.
22. Charoo NA. Hyperpigmentation: Looking beyond hydroquinone. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4133-45.
23. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of Polypodium leucotomos: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(2):50-60.
24. Weichmann F, Rohdewald P. Pycnogenol® French maritime pine bark extract in randomized, double-blind, placebo-controlled human clinical studies. *Front Nutr*. 2024;11:1389374.
25. Konisky H, Balazic E, Jaller JA, Khanna U, Kobets K. Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1197-206.
26. Ko D, Wang RF, Ozog D, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part II. Review of management and treatment options for hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):291-320.
27. Mathe N, Balogun M, Yoo J. A case report on the use of topical cysteamine 5% cream in the management of refractory postinflammatory hyperpigmentation (PIH) resistant to triple combination cream (hydroquinone, topical corticosteroids, and retinoids). *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(1):204-6.
28. Brownell L, Geen S, E Y, Lee WL. A Clinical Study Evaluating the Efficacy of Topical Bakuchiol (UP256) Cream on Facial Acne. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(3):307-10.
29. Roggenkamp D, Dlova N, Mann T, Batzer J, Riedel J, Kausch M, et al. Effective reduction of post-inflammatory hyperpigmentation with the tyrosinase inhibitor isobutylamido-thiazolyl-resorcinol (Thiamidol). *Int J Cosmet Sci*. 2021;43(3):292-301.
30. Schalka S. New data on hyperpigmentation disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:18-21.
31. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.
32. Seck S, Hamad J, Schalka S, Lim HW. Photoprotection in skin of color. *Photochem Photobiol Sci*. 2023;22(2):441-56.

DERNIÈRES NOUVELLES CONCERNANT LE MÉLASMA

JORGE OCAMPO

San Pedro Garcia Garcia, Mexique

INTRODUCTION

Le mélasma est une affection cutanée mixte, chronique et acquise qui touche à la fois l'épiderme et le derme. Il se caractérise par une surproduction de mélanine dans les zones exposées aux rayons ultraviolets. ⁽¹⁾ Le mélasma se présente généralement sous la forme de macules et de taches irrégulières symétriques, de couleur brun clair à brun foncé, se développant principalement sur le visage (centrifuge, malaire et mandibulaire), et moins souvent sur le cou et les avant-bras^(2, 3).

Épidémiologie et facteurs de risque

Le mélasma survient plus fréquemment chez les femmes à la peau foncée (phototypes III-V selon l'échelle de Fitzpatrick) âgées de trente à quarante ans. Un article très récent rapporte que le mélasma est également observé chez 0,2 % des hommes, avec une prévalence plus importante dans les phototypes de peau foncée⁽⁵⁾. La prévalence globale en Amérique latine varie entre 9 et 30 %. Au Mexique et en Amérique latine, le mélasma figure parmi les cinq dermatoses les plus fréquemment signalées et constitue l'un des principaux motifs de consultation en dermatologie dans les hôpitaux ou dans les cabinets privés.

Les facteurs de risque comprennent le fait d'être une femme de phototype III et IV, d'être d'origine asiatique ou latino-américaine, ou d'avoir contracté une infection virale. En outre, des facteurs hormonaux tels que les contraceptifs oraux, la grossesse, les facteurs génétiques, l'inflammation cutanée chronique et l'exposition prolongée au rayonnement solaire ont un impact sur l'étiopathogénie et le développement du mélasma⁽⁴⁾.

Évaluation de la sévérité du mélasma et de son impact sur la qualité de vie

Actuellement, la sévérité du mélasma est évaluée à l'aide de l'indice de gravité et de surface du mélasma (MASI) et du MASI modifié (mMASI). La dermascopie et la microscopie confocale évaluent quant à elles les modifications de la pigmentation au niveau de l'épiderme et du derme⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Le mélasma nuit gravement à la qualité de vie des patients, ce qui représente un fardeau social et psychologique. Il existe plusieurs outils permettant de mesurer la qualité de vie, tels que l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI), qui est actuellement l'outil de notation le plus fréquemment utilisé dans les protocoles sur le mélasma, ainsi que l'échelle de qualité de vie dans le mélasma (MELASQOL)^(11, 12).

