



HAL
open science

L'hyperpigmentation de la peau d'origine virale et les nouvelles thérapeutiques associées

Pauline Rauger

► **To cite this version:**

Pauline Rauger. L'hyperpigmentation de la peau d'origine virale et les nouvelles thérapeutiques associées. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517155

HAL Id: hal-04517155

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517155>

Submitted on 22 Mar 2024

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

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



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2023

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 31 mars 2023, sur un sujet dédié à :

L'hyperpigmentation de la peau d'origine virale et les
nouvelles thérapeutiques associées.

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Pauline RAUGER

née le 29 octobre 1998

Membres du Jury

Président : Mme Anne SAPIN-MINET, Professeur des Universités

Juges : Mme Elsa DUBOIS, Médecin

M. Mihayl VARBANOV, Maître de conférences et Pharmacien

Mme Stéphanie MICHELET, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrick MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 Emmanuelle BENOIT
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Économie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Épidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie

Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN ^H	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Épidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie

Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Émilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A ma directrice, Docteur DUBOIS, sans qui cette thèse n'existerait pas. Un grand merci pour tes encouragements, ton accompagnement et le temps que tu as consacré à mon travail. Cette thèse est aussi ton accomplissement et le fruit de ton travail. Je t'adresse l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A mon co-directeur de thèse, Docteur VARBANOV, merci de m'avoir guidé dans ma formation et assisté tout au long de l'élaboration de cette thèse. Vous avez été d'un grand soutien. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de ma sincère reconnaissance.

A ma présidente, Professeur SAPIN-MINET, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je vous en suis particulièrement reconnaissante.

A mon ancienne collègue et amie, Stéphanie, mon mentor dans la profession, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail.

A mon amie depuis toujours, Elísa, je te remercie pour ton soutien depuis toutes ces années passées à mes côtés.

A mon compagnon, Loïs, qui m'a toujours soutenu pour mes recherches, mon travail et mes études. Tu as été là pour moi dans les moments difficiles. Je te remercie pour tout.

A ma cousine, Philíppine, je te remercie pour ton soutien tout au long de ma vie et mes études.

A tous mes amis, en souvenir de tous les bons moments passés ensemble, je vous remercie d'être là pour moi.

A mes parents, vous qui m'avez apporté votre soutien tout au long de mes études. Je vous dédie cette thèse et vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Table des matières

INTRODUCTION.....	- 1 -
--------------------------	--------------

<u>I. ORIGINES VIRALES DE L'HYPERPIGMENTATION.....</u>	- 2 -
---	--------------

A. VIRUS INCRIMINES.....	- 2 -
1. HERPES SIMPLEX VIRUS 1 (HSV-1)	- 3 -
2. HERPES SIMPLEX VIRUS 2 (HSV-2)	- 4 -
3. VIRUS VARICELLE-ZONA (VZV).....	- 5 -
4. ROUGEOLE.....	- 8 -
5. RUBEOLE	- 8 -
B. HYPERPIGMENTATION DE LA PEAU	- 9 -
1. STRUCTURES ET FONCTIONS DE LA PEAU	- 9 -
a. <i>Épiderme</i>	- 10 -
b. <i>Derme</i>	- 12 -
c. <i>Hypoderme</i>	- 13 -
2. MELANOGENESE.....	- 13 -
a. <i>Synthèse des mélanosomes</i>	- 13 -
b. <i>Mélanisation des mélanosomes</i>	- 14 -
c. <i>Transfert des mélanosomes</i>	- 16 -
d. <i>Dégradation des mélanosomes</i>	- 17 -
3. PROCESSUS D'INFLAMMATION.....	- 18 -
a. <i>Reconnaissance du virus et cascade inflammatoire</i>	- 18 -
b. <i>Élimination virale</i>	- 20 -
4. HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE	- 20 -
C. CLASSIFICATION DE FITZPATRICK.....	- 23 -

<u>II. THERAPEUTIQUES DE L'HYPERPIGMENTATION</u>	- 25 -
---	---------------

A. PREVENTION DE L'HYPERPIGMENTATION.....	- 25 -
1. TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES VIRALES	- 25 -
a. <i>Herpès simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)</i>	- 25 -
b. <i>Varicelle (VZV)</i>	- 28 -
c. <i>Zona (VZV)</i>	- 30 -
d. <i>Rougeole et rubéole</i>	- 32 -
2. VACCINATION	- 32 -
a. <i>Herpès simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)</i>	- 32 -
b. <i>Varicelle (VZV)</i>	- 33 -
c. <i>Zona (VZV)</i>	- 33 -
d. <i>Rougeole et rubéole</i>	- 33 -
3. PROTECTION SOLAIRE	- 33 -
B. TRAITEMENTS DERMOCOSMETIQUES.....	- 36 -
1. HYDROQUINONE.....	- 37 -

