

À PROPOS DE L'AUTEUR

Ben Kim, MD

Le Dr Ben Kim est un dermatologue certifié qui exerce à Toronto et se consacre à la dermatologie médicale, chirurgicale et cosmétique. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'université McMaster et a accompli sa résidence en dermatologie à l'université d'Ottawa, où il a été résident en chef. Il est membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et membre de l'Association canadienne de dermatologie.



HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE : PATHOGENÈSE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

L'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI) est une affection pigmentaire acquise et courante. Bien qu'elle puisse survenir dans tous les phototypes de peau, elle touche plus souvent les personnes ayant un phénotype de peau foncée. L'HPI peut résulter d'une inflammation endogène telle que l'acné vulgaire ou d'une lésion, ou d'un traumatisme de la peau, causé notamment par une intervention impliquant une source d'énergie. L'HPI ne provoque pas de symptômes chez le patient, mais son apparition et sa persistance peuvent être une source de détresse. Ceci est particulièrement vrai chez les patients dont la peau est foncée, en raison de la visibilité plus marquée de l'HPI dans les types de peau 3 à 6. Il n'est donc pas surprenant que l'HPI soit l'une des raisons les plus courantes qui poussent les patients à la peau foncée à consulter un dermatologue.

Sur le plan de la pathogenèse, l'HPI est causée par une inflammation endogène ou exogène¹. Il existe deux mécanismes par lesquels l'inflammation peut provoquer une HPI. En premier lieu, les cytokines inflammatoires peuvent stimuler l'activité des mélanocytes, ou entraîner une hyperplasie et une hypertrophie de ces cellules². Ensuite, l'inflammation de la jonction dermo-épidermique (JDE) peut provoquer une fuite de la mélanine épidermique dans le derme (incontinence pigmentaire), qui est ensuite phagocytée par les macrophages (mélanophages)³. L'emplacement des mélanophages détermine le type d'HPI; si les mélanophages prédominent davantage dans l'épiderme, l'HPI aura une teinte bronze à brune. Par contre, si les mélanophages sont localisés dans la couche dermique plus profonde, la teinte sera bleu-gris⁴. Cette différence de teinte est attribuée à l'effet Tyndall⁵. D'autres facteurs pertinents susceptibles de jouer un rôle dans la présentation clinique de l'HPI sont la couleur de peau préexistante inhérente du patient, le degré et la profondeur de l'inflammation, et le degré de la lésion de la JDE où se situent les mélanocytes et les kératinocytes pigmentés⁶. L'aspect clinique et la compréhension de la pathogenèse de l'HPI peuvent être utiles pour prédire la durée potentielle de l'affection et définir des attentes cliniques réalistes pour le patient.

Le diagnostic différentiel de l'HPI fait appel à l'évaluation d'autres troubles d'hyperpigmentation tels que le mélasma, le mycosis fongoïde hyperpigmenté (une variante rare touchant le plus souvent les peaux plus foncées) et l'hyperpigmentation induite par les médicaments⁶. Celle-ci peut être causée par des antibiotiques (minocycline), des agents antinéoplasiques, des antipaludéens, l'amiodarone et les métaux. Il existe également des troubles d'hyperpigmentation qui entraînent une HPI et pour lesquels les diagnostics différentiels comprennent le lichen plan pigmentaire (une variante rare du lichen plan), la dermatose cendrée (aussi dénommée erythema dyschromicum perstans) et la mélanose de Riehl. Les deux premières affections

se distinguent par le fait que le lichen plan pigmentaire apparaît sur les zones exposées au soleil, telles que le visage, le cou et les extrémités supérieures, tandis que la dermatose cendrée touche généralement le tronc, les extrémités proximales et le cou. La mélanose de Riehl, aussi dénommée dermatite de contact pigmentée, présente des signes classiques et se manifeste couramment chez les jeunes femmes d'âge moyen au niveau du front, des tempes et de la région zygomatique du visage. D'autres diagnostics différentiels d'affections hyperpigmentaires pouvant mener à une HPI sont la phytophotodermatose, la mélanose frictionnelle et l'hyperpigmentation périorbitaire⁷.