Physiopathologie

Le mélasma se caractérise par la présence accrue de mélanocytes biologiquement hyperactifs. Un mélanocyte est relié à 36 kératinocytes pour former une unité épidermique de mélanisation⁽¹³⁾. Outre les UVA mentionnés ci-dessus, les UVB ont également un impact significatif sur l'apparition de l'hyperpigmentation, ce qui stimule la production de facteurs de croissance par les kératinocytes, notamment le facteur de croissance des cellules souches (SCF), le facteur de croissance des fibroblastes de base (bFGF), l'interleukine 1 (IL-1), l'endothéline 1 (EDN1), l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS), l'α-mélanotropine (α-MSH), l'adrénocorticotropine (ACTH) et la prostaglandine E2 (PGE2, dinoprostone). Le rayonnement UV stimule les mastocytes qui libèrent de l'histamine, laquelle joue un rôle essentiel dans l'activation de l'andrognène en cas d'exposition aux UV⁽⁴⁾. Le rayonnement UV stimule également les mastocytes qui augmentent la production de tryptase⁽¹⁴⁾. Une augmentation de la tryptase entraîne une détérioration de la membrane basale par la dégradation du collagène de type 4.

Au niveau des kératinocytes et des fibroblastes, une plus forte expression de la cadhérine 11 contribue à la dégradation de la membrane basale, avec une migration accrue des mélanocytes plus profondément dans le derme⁽¹⁵⁾. Ces mélanocytes sont également connus sous le nom de mélanocytes pendulaires⁽¹⁶⁾. En outre, une expression accrue des métalloprotéinases 1 et 2 (MMP-1 et MMP-2) contribue à la dégradation de la matrice extracellulaire, entraînant la dégradation du collagène et une accumulation de matériel élastotique dans la peau⁽¹⁵⁾.

Les fibroblastes sénescents produisent des facteurs de croissance mélanogènes, tels que le facteur de cellules souches de fibroblastes et le facteur 2 de la protéine liée à la sénescence⁽¹⁷⁾.

Les sébocytes jouent un rôle important dans la mélanogenèse⁽¹⁸⁾. Ils sécrètent plusieurs cytokines, dont l'interleukine (IL)1α et l'IL-6, qui influent sur la synthèse de la vitamine D, et produisent des facteurs de croissance qui modulent directement ou indirectement la fonction mélanocytaire.

Les hormones thyroïdiennes sont liées au développement du mélasma⁽¹⁹⁾. Une méta-analyse a montré que les taux sériques d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) et d'anticorps anti-thyropéroxidase (anti-TPO) étaient plus élevés chez les patients atteints de mélasma, principalement chez les femmes.

Le microbiome peut également jouer un rôle important dans le mélasma. Des études ont montré que les patients atteints de mélasma ont une charge accrue de *Cutibacterium acnes* dans la peau^(20, 21).

Traitement

Le rayonnement ultraviolet est le facteur de risque le plus important. Les écrans solaires à large spectre offrant une protection contre les UVA, les UVB et la lumière visible, ainsi que le fait d'éviter de s'exposer au soleil, restent les principales méthodes de prévention du mélasma.

Actuellement, les produits contenant de l'hydroquinone (HQ), seuls ou dans le cadre d'associations thérapeutiques, constituent le traitement de référence du mélasma⁽²²⁾. La formule de Kligman modifiée a également été décrite comme bénéfique dans le mélasma⁽²³⁾. Les autres options comprennent l'acide azélaïque, l'acide glycolique seul ou en traitement combiné, ainsi que l'acide tranexamique topique de 5 à 10 %, qui est un traitement émergent face au mélasma, ainsi que la niacinamide et l'acide kojique⁽²⁴⁻²⁸⁾. Les traitements invasifs comprennent les interventions, le laser, les peelings chimiques, le microneedling et l'injection intradermique d'acide tranexamique principalement, ainsi que l'injection de plasma riche en plaquettes et la microdermabrasion. Les peelings chimiques superficiels ou moyens peuvent être combinés avec certaines de ces techniques invasives, comme le laser^(13, 29-31). En outre, l'acide tranexamique oral en traitement combiné avec une triple association thérapeutique s'est révélé bénéfique dans le mélasma⁽³²⁾.