2.	ACIDE RETINOÏQUE	- 39 -
3.	DERMOCORTICOÏDE	- 40 -
4.	ACIDE AZELAÏQUE	- 40 -
5.	ACIDE KOJIQUE.....	- 42 -
6.	ACIDE ASCORBIQUE	- 43 -
7.	ACIDE TRANEXAMIQUE	- 44 -
8.	NIACINAMIDE.....	- 45 -
9.	ARBUTINE.....	- 46 -
10.	RESORCINOL.....	- 47 -
11.	ALPHA-HYDROXYACIDES (AHA)	- 47 -
a.	<i>Acide glycolique</i>	- 48 -
b.	<i>Acide mandélique</i>	- 49 -
c.	<i>Acide phytique</i>	- 50 -
12.	TRAITEMENTS DERMOCOSMETIQUES ET CLASSIFICATION DE FITZPATRICK	- 50 -
C.	TRAITEMENT LASER	- 52 -
1.	PRINCIPE DES LASERS.....	- 52 -
2.	CLASSIFICATION DES LASERS	- 54 -
3.	LASERS UTILISES POUR TRAITER L'HYPERPIGMENTATION DE LA PEAU.....	- 58 -
a.	<i>Laser Q-Switch Nd-YAG</i>	- 58 -
b.	<i>Laser Alexandrite</i>	- 59 -
c.	<i>Laser au Thulium</i>	- 59 -
d.	<i>Laser à l'Erbium</i>	- 60 -
e.	<i>Laser au CO₂</i>	- 61 -
4.	LASER ET CLASSIFICATION DE FITZPATRICK	- 62 -
<u>III. PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPIGMENTATION EN FONCTION DU TYPE DE PEAU ET DE LESIONS.</u>		- 64 -
A.	PROPOSITION DE PREVENTION DANS L'HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE POST-VIRALE	- 65 -
1.	TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES VIRALES	- 65 -
2.	VACCINATION	- 66 -
3.	PROTECTION SOLAIRE	- 66 -
B.	PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE POST-VIRALE POUR LES PHOTOTYPES I A III SELON FITZPATRICK	- 68 -
1.	DERMOCOSMETIQUES	- 68 -
2.	LASERS	- 69 -
3.	PEELINGS	- 70 -
C.	PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE POST-VIRALE POUR LES PHOTOTYPES IV A VI SELON FITZPATRICK.....	- 72 -
1.	DERMOCOSMETIQUES	- 72 -
2.	PEELINGS	- 72 -
3.	LASERS	- 73 -
<u>CONCLUSION</u>		- 75 -
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		- 76 -

Liste des figures

Figure 1: Virus de la famille Herpesviridae (5)	- 2 -
Figure 2 : Réactivation du virus du VZV latent (11).	- 7 -
Figure 3: Structures de la peau (17).	- 10 -
Figure 4: Structures de l'épiderme (18).	- 11 -
Figure 5: Association entre les mélanocytes et les kératinocytes (21).	- 14 -
Figure 6: Synthèse de l'eumélanine et la phéomélanine (21).	- 16 -
Figure 7: Différentes étapes de la mélanogénèse (17).	- 17 -
Figure 8: Reconnaissance du virus de l'herpès par l'immunité innée (4).	- 19 -
Figure 9: Cytokines qui inhibent ou stimulent la mélanogénèse (24).	- 21 -
Figure 10: Hypermélanose épidermique (34).	- 22 -
Figure 11: Hypermélanose dermique (34).	- 22 -
Figure 12: Recommandation de prise en charge de l'herpès (37).	- 27 -
Figure 13: Patient avec de l'herpès avant après traitement au DMC Photon Laser II (43).	- 28 -
Figure 14: Recommandation de prise en charge de la varicelle (44).	- 30 -
Figure 15: Recommandation de prise en charge du Zona (46).	- 31 -
Figure 16: Rayonnement solaire atteignant l'épiderme (52).	- 34 -
Figure 17: Mécanisme des produits dépigmentants sur la mélanogénèse (17).	- 37 -
Figure 18: Molécule d'hydroquinone (17).	- 37 -
Figure 19: Molécule d'acide rétinoïque (34).	- 39 -
Figure 20: Molécule d'acide azélaïque (34).	- 40 -
Figure 21: Molécule d'acide kojique (72).	- 42 -
Figure 22: Molécule d'acide ascorbique (17).	- 43 -
Figure 23: Molécule d'acide tranexamique (78).	- 44 -
Figure 24: Molécule de niacinamide (85).	- 45 -
Figure 25: Molécule d'arbutine (72).	- 46 -
Figure 26: Molécule de résorcinol (90).	- 47 -
Figure 27: Molécule d'acide glycolique (94).	- 48 -
Figure 28: Molécule d'acide mandélique (100).	- 49 -
Figure 29: Molécule d'acide phytique (102).	- 50 -
Figure 30: Pureté spectrale (106).	- 52 -

Figure 31:Fonctionnement d'un laser simplifié (106).	- 53 -
Figure 32: Schéma simplifié de la cavité de résonance d'un laser (106).	- 53 -
Figure 33: Emission continue et émission impulsionnelle(106).	- 54 -
Figure 34: Les différents effets obtenus avec les lasers sur les tissus biologiques, en fonction de la durée d'émission du laser et de l'irradiance (108).	- 55 -
Figure 35: Spectre d'absorption des différents chromophores de la peau (106).	- 56 -
Figure 36: Profondeur de pénétration des différents lasers dans la peau (106).	- 57 -
Figure 37: Proposition de prévention dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale	- 67 -
Figure 38: Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes I à III selon Fitzpatrick	- 71 -
Figure 39: Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes IV à VI selon Fitzpatrick	- 74 -