Le diagnostic de l'HPI commence par un examen physique complet. Au cours de l'examen, il peut être utile pour le praticien d'effectuer une comparaison visuelle entre la couleur de la zone touchée et celle de la peau normale du patient, soit en inspectant la peau non affectée, soit en prenant une photographie. Un outil diagnostique simple et efficace permettant de compléter l'examen physique est une lampe de Wood⁸. Un rehaussement de la pigmentation indique une HPI épidermique, tandis que l'absence de rehaussement indique une HPI dermique. Enfin, une biopsie cutanée peut être utile pour circonscrire le diagnostic ou, du moins, utile pour exclure certains éléments du diagnostic différentiel, tels qu'un mycosis fongoïde hyperpigmenté⁹. Idéalement, deux biopsies devraient être effectuées pour que le pathologiste puisse comparer les échantillons de peau normale et de peau hyperpigmentée. Les caractéristiques histopathologiques de l'HPI comprennent un nombre accru de mélanophages dermiques

superficiels, ainsi qu'une augmentation du taux de mélanine épidermique.

Il existe de nombreux agents thérapeutiques disponibles pour le traitement de l'HPI. Avant d'entreprendre un traitement pharmacologique, il est important de fixer des attentes réalistes et de prendre le temps nécessaire pour informer les patients que l'HPI peut être très difficile à traiter, surtout si celle-ci est principalement de nature dermique. Si l'HPI ne constitue pas une gêne pour le patient, une intervention et une surveillance passives peuvent représenter une approche de prise en charge très raisonnable. Cependant, cette situation est rare et de nombreux patients aspirent au traitement de leur HPI. C'est pourquoi cet article se penche sur les agents topiques habituellement prescrits par la plupart des dermatologues pour le traitement de l'HPI.

L'une des options de traitement les plus courantes de l'HPI est l'hydroquinone (HQ) à 2-4 %. Le mode d'action repose sur l'inhibition de l'enzyme tyrosinase, qui permet de bloquer la conversion de la DOPA en mélanine. L'HQ agit également en dégradant les mélanosomes et les mélanocytes¹⁰. Un traitement combiné populaire est l'utilisation de la formule de Kligman, un trio qui associe l'hydroquinone, des rétinoïdes et des corticostéroïdes¹¹. Ce schéma thérapeutique est le plus éprouvé et est largement considéré comme un traitement efficace de l'HPI. La formule de Kligman est généralement bien tolérée et peut être utilisée en toute sécurité pour tous les phototypes de peau. Les effets secondaires potentiels d'une utilisation prolongée sont notamment une irritation, une dermatite de contact, une ochronose et un risque théorique

de cancérogénicité (qui a uniquement été démontré dans les études chez l'animal)⁶.

Le mode d'action des rétinoïdes est triple : ils augmentent le renouvellement des kératinocytes, ils inhibent la transcription de la tyrosinase qui diminue ainsi la production de mélanine, et ils réduisent le transfert des mélanosomes entre les mélanocytes et les kératinocytes¹². Des chercheurs ont démontré que l'application nocturne de trétinoïne à 0,1 % permet de diminuer les taux de mélanine épidermique de plus de 20 %, et les taux de mélanine dermique d'un peu moins de 50 %, par rapport à 3 % et 7 %, respectivement, dans le groupe traité par le véhicule servant de placebo¹³. Une étude en double insu, contrôlée par le véhicule servant de placebo, menée auprès de 74 patients appartenant à des groupes ethniques de race foncée et souffrant d'acné, a montré que l'application de tazarotène à 0,1 % une fois par jour permettait une amélioration de 500 % du degré de gravité général de l'HPI et une réduction de 120 % du niveau de pigmentation en l'intervalle de 18 semaines¹⁴. Une autre étude randomisée, où le chercheur était maintenu dans l'ignorance du traitement, a été menée auprès de patients souffrant d'acné modérée à grave et a comparé une crème de tazarotène à 0,1 % à un gel d'adapalène à 0,3 %. Selon les résultats, le tazarotène s'est avéré significativement plus efficace pour traiter l'HPI (25 % de guérison dans le groupe sous tazarotène par rapport à 12 % dans le groupe sous adapalène)¹⁵.