Récemment, un algorithme de traitement du mélasma a été publié pour l'Amérique latine. Il pourrait permettre aux professionnels de santé de fournir de meilleures recommandations de traitement et de contribuer à l'information des patients⁽⁶⁾.

Conclusion

Les connaissances sur le mélasma ont considérablement évolué ces dernières années, ce qui a conduit à de nouvelles approches en matière de diagnostic et de traitement. À ce jour, une approche multimodale intégrant différentes méthodologies peut contribuer à améliorer le traitement. La recherche clinique apporte continuellement de nouvelles connaissances et les traitements émergents offrent de nouvelles options thérapeutiques dans le mélasma, ce qui pourrait permettre d'améliorer les soins apportés aux patients souffrant de cette affection.

RÉFÉRENCES

- Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovich L, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3432-45.
- Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. 2019;25(10).
- Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH. A melanosis of the face ("chloasma"). *Arch Dermatol*. 1961; 83:284-99.
- Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol*. 2019;28(6):704-8.
- Reyes-Soto MA, Santana-Gutierrez A, Olvera-Rodriguez V, Guerra-Garza AS, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M, et al. Insights into melasma: clinical characteristics in men with skin of color. *Int J Dermatol*. 2024.
- Ocampo-Candiani J, Alas-Carbalal R, Bonifaz-Araujo JF, Marín-Castro H, Valenzuela-Ahumada F, Véliz-Barandiarán JL, et al. Latin American consensus on the treatment of melasma. *Int J Dermatol*. 2024.
- Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing Melasma Severity Index: A New, More Practical, Office-based Scoring System for Assessing the Severity of Melasma. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):39-44.
- Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, 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*. 2011;64(1):78-83, .e1-2.
- Navya A, Pai V. Comparison of Dermoscope and Woods Lamp as A Tool to Study Melanin Depth in Melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(3):366-9.
- Guida S, Longo C, Ronga R, Stabile G, Podo Brunetti A, Bigotto GD, et al. Melasma and reflectance confocal microscopy: from baseline to treatment monitoring. *Int J Dermatol*. 2024;63(8):1007-12.
- Kagha K, Fabi S, Goldman MP. Melasma's Impact on Quality of Life. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(2):184-7.
- Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):572-7.
- Piętowska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Understanding Melasma-How Can Pharmacology and Cosmetology Procedures and Prevention Help to Achieve Optimal Treatment Results? A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19).
- Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):291-5.
- Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Chanprapaph K, Rattananukrom T. Dermal Pathology in Melasma : An Update Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:11-9.
- Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY. Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):635-40.
- Yoon JE, Kim Y, Kwon S, Kim M, Kim YH, Kim JH, et al. Senescent fibroblasts drive ageing pigmentation: A potential therapeutic target for senile lentigo. *Theranostics*. 2018;8(17):4620-32.
- Flori E, Mastrofrancesco A, Mosca S, Ottaviani M, Briganti S, Cardinali G, et al. Sebocytes contribute to melasma onset. *iScience*. 2022;25(3):103871.
- Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1231-8.
- Hu Y, Chen Y, Xu J, Luo H, Lu H, Xie B, et al. Dysbiosis of skin microbiome in melasma patients. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2022;35(6):627-31.
- Liu C, He D, Yu A, Deng Y, Wang L, Song Z. Correlation analysis between gut microbiota characteristics and melasma. *Front Microbiol*. 2022;13:1051653.
- Neagu N, Conforti C, Agozzino M, Marangi GF, Morariu SH, Pellacani G, et al. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):1816-37.
- Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):611-8.
- Albzea W, AlRashidi R, Alkandari D, Sadan M, Alkandari A, Alkanderi JJ, et al. Azelaic Acid Versus Hydroquinone for Managing Patients With Melasma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2023;15(7):e41796.
- Sharad J. Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:281-8.
- Wang JV, Jhawar N, Saedi N. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(8):E73-e4.
- Madaan P, Sikka P, Malik DS. Cosmeceutical Aptitudes of Niacinamide: A Review. *Recent Adv Antiinfect Drug Discov*. 2021;16(3):196-208.
- González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28.
- Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N, Sonthalia S, Das A, Arya L, et al. Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):578-84.
- Raza MH, Iftikhar N, Anwar A, Mashhood AA, Tariq S, Bin Hamid MA. Split-Face Comparative Analysis Of Micro-Needling With Tranexamic Acid Vs Vitamin C Serum In Melasma. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022;34(1):169-72.
- Pazyar N, Dezfuly MB, Hadibarhaghtalab M, Parvar SY, Molavi SN, Mapar MA, et al. Intradermal Injection of 100mg Tranexamic Acid Versus Topical 4% Hydroquinone for the Treatment of Melasma: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(1):35-40.
- Martinez-Rico JC, Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas ME, Sosa-Colunga SA, Ocampo-Candiani J, Suro-Santos Y, et al. Oral tranexamic acid with a triple combination cream versus oral tranexamic acid monotherapy in the treatment of severe melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(8):3451-7.