Liste des tableaux

Tableau 1: Questionnaire de Fitzpatrick pour le phototypage de la peau (35).	- 24 -
Tableau 2: Suggestion de traitement dermocosmétique en fonction du phototype de peau selon Fitzpatrick	- 51 -
Tableau 3: Principaux lasers utilisés en dermatologie (106).	- 58 -
Tableau 4: Suggestion de traitement au laser en fonction du phototypage de la peau selon Fitzpatrick	- 63 -

Liste des abréviations

HPI :	Hyperpigmentation post-inflammatoire
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARN :	Acide ribonucléique
HSV :	<i>Herpes simplex virus</i>
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV :	<i>Varicella-zoster virus</i>
UV :	Ultra-violet
JDE :	Jonction dermo-épidermique
TYR :	Tyrosinase
MITF :	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
TLR :	<i>Toll-like receptors</i>
IFN :	Interféron
ERO :	Espèce réactive de l'oxygène
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
MMP-2 :	<i>Matrix-métalloprotéase-2</i>
DEM :	Dose érythémateuse minimale
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
SPF :	<i>Sunburn protection factor</i>
FDA :	<i>Food and drug administration</i>
PA :	<i>Protection grade of UVA</i>
UI :	Unité international
DOPA :	Dihydroxyphénylalanine
CO₂ :	Dioxyde de carbone
AMP :	Ascorbyl phosphate de magnésium
AHA :	Alpha-hydroxyacides
PDT :	Photothérapie dynamique
Nd-YAG :	<i>Neodymium-doped Yttrium Aluminium Grenat</i>
Er :	Erbium

Introduction

Le dictionnaire définit l'hyperpigmentation comme une modification de la teinte normale des téguments par la présence excessive de certains pigments. La coloration peut aller du rose au rouge, du brun au noir en fonction de la teinte de la peau et de la profondeur. Les origines de la pigmentation sont nombreuses : soleil, vieillissement, mélasma et en post-inflammatoire.

L'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI) survient à la suite d'une lésion ou une inflammation de la peau. Elle peut être causée par un traumatisme, une blessure cutanée, une acné, une dermabrasion par traitement au laser, des peelings chimiques et une infection virale ou bactérienne. L'HPI peut être définie comme une libération de mélanine induite par l'inflammation apparaissant plus visiblement chez les patients à la peau plus foncée (types de peau Fitzpatrick III/IV-VI) par rapport aux patients caucasiens. L'inflammation va entraîner un processus de régénération de la peau en augmentant la production de mélanine. Dans ce processus, les mélanosomes vont libérer en excès les mélanocytes qui donneront cet aspect coloré à la peau.

Les virus sont une origine peu connue de l'hyperpigmentation. Les virus de la famille herpesviridae sont les plus fréquents pour provoquer une inflammation au niveau des tissus et créer une pigmentation excessive de la peau.

La coloration peut causer des désagréments esthétiques aux personnes, allant jusqu'à une détresse psychologique et sociale supplémentaire chez les patients touchés. Bien que de nombreux patients atteints d'HPI aient une guérison naturelle, le rétablissement peut prendre plusieurs mois à plusieurs années.

La visée est esthétique et psychosociale (1). Il faut donc trouver des solutions pour corriger cette inflammation et diminuer la pigmentation de la zone inflammatoire.

I. Origines virales de l'Hyperpigmentation

A. Virus incriminés

Le nom virus vient du latin *virus* qui signifie poison. Il est défini dans le dictionnaire comme un agent infectieux très petit, qui possède un seul type d'acide nucléique, l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou l'acide ribonucléique (ARN) et qui ne peut se reproduire qu'en parasitant une cellule (2).

Des virus auront une action sur la coloration de la peau, certains vont la rendre plus claire d'autres plus foncée. Ici, seule la deuxième catégorie nous intéresse. Les virus de la famille des *Herpesviridae* dont la sous-famille *Alphaherpesvirinae* sont les seuls à provoquer une hyperpigmentation de la peau avec la rougeole et la rubéole.

Les herpes virus ont une structure unique à quatre couches : un noyau à ADN double brin linéaire entouré d'une capsidie icosaédrique composé de capsomère, le tout entouré par une couche protéique amorphe (tégument) et d'enveloppe à bicouche lipidique contenant des glycoprotéines (spicules), ce qui lui confère une fragilité (voir figure 1). Les *Herpesviridae* désignent des virus strictement humains, ubiquitaires et fragiles (3). Une homéostasie entre l'hôte et le virus implique la reconnaissance par l'hôte de l'infection virale et tente de l'éliminer, tandis que le virus évolue pour échapper aux réponses immunitaires de l'hôte. Les HSV et l'hôte humain ont atteint un équilibre (4).