Les acides hydroxylés représentent une autre classe de médicaments couramment utilisés pour traiter l'HPI. Ces agents éliminent les couches superficielles de la peau en augmentant le

renouvellement des kératinocytes et en diminuant le taux de mélanine dans l'épiderme. Une étude randomisée, menée sur face divisée, où l'évaluateur était maintenu dans l'ignorance du traitement, a été menée auprès de dix patients présentant les phototypes cutanés IV à VI de Fitzpatrick. Cette étude a évalué l'application d'acide salicylique à 20-30 % sur une moitié du visage par rapport à l'absence de traitement sur l'autre moitié. L'analyse statistique de l'évaluation des photographies par l'évaluateur n'a révélé aucune différence significative entre le côté traité et le côté non traité, mais les patients ont signalé une amélioration de 40 % sur la moitié du visage traitée par rapport à 8 % sur la moitié non traitée ($p = 0,004$)¹⁶. Selon deux études randomisées ayant comparé l'utilisation d'une association acide salicylique à 20 %/acide mandélique à 10 % avec l'utilisation d'acide glycolique à 35 % pour effectuer une dermabrasion dans le cadre du traitement de l'HPI induite par l'acné, des améliorations significatives de 66 à 72 % et de 43 à 47 %, respectivement, ont été observées par rapport aux valeurs du début des études^{17,18}. Une étude randomisée en double insu, menée auprès de 36 patients selon une modalité « face divisée », a comparé une dermabrasion par acide salicylique à 30 % avec la solution de Jessner (14 g de résorcinol, 14 g d'acide salicylique, 14 g d'acide lactique dans 100 mL d'éthanol) pour le traitement de l'HPI induite par l'acné. Les résultats ont montré une efficacité similaire des deux traitements après 8 semaines¹⁹.

Les corticostéroïdes peuvent également être utilisés pour le traitement de l'HPI, car ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires et agissent

en réduisant les cellules mononucléaires et phagocytaires. Ils réduisent également les taux de mélanine épidermique en perturbant la synthèse de mélanine dans les mélanocytes²⁰. Une étude randomisée en double insu, contrôlée par placebo, a évalué le désonide, un corticostéroïde de faible puissance, dans le traitement l'HPI axillaire et a montré une amélioration de 30 % de l'HPI par rapport à 6 % dans le groupe sous placebo. Toutefois, une autre étude randomisée en double insu ayant évalué une mousse de valérate de bétaméthasone à 0,12 % pour le traitement de l'HPI induite par la dermatite de stase n'a montré aucune différence globale entre la jambe traitée par la mousse et la jambe traitée par le véhicule aux jours 14 et 28. Cependant, sur le plan statistique, une amélioration de la jambe traitée par le stéroïde, mais pas de celle traitée par le véhicule, a été démontrée par rapport aux valeurs du début de l'étude²¹. L'HPI induite par dermatite de stase est probablement surtout due à l'hémossidéridine et aux hémossidérophages présents dans le derme, ce qui pourrait expliquer le manque d'efficacité²².

Le niacinamide réduit le transfert des mélanosomes entre les mélanocytes et les kératinocytes²³. Une étude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, a évalué le niacinamide à 4 % pour le traitement de l'HPI axillaire dans une petite cohorte de femmes âgées de 19 à 27 ans, et a montré une amélioration de 24 % par rapport à 6 % dans le groupe sous placebo²⁰.