LASER ET LUMIÈRE INTENSE PULSÉE : PIGMENTATION, PHOTORAJEUNISSEMENT ET PLUS ENCORE

SERGE DAHAN

Toulouse, France

INTRODUCTION

Avant de traiter les lésions d'hyperpigmentation ou les macules à l'aide d'un laser ou d'un dispositif à laser et à base d'énergie (EBD), il est important de confirmer que les lésions ne présentent aucun risque de mélanome, c'est-à-dire de nævus ou de mélanome de Dubreuilh. En cas de doute, il convient de procéder à une dermoscopie, à une tomographie par cohérence optique ou à un examen histologique^(1, 2).

Traitement de l'hyperpigmentation

La meilleure façon de traiter l'hyperpigmentation reste la prévention, en protégeant la peau du rayonnement solaire.

Pendant de nombreuses années, la cryothérapie a été considérée comme le traitement de choix des macules d'hyperpigmentation. Néanmoins, elle peut provoquer une hyperpigmentation ou une hypopigmentation⁽³⁾. Actuellement, le laser et les EBD sont considérés comme le traitement de première ligne face aux lésions d'hyperpigmentation, à l'exception du mélasma, car ils sont efficaces et sûrs et permettent un résultat rapide, puisque les croûtes apparaissent 3 à 5 jours après le traitement.

Pour traiter les lentigos solaires, la lumière intense pulsée (IPL), les nano- et pico-lasers Q-switched, qui présentent un faible risque d'hypochromie par rapport à la cryothérapie, ainsi que les lasers fractionnés et à radiofréquence, peuvent être considérés comme les traitements les plus appropriés. À l'inverse, le laser Alexandrite (735 nm), le laser à colorant pulsé (PDL, 595 nm) et le KTP (laser à lumière verte, 532 nm) doivent être envisagés avec prudence face à ces types de macules d'hyperpigmentation⁽⁴⁾.

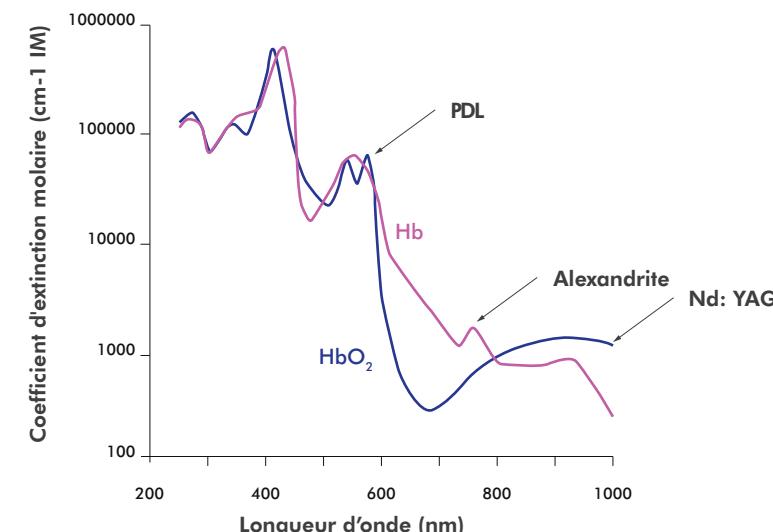
La lumière pulsée est efficace pour traiter les macules d'hyperpigmentation et les télangiectasies. Cependant, la lumière pulsée nécessite également des paramètres

spécifiques : les filtres, la durée de traitement, le nombre d'impulsions et, éventuellement, un système de refroidissement associé. En outre, elle est peu photosélective et peut provoquer des brûlures et, en cas d'utilisation d'une version plus ancienne d'IPL, un effet « zébré » nécessitant un deuxième traitement^(5, 6).