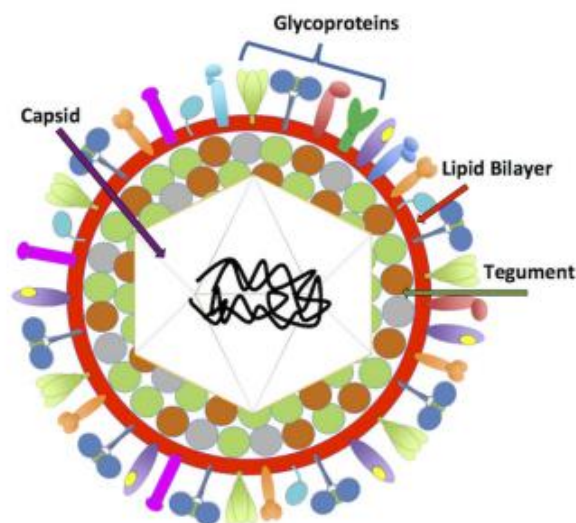


Figure 1: Virus de la famille Herpesviridae (5)

1. Herpès simplex virus 1 (HSV-1)

La majorité des infections à HSV-1 sont contractées pendant l'enfance. Elles durent toute la vie. L'exposition initiale au HSV entraîne une invasion virale dans l'épithélium surtout dans les cellules des kératinocytes par une brèche cutanée ou par les muqueuses. Le virus Herpès simplex se réplique dans les cellules épithéliales en créant une lyse cellulaire puis une inflammation locale. Une production de virions se fera au niveau intra cellulaire (Cycle viral productif).

Une migration antérograde des virions se fera le long des dendrites des nerfs sensitifs avec une localisation intraneuronale dans le ganglion sensitif spinal. Le virus va se répliquer et persister dans un état dormant. Un état de latence va être créé avec une transcription du génome viral sans synthèse protéique (6). Il sera protégé de la réponse immunitaire de l'hôte. Les ganglions sacrés serviront de réservoir pour les futures épidémies et excrétions génitales subclinique. La période d'incubation moyenne après l'exposition est généralement de 4 jours, mais peut varier entre 2 et 12 jours (7).

La réactivation se fera par rupture de l'état de quiescence virale. Le virus va effectuer une migration rétrograde le long des dendrites sensitives pour aller recoloniser les cellules épithéliales localisées sur une zone innervée (cycle viral productif intra-cellulaire). Les virions infectants seront alors excrétés (6).

La transmission du virus se fait principalement par contact des muqueuses buccales, cela provoque de l'herpès orofacial ou plus connue sous le nom de labial, de bouton de fièvre ou de feu sauvage.

Le virus HSV-1 provoque aussi de l'herpès génital (zone génitale ou anale). 3,7 milliards de personnes ayant moins de 50 ans dans le monde (67 % de la population) sont infectées par le HSV-1. La majorité des infections par HSV-1 sont orofaciales/labiales.

L'infection génitale par le HSV-1 concerne, dans une population âgée de 15 ans à 49 ans, entre 122 millions et 192 millions de personnes dans le monde. Les infections orales et génitales par le virus de l'herpès sont asymptomatiques majoritairement.

L'herpès labial est reconnaissable par des lésions vésiculaires ou des plaies ouvertes (ulcères) qui peuvent être douloureuses aussi bien autour qu'à l'intérieur de la bouche.

Les personnes infectées ressentent souvent des démangeaisons ou des sensations de brûlure sur le pourtour de la bouche avant l'apparition des lésions. Suite à la primo-infection, les lésions vésiculaires ou ulcéreuses peuvent périodiquement récidiver (8).

Les récurrences peuvent être déclenchées par des lésions locales des tissus, un stress physique ou émotionnel systémique, de la fièvre, des infections microbiennes, une exposition aux UV, un déséquilibre hormonal ou une immunosuppression par chimiothérapie et irradiation corporelle (7).

L'herpès génital se manifeste par ses lésions vésiculaires, ulcéreuses génitales ou anales. La fréquence des récurrences est variable d'une personne à l'autre. La personne possède une contagiosité maximale en présence de symptômes cependant, l'infection par HSV-1 peut se transmettre même en l'absence de symptômes. L'herpès génital causé par le HSV-1 récidive peu, contrairement à celui causé par HSV-2. Chez les sujets immunodéprimés, comme en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les symptômes de l'herpès à HSV-1 peuvent être aggravés et les récurrences plus fréquentes.

Des complications sévères de l'infection à HSV-1, comme une encéphalite (inflammation du cerveau) ou une kératite (inflammation de l'œil) peuvent survenir. Les symptômes récurrents de l'herpès peuvent être gênants et entraîner une stigmatisation sociale avec des troubles psychologiques, pouvant entraîner un impact sur leur qualité de vie et les relations sexuelles. Il est toujours possible pour les personnes atteintes par HSV-1 de contracter une infection génitale à HSV-2 (8).

2. Herpès simplex virus 2 (HSV-2)

De tous les herpès virus, le virus Herpès simplex de type 1 et le virus Herpès simplex de type 2 sont les plus étroitement liés, avec près de 70 % d'homologie génomique (3).

Le HSV-2 est une maladie sexuellement transmissible, elle est à l'origine de l'herpès génital. On estime que 491 millions de personnes âgées de 15 ans à 49 ans dans le monde (13 % de la population) sont infectées par le HSV-2. Les femmes sont plus infectées par le HSV-2 que les hommes. On estime que 313 millions de femmes et 178 millions d'hommes vivent avec cette infection. L'infection se transmet plus de l'homme à la femme que l'inverse.