Le thiamidol, un dérivé du résorcinol et un inhibiteur très puissant de la tyrosinase, a été évalué dans une étude randomisée en double insu, menée sur face divisée, pour le traitement

de l'HPI. Une amélioration statistiquement significative par rapport aux valeurs du début de l'étude a été observée lorsque le produit était appliqué deux fois par jour et quatre fois par jour pendant 12 semaines²⁴. Contrairement aux dérivés de l'hydroquinone, le thiamidol n'est pas un substrat de la tyrosinase et n'est pas converti en une quinone toxique susceptible d'induire une leucodermie²⁵. Des études supplémentaires sur cet agent prometteur sont nécessaires.

L'alpha-bisabolol, un alcool sesquiterpénique monocyclique, inhibe la mélanogénèse induite par l'hormone mélanostimulante (α -MSH) en bloquant la production de tyrosinase²⁶. Une étude randomisée en double insu, contrôlée par le véhicule, menée auprès de 28 femmes, a évalué l'application quotidienne d'alpha-bisabolol à 0,5 % et a démontré une amélioration de 73 % de l'HPI induite par les UV après 8 semaines, par rapport au véhicule, pour la majorité des patientes ayant testé la crème à base d'alpha-bisabolol²⁷.

Le lierre terrestre (*Glechoma hederacea*), une plante couramment utilisée dans la médecine orientale, aux effets anti-inflammatoires par le biais de l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase et du TNF- α , a été utilisé pour traiter l'HPI induite par les UV. Une étude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 23 femmes, a démontré que *Glechoma hederacea* produisait une amélioration plus rapide et plus significative de l'HPI induite par les UV par comparaison avec les zones traitées par placebo et non traitées²⁸.

L'approche du traitement de l'HPI doit toujours tenir compte des caractéristiques individuelles des

patients, telles que le phénotype de peau, et également l'étiologie de l'HPI. L'auteur recommande une approche progressive qui commence par l'utilisation d'agents thérapeutiques sûrs, efficaces et bien tolérés afin de garantir l'observance du traitement. Au-delà des modifications comportementales, telles que des mesures strictes de photoprotection, et la définition d'attentes réalistes, les praticiens peuvent envisager un essai à base d'hydroquinone seule ou en association, de rétinoïdes topiques et d'acides hydroxylés avant de poursuivre vers des options supplémentaires ou de remplacement.

L'HPI est une affection cutanée courante qui touche principalement les personnes ayant un phénotype de peau foncée. L'inflammation endogène ou exogène joue un rôle important dans la pathogenèse, et le diagnostic de l'HPI exige que les praticiens soient conscients des autres troubles d'hyperpigmentation qui peuvent se présenter comme une HPI. Les traitements courants de l'HPI comprennent l'hydroquinone, les rétinoïdes, les acides hydroxylés et les corticostéroïdes. Comme toujours, le choix du traitement doit tenir compte de l'âge du patient, des comorbidités sous-jacentes et des objectifs de qualité de vie, tout en trouvant un juste équilibre des risques et des avantages permettant une prise en charge optimale de l'HPI.

Références:

- Callender, Valerie D., et al. "Postinflammatory hyperpigmentation." *American journal of clinical dermatology* 12.2 (2011): 87-99.
- Papa CM, Kligman AM. The behavior of melanocytes in inflammation. *J Invest Dermatol.* 1965;45:465-473.
- Nordlund, James J. "Postinflammatory hyperpigmentation." *Dermatologic clinics* 6.2 (1988): 185-192.
- Lamel SA, Rahvar M, Maibach HI. Postinflammatory hyperpigmentation secondary to external insult: an overview of the quantitative analysis of pigmentation. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(1):67-71. doi:10.3109/15569527.2012.684419
- King M. Management of Tyndall Effect. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(11):E6-E8.
- Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview Silpa-archa, Narumol et al. *Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 77, Issue 4, 591 – 605*
- BOLOGNIA, J., JORIZZO, J. L., & SCHAFFER, J. V. (2012). *Dermatology.* [Philadelphia], Elsevier Saunders.
- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:36-43.
- Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, et al. Hyperpigmented mycosis fungoides: an unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD81 phenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:69-75.
- Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, et al. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1073:85-90.
- Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol.* 1975;111:40-48.
- Kang HY, Valerio L, Bahadoran P, Ortonne J-P. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(4):251-260. doi:10.2165/00128071-200910040-00005
- Bulengo-Ransby SM, Griffiths CE, Kimbrough-Green CK, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1438-1443. doi:10.1056/NEJM199305203282002
- Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2006;77(1):45-50.
- Tanghetti E, Dhawan S, Green L, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* 2010;9(5):549-558.
- Joshi SS, Boone SL, Alam M, et al. Effectiveness, safety, and effect on quality of life of topical salicylic acid peels for treatment of postinflammatory hyperpigmentation in dark skin. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2009;35(4):638-644; discussion 644. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01103.x
- Refaei AE, Salam HA, Sorour N. Salicylic-mandelic acid versus glycolic acid peels in Egyptian patients with acne vulgaris. *J Egypt Womens Dermatol Soc.* 2015;12(3):196-202. doi:10.1097/01.EWX.0000464740.18592.42
- Sarkar R, Ghunawat S, Garg VK. Comparative Study of 35% Glycolic Acid, 20% Salicylic-10% Mandelic Acid, and Phytic Acid Combination Peels in the Treatment of Active Acne and Postacne Pigmentation. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2019;12(3):158-163. doi:10.4103/JCAS.JCAS_135_18
- How KN, Lim PY, Kammal WSLWA, Shamsudin N. Efficacy and safety of Jessner's solution peel in comparison with salicylic acid 30% peel in the management of patients with acne vulgaris and postacne hyperpigmentation with skin of color: a randomized, double-blinded, split-face, controlled trial. *Int J Dermatol.* 2020;59(7):804-812. doi:https://doi.org/10.1111/ijd.14948
- Castaneda-Cazares JP, Lárraga-Piñones G, Ehnis-Pérez A, et al. Topical niacinamide 4% and desonide 0.05% for treatment of axillary hyperpigmentation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:29-36. doi:10.2147/CCID.S39246
- Weiss SC, Nguyen JC, Chon SY, Kimball AB. A randomized controlled clinical trial assessing the effect of betamethasone valerate 0.12% foam on the short-term treatment of stasis dermatitis. *J Drugs Dermatol JDD.* Published online 2005.
- Kim D, Kang WH. Role of dermal melanocytes in cutaneous pigmentation of stasis dermatitis: a histopathological study of 20 cases. *J Korean Med Sci.* 2002;17(5):648-654. doi:10.3346/jkms.2002.17.5.648
- Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):20-31. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x
- Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42(4):377-387. doi:10.1111/ics.12626
- Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1601-1608. doi:10.1016/j.jid.2018.01.019
- Kim S, Lee J, Jung E, et al. Mechanisms of depigmentation by alpha-bisabolol. *J Dermatol Sci.* 2008;52(3):219-222. doi:10.1016/j.jdermsci.2008.06.005
- Lee J, Jun H, Jung E, Ha J, Park D. Whitening effect of alpha-bisabolol in Asian women subjects. *Int J Cosmet Sci.* 2010;32(4):299-303. doi:10.1111/j.1468-2494.2010.00560.x
- Ha JH, Kang WH, Lee JO, et al. Clinical evaluation of the depigmenting effect of Glechoma Hederacea extract by topical treatment for 8 weeks on UV-induced pigmentation in Asian skin. *Eur J Dermatol EJD.* 2011;21(2):218-222. doi:10.1684/ejd.2010.1232