À ce jour, les nano- et pico-lasers Q-switched sont considérés comme la procédure de référence pour le photorajeunissement, car ils présentent un faible risque de dépigmentation et un effet rajeunissant important. Grâce à leur capacité à fournir une photo-thermolyse sélective, ils dispersent la mélanine en brisant la molécule de mélanine sans pénétrer dans les couches profondes de la peau, ni provoquer de brûlure ou d'achromie. Dans le cas des lentigos solaires, l'utilisation du laser Q-switched permet également le balayage des macules, ce qui permet un traitement précis de chacune d'entre elles avant le traitement. Les lasers Q-switched sont efficaces après 1 ou 2 séances, à 2 mois d'intervalle, et améliorent également la texture et la couleur de la peau. Ils provoquent des croûtes dans les 8 à 10 jours et nécessitent des mesures de protection solaire pendant un mois après le traitement^(7, 8).

Les lasers vasculaires comprennent le KTP, le Nd:Yag (16 064 nm, ondes d'impulsion longues), le PLD et le laser Alexandrite (figure 1). Dans le cas des lentigos solaires, le KTP doit être utilisé pour des lésions ne dépassant pas 5 mm de diamètre. Le PLD doit être utilisé en

Figure 1 - Bénéfice associé aux lasers vasculaires



même temps qu'un système de compression et sans système de refroidissement. L'utilisation du laser Alexandrite permet de traiter des lentigos solaires allant jusqu'à 12 mm en 2 à 3 séances, avec l'utilisation concomitante d'un système de refroidissement.

Les lasers fractionnés et les EBD ne doivent pas être utilisés pour traiter de grandes surfaces de peau en cas d'hyperpigmentation post-chirurgicale. Au lieu de cela, on limitera le traitement à de petites zones. Les traitements peuvent être ablatifs (photo-vaporisation) ou non ablatifs (photo-coagulation). Ces traitements peuvent être appliqués en utilisant différentes longueurs d'onde, la radiofréquence, avec ou sans micro-aiguilles^(9, 10). Les lasers non ablatifs sont efficaces à 1 440, 1 540, 1 550 et 1 565 nm, et offrent un effet de remodelage. Le laser fractionné non ablatif peut être adapté en termes de puissance, de fluidité et de pénétration, ainsi qu'en termes de mode d'administration et de densité^(11, 12).

Une étude utilisant un laser fractionné non ablatif à fibre diode erbium 1 550 nm, chez 9 patients présentant des photodommages modérés bilatéraux aux mains, a montré une amélioration significative ou meilleure (23 %) de l'ensemble des photodommages lors de la visite de suivi à 6 mois. L'évaluation histologique a montré une réduction des kératinocytes atypiques, une amélioration de la formation des crêtes de Rete, une augmentation de la densité du collagène et une réduction de l'élastose solaire

six mois après le traitement⁽¹³⁾. D'autres résultats ont montré que ce type de traitement était efficace sur la dyschromie, les rides et le grain de peau.

Le traitement par laser fractionné ablatif comprend le laser CO₂, le laser erbium et le laser à radiofréquence. Les paramètres de ce type de laser peuvent être ajustés proportionnellement à la pénétration souhaitée, à la taille de la lésion, au mode d'administration des impulsions, à la densité (c'est-à-dire au pourcentage de la surface à traiter), à l'agressivité du traitement et à la durée de l'impulsion. L'utilisation d'une crème réparatrice spécifique peut réduire la disparition des croûtes à 3-5 jours après l'intervention. Le laser ablatif CO₂ fractionné n'est pas seulement bénéfique dans l'hyperpigmentation, mais aussi dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire (c'est-à-dire en cas d'acné), les cicatrices d'acné, la texture et le raffermissement de la peau, ainsi que les télangiectasies. La radiofréquence monopolaire ou bipolaire pénètre directement dans le tissu cutané jusqu'à 5 mm de profondeur à l'aide de micro-aiguilles très fines^(9, 14). Pour augmenter l'énergie délivrée, la radiofréquence peut être divisée en multipliant les électrodes, afin d'induire un effet de radiofréquence fractionné.