Les symptômes de l'herpès génital se manifestent par une ou des lésions vésiculaires ou plaies ouvertes (ulcères), au niveau génital ou anal. En plus des ulcères génitaux, les nouvelles poussées se manifestent par de la fièvre, des douleurs et une adénopathie. Les patients atteints HSV-2 peuvent ressentir des sensations de picotement dans les jambes, les hanches ou les fesses, avant qu'apparaissent les ulcères génitaux. Les récurrences sont possibles mais elles sont moins importantes. Les poussées d'herpès peuvent récidiver pendant plusieurs années.

Le HSV-2 se transmet majoritairement pendant les rapports sexuels par contact des muqueuses génitales, de la peau ou des plaies d'une personne infectée. La contagiosité du HSV-2 est maximale au moment de l'apparition des douleurs.

Les personnes avec un herpès génital doivent s'abstenir de rapports sexuels lorsqu'elles présentent des symptômes de l'infection cependant, il peut y avoir une transmission même en l'absence de symptômes comme pour HSV-1. Les préservatifs bien utilisés peuvent éviter la propagation de l'herpès génital. Cependant, les préservatifs ne réduisent pas totalement le risque infectieux. La personne peut présenter, en dehors des zones recouvertes par le préservatif, des poussées d'herpès génital.

Chez les personnes atteintes du VIH, l'infection à HSV-2 est parmi les plus courantes, elle est observable chez 60 % à 90 % des sujets séropositifs pour le VIH. L'infection à HSV-2 multiplie par trois le risque de contracter une nouvelle infection à VIH en raison d'une peau éraflée ou de lymphocytes au site d'éruption, facilitant l'invasion du VIH lors d'un contact sexuel (8). De plus, l'herpès génital déclenche un processus inflammatoire qui augmente le nombre de cellules cibles pour l'entrée du VIH (lymphocyte CD4) dans la muqueuse génitale. Il faut rassurer les patients que le HSV est gérable et qu'il n'a pas d'impact majeur sur la sexualité. Malgré cela, un sentiment de colère, de honte et de dépression avec une peur du rejet des partenaires sexuels sont fréquents (7).

3. Virus Varicelle-Zona (VZV)

La varicelle est la manifestation de l'infection primaire par le virus varicelle-zona (VZV). Elle est très contagieuse et épidémique, avec des pics saisonniers au début du printemps et au début de l'été (9). À l'âge adulte, 90 à 95 % des personnes présentent des signes sérologiques d'infection par le virus varicelle-zona.

Cette infection survient le plus souvent chez les jeunes enfants et présente une éruption cutanée vésiculeuse disséminée caractéristique qui apparaît après une période d'incubation de 14 à 17 jours. Le virus varicelle-zona est l'un des virus les plus couramment rencontrés par l'homme.

Le virus varicelle-zona est transmis par voie aérienne (gouttelettes) avec répllication initiale dans l'oropharynx mais aussi par contact direct des vésicules cutanées et des muqueuses. L'éruption cutanée commence sur le visage et le tronc puis se propage aux extrémités. Les lésions de la varicelle sont d'abord des vésicules qui deviennent pustuleuses et enfin croûtées avant la guérison (3). Un à deux jours avant que l'éruption cutanée apparaisse, le virus varicelle-zona peut être transmis et ce, jusqu'à la formation des croûtes à l'emplacement des lésions (10). La personne infectée possède des rougeurs surélevées de la peau avec apparition rapide de vésicules molles avec une auréole rouge qui l'entoure. Les vésicules mesurent entre trois et quatre millimètres de diamètre. Elles vont être remplies de liquide de couleur claire avec un aspect trouble du liquide. Les boutons vont entraîner de fortes démangeaisons cutanées. Les vésicules sont variables en nombre : l'éruption peut couvrir tout le corps ou alors ne présenter que quelques petites vésicules (10 à 2 000 vésicules). Les éruptions cutanées vont apparaître sur le ventre, le dos, le thorax ou la nuque, puis peuvent couvrir tout le corps, le visage et le cuir chevelu. Les plantes des pieds et les paumes des mains sont épargnées par l'éruption. Les vésicules vont sécher et former une croûte brunâtre, elles ne sont plus contagieuses à ce stade. La croûte va tomber et laisser une tache rosée qui disparaît sans laisser de séquelles, sauf en cas de grattage pouvant entraîner des cicatrices résiduelles (9).

Au moment de la primo-infection, le virus varicelle-zona peut établir une latence dans les ganglions de la racine dorsale. La forme récurrente du VZV est le zona, correspond à une réactivation du virus latent se manifestant généralement sous forme d'érythème puis de vésicules et en lésions bulleuses (voir figure 2) (3).