Pour obtenir un effet complet de rajeunissement de la peau, y compris le traitement des macules d'hyperpigmentation, des télangiectasies, des rides

Figure 2 - Protocole idéal pour le rajeunissement de la peau à l'aide du laser, de la radiofréquence et des EBD

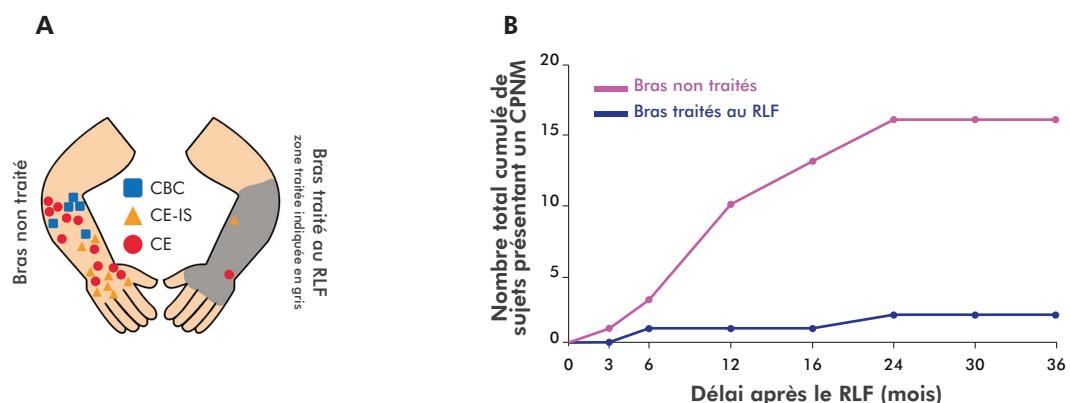


et le raffermettement de la peau, différentes procédures laser peuvent être combinées (figure 2). Par exemple, pour traiter l'hyperpigmentation, le patient peut d'abord subir un traitement au laser vasculaire, à la lumière pulsée, au Q-switched Yag ou au pico-laser. Pour raffermir la peau, on peut utiliser la radiofréquence bipolaire ou multipolaire à une fluence de 60 à 100 J/cm², et pour améliorer le grain de peau, le laser CO₂ fractionné. Pour obtenir des résultats visibles, il convient de respecter 3 à 5 traitements avec un intervalle d'un mois entre chaque traitement.

Perspectives de traitement au laser

Le traitement au laser ne se limite pas au rajeunissement de la peau ou aux problèmes de pigmentation. Plusieurs études ont confirmé que le traitement au laser peut également être bénéfique à titre prophylactique dans différents types de cancer de la peau non-mélanome et de carcinome.

Figure 3 - Le resurfaçage au laser fractionné réduit l'apparition du CBC et du CE sur les peaux gériatriques⁽¹⁵⁾



(A) Schéma représentant la localisation des CBC, des CE *in situ* et des CE identifiés sur les bras traités par RLF (n = 2) et sur les bras non traités (n = 24).

(B) Accumulation de CPNM confirmés sur les bras non traités et traités par RLF.

Le taux de développement ultérieur d'un CK du visage était de 20,9 % chez les patients traités par laser non ablatif et de 40,4 % chez les sujets témoins (RR 0,52, p = 0,049). Les sujets témoins ont développé un nouveau CK du visage significativement plus tôt que les patients traités par LFNA (p = 0,033). En tenant compte de l'âge, du sexe et du type de peau, les sujets témoins étaient plus susceptibles de développer de nouveaux CK du visage que les patients traités au laser non ablatif (rapport de risque 2,65, p = 0,0169).

Une dernière étude a montré que l'exposition répétée au laser CO₂ fractionné retarde la formation du carcinome épidermoïde et prévient les photodommages cliniques et subcliniques, visualisés par tomographie par cohérence optique confocale à champ linéaire et par histologie⁽¹⁷⁾.

Conclusions

Pour traiter le lentigo, la lumière pulsée, le nano- ou le pico-laser Q-switched peuvent être considérés comme le meilleur choix. Cependant, les traitements fractionnés peuvent également être associés à une amélioration du grain de peau, des télangiectasies et d'autres problèmes de pigmentation. Le traitement au laser peut contribuer à prévenir les photodommages et les études ont récemment démontré qu'il réduisait le risque de développement d'un carcinome kératinocytaire. De futures études sur toutes les technologies de photorajeunissement disponibles sont nécessaires pour évaluer leur action sur les fibroblastes, leur effet préventif sur les kératoses actiniques et sur le cancer de la peau non mélanome.

RÉFÉRENCES

1. Champeau F, Verola O. [Malignant melanoma]. Ann Chir Plast Esthet. 1998;93(4):411-20.
2. Ollivaud L, Basset-Seguin N, Archimbaud A. [Dubreuilh melanoma(lentigo maligna melanoma)]. Ann Dermatol Venereol. 2001;128(2):172-6.
3. Datrice N, Ramirez-San-Juan J, Zhang R, Meshkinpour A, Aguilar G, Nelson JS, et al. Cutaneous effects of cryogen spray cooling on *in vivo* human skin. Dermatol Surg. 2006;32(8):1007-12.
4. Mukovozov I, Roesler J, Kashetsky N, Gregory A. Treatment of Lentigines: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2023;49(1):17-24.
5. Thayesen-Petersen D, Erlendsson AM, Nash JF, Beerwerth F, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Side effects from intense pulsed light: Importance of skin pigmentation, fluence level and ultraviolet radiation-A randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2017;49(1):88-96.
6. Sadick NS, Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvenation. Semin Cutan Med Surg. 2002;21(4):280-7.
7. Nguyen L, Schneider SW, Herberger K. [Picosecond lasers in dermatology]. Dermatologie (Heidelb). 2023;74(6):440-7.
8. Haykal D, Cartier H, Maire C, Mordon S. Picosecond lasers in cosmetic dermatology: where are we now? An overview of types and indications. Lasers Med Sci. 2023;39(1):8.
9. Oram Y, Akkaya AD. Refractory Postinflammatory Hyperpigmentation Treated Fractional CO₂ Laser. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(3):42-4.
10. Zhao S, Wang M, Lai X, Yan Y. Efficacy and Safety of Ablative Fractional Laser in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. Lasers Med Sci. 2024;39(1):71.
11. Garg S, Vashisht KR, Garg D, Oberoi B, Sharma G. Advancements in Laser Therapies for Dermal Hyperpigmentation in Skin of Color: A Comprehensive Literature Review and Experience of Sequential Laser Treatments in a Cohort of 122 Indian Patients. J Clin Med. 2024;13(7).
12. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med. 2004;34(5):426-38.
13. Sadick NS, Smoller B. A study examining the safety and efficacy of a fractional laser in the treatment of photodamage on the hands. J Cosmet Laser Ther. 2009;11(1):29-33.
14. Galal O, Tawfik AA, Abdalla N, Soliman M. Fractional CO₂ laser versus combined platelet-rich plasma and fractional CO₂ laser in treatment of acne scars: Image analysis system evaluation. J Cosmet Dermatol. 2019;18(6):1665-71.
15. Spandau DF, Chen R, Wargo JJ, Rohan CA, Southern D, Zhang A, et al. Randomized controlled trial of fractionated laser resurfacing on aged skin as prophylaxis against actinic neoplasia. J Clin Invest. 2021;131(19).
16. Benson TA, Hibler BP, Kotliar D, Avram M. Nonablative Fractional Laser Treatment Is Associated With a Decreased Risk of Subsequent Facial Keratinocyte Carcinoma Development. Dermatol Surg. 2023;49(2):149-54.
17. Olesen UH, Jacobsen K, Lerche CM, Haedersdal M. Repeated exposure to fractional CO₂ laser delays squamous cell carcinoma formation and prevents clinical and subclinical photodamage visualized by line-field confocal optical coherence tomography and histology. Lasers Surg Med. 2023;55(1):73-81.

NOTES