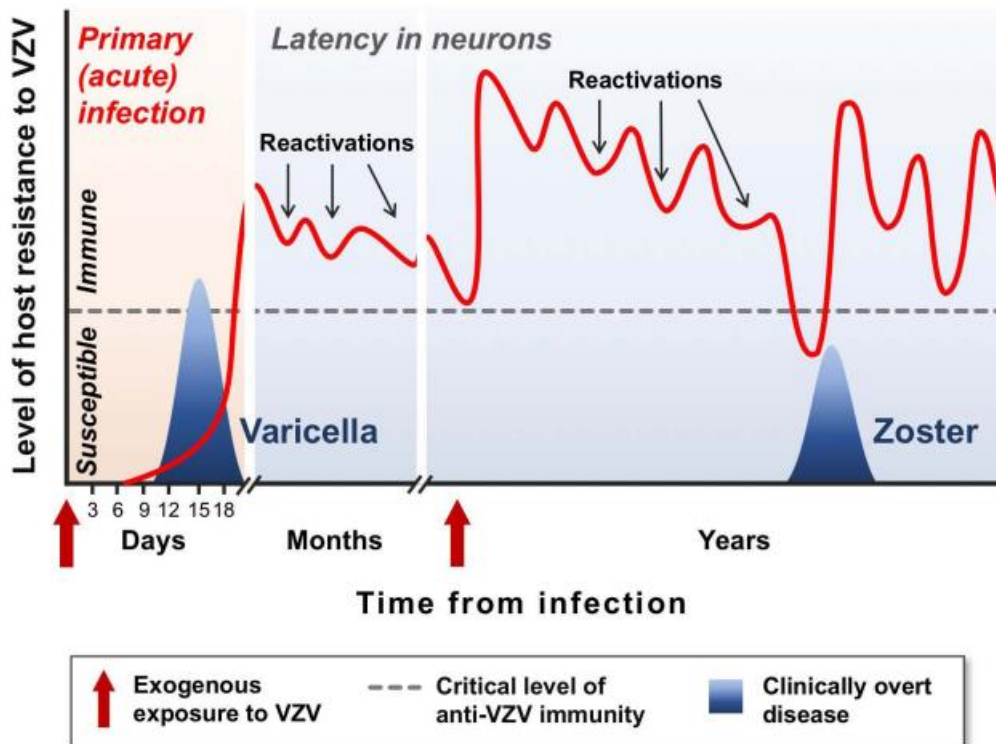


Figure 2 : Réactivation du virus du VZV latent (11).

Cet état de latence du virus est brisé lorsque le patient va être soumis à un stress, une fatigue, un déficit immunitaire. Le virus va ensuite se multiplier au niveau d'un ganglion nerveux puis longe les fibres nerveuses pour créer une éruption douloureuse cutanée ou muqueuse sur la zone innervée par ces fibres. En général elle se localise là où l'éruption de la varicelle était intense (thorax avec zona intercostal, bas de l'abdomen, cou, visage et région dorso-lombaire). L'éruption est localisée d'un seul côté du corps contrairement aux éruptions de la varicelle qui se localisent sur tout le corps. La partie du corps affectée est rose vif puis se couvre de vésicules rassemblées en bouquets presque identiques à celles de la varicelle. Des sensations de brûlures avec douleurs intenses vont apparaître. Les vésicules vont se flétrir et sécher en formant des croûtes, elles vont sécher et tomber. D'éventuelles cicatrices peuvent apparaître (12).

Il ne semble pas que le zona puisse être transmis d'un individu à un autre. Cependant, la propagation du virus à partir des vésicules du zona peut entraîner le développement de la varicelle chez un hôte sensible. 1% des personnes déclarent un zona après 50 ans (3).

4. Rougeole

La rougeole est une maladie très contagieuse causée par un virus à ARN simple brin de la famille des *Paramyxoviridae*, genre *Morbillivirus*. Avant le vaccin contre la rougeole en 1963, les grandes épidémies se produisaient environ tous les 2 à 3 ans et la rougeole causait environ 2,6 millions de décès chaque année.

Le virus se propage par la toux et les éternuements puis par contact direct avec des sécrétions nasales ou pharyngées infectées. Le virus infecte les voies respiratoires puis se propage dans l'organisme. Les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées non vaccinées sont les plus à risques de développer des complications.

Les symptômes sont la rhinorrhée, une toux, des yeux rouges et des taches blanches à l'intérieur des joues (signe de Köplick). Pendant environ 3 jours, l'éruption se propage, atteignant finalement les mains et les pieds. L'éruption dure de 5 à 6 jours, puis s'estompe. En moyenne, l'éruption cutanée survient 14 jours après l'exposition au virus (13). L'éruption cutanée de la rougeole est constituée de petites taches très rouges légèrement surélevées qui laissent des zones de peau normale (14).

5. Rubéole

La rubéole est une maladie causée par un virus à ARN simple brin de la famille des *Matonaviridae*, du genre *Rubivirus*. La rubéole est une infection virale contagieuse qui atteint le plus souvent les enfants et les jeunes adultes.

Le virus de la rubéole se transmet par des gouttelettes expulsées par les personnes infectées lorsqu'elles éternuent ou toussent. Lorsque le virus de la rubéole est inhalé, il se multiplie dans les ganglions du cou et dans les voies respiratoires puis se répand dans le corps par la circulation sanguine (15).

Chez l'enfant, la maladie est majoritairement bénigne, se distingue par une éruption cutanée, une fièvre légère (<39 °C), des nausées et une conjonctivite modérée. Le signe clinique caractéristique de la rubéole est l'augmentation du volume des ganglions lymphatiques dans la nuque et derrière les oreilles. L'éruption cutanée, qui survient dans 50% à 80% des cas, commence sur la face et le cou avant de s'étendre au reste du corps, cela peut durer 1 à 3 jours. Ce sont des taches roses, plus claires que celles de la rougeole et plus atypiques, qui peuvent se rassembler et colorer l'ensemble de la peau (16).

Cependant la rougeole et la rubéole provoquent moins d'hyperpigmentation récidivante que les infections liées à la famille des *Herpesviridae* c'est la raison pour laquelle elles seront moins étudiées dans ce sujet.

B. Hyperpigmentation de la peau

Les virus présentés ci-dessus provoquent des éruptions cutanées qui peuvent se transformer en cicatrice avec une pigmentation anormale. Ce processus est lié à une inflammation au niveau des tissus provoquée par les virus. Pour comprendre ce mécanisme, il faut étudier initialement les différentes structures de la peau.

1. Structures et fonctions de la peau

La peau ou tégument est l'organe le plus étendu de l'organisme. Elle assure une fonction de protection, une fonction métabolique, une fonction sensorielle, une fonction d'échange mais aussi de thermorégulation. La peau est structurée en 3 couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (voir figure 3).

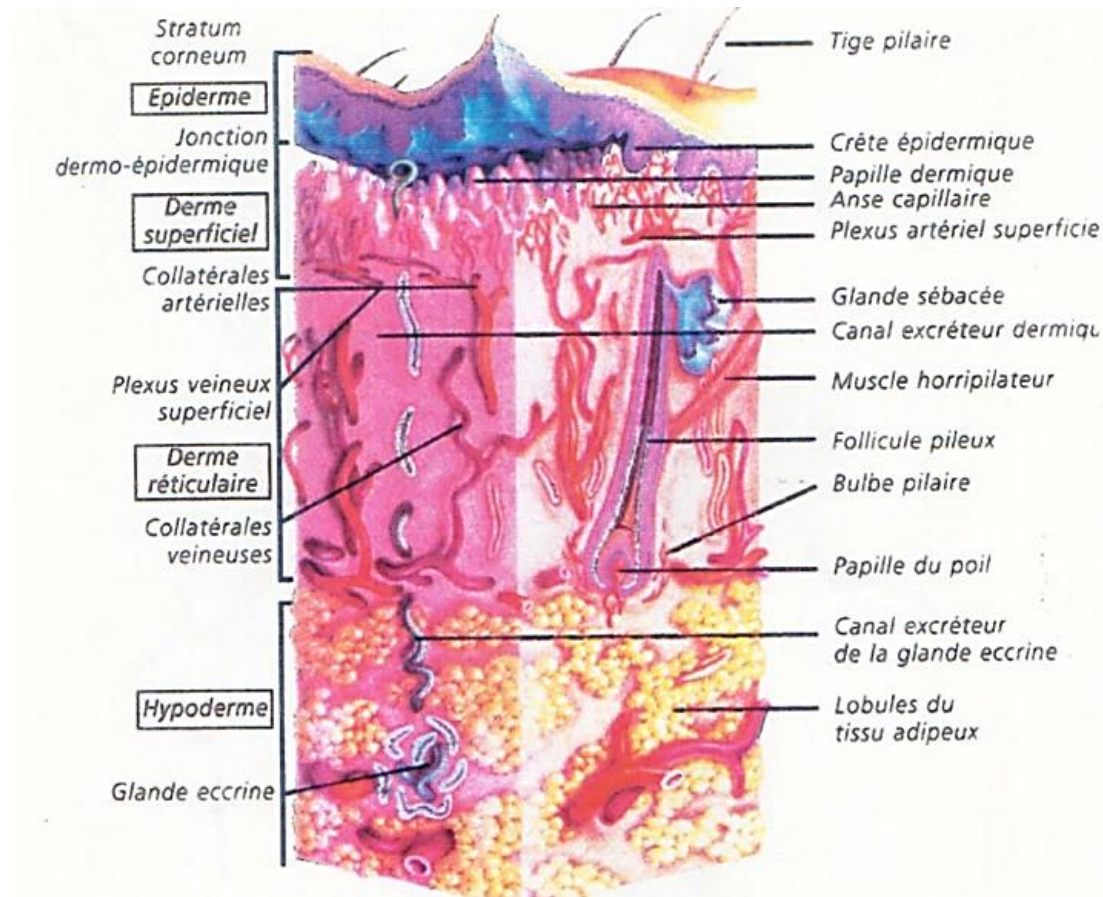


Figure 3: Structures de la peau (17).

a. Épiderme

L'épiderme représente un tissu de revêtement avec en couche externe une couche hydrolipidique. Il jouera un rôle de protection contre les agressions extérieures.

L'épiderme est structuré en 4 couches : couche basale, couche épineuse, couche granuleuse et couche cornée (voir figure 4).

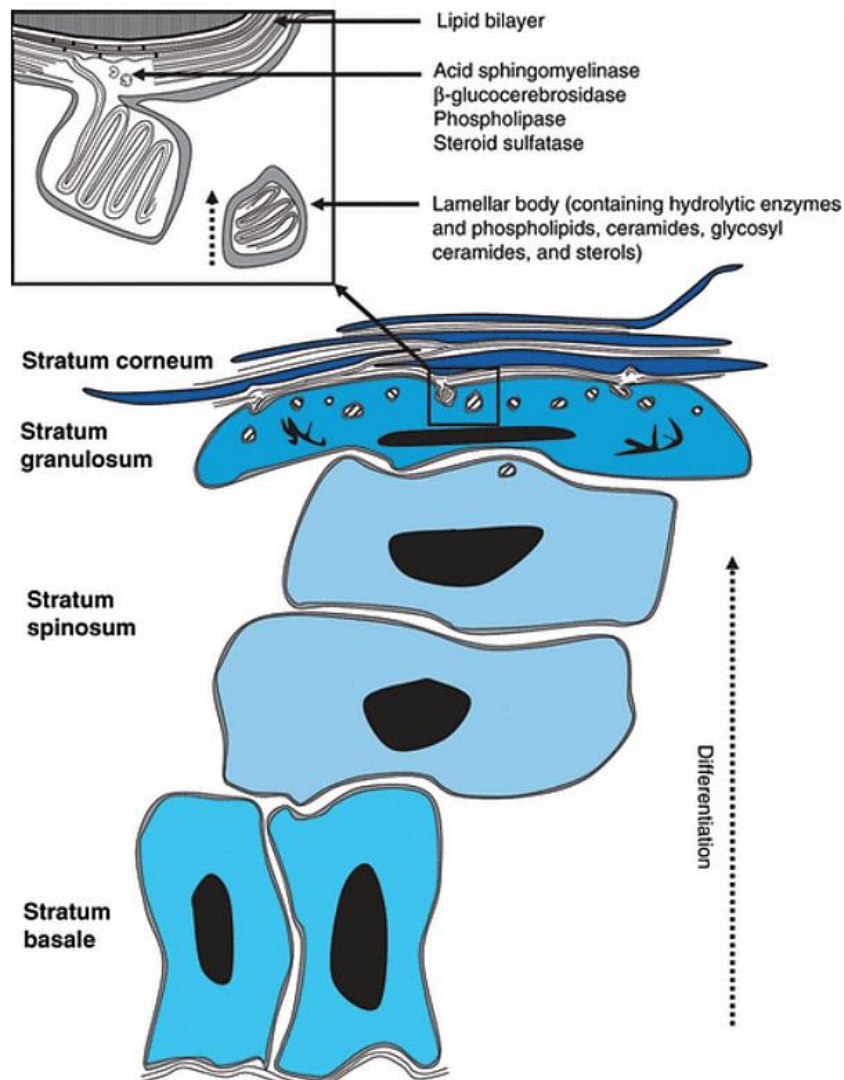


Figure 4: Structures de l'épiderme (18).

Les cellules de la couche basale vont proliférer (couche inférieure) pour remonter les différentes couches en se différenciant (couche épineuse et couche granuleuse), pour finalement desquamer en arrivant dans la couche cornée. L'épiderme va contenir 4 types de cellules : les kératinocytes qui assurent la différenciation, les mélanocytes qui assurent la pigmentation de la peau, les cellules de Langerhans qui jouent un rôle dans l'immunité et les cellules de Merkel qui vont jouer un rôle dans la sensibilité.

Dans l'épiderme, les kératinocytes représentent 80% de la population cellulaire. Les kératinocytes naissent de la couche basale puis remontent à la surface en se différenciant jusqu'à la couche cornée. Les kératinocytes se différencient en fabriquant de la kératine (processus de kératinisation). Lors de la différenciation, tous les organites subcellulaires et les noyaux disparaissent.

La kératine est une protéine fibreuse insoluble dans l'eau qui procure aux kératinocytes une fonction de protection. La couche supérieure de l'épiderme est composée de kératinocytes différenciés en phase terminale (cellules mortes aplaties).

Les mélanocytes, eux, sont des cellules dendritiques issues de la couche basale. Elles sont capables de synthétiser la mélanine (qui donne la pigmentation de la peau) sous forme de mélanosomes.

La mélanine possède un rôle de protection de l'ADN de nos cellules en absorbant les rayons ultra-violet (UV) provenant du soleil.

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques au milieu des kératinocytes, dans la couche épineuse. Elles vont jouer un rôle de cellules présentatrices d'antigènes et de phagocytose. Elles ont une grande implication dans le système immunitaire.

Les cellules de Merkel sont situées dans la couche basale de l'épithélium. Elles jouent un rôle sensitif avec des récepteurs du toucher localisé en majorité au niveau des lèvres, du nez et des régions génitales.

L'épiderme est séparé du derme par une membrane ondulée : la jonction dermo-épidermique (JDE) (17–19).

b. Derme

Le derme est composé de tissus conjonctifs fibreux. Il est relativement acellulaire. Il va jouer un rôle dans la nutrition de la peau et de réservoir d'eau pour la peau. Il assure une force et une élasticité.

Le derme possède un rôle dans le soutien tissulaire structural de la peau tout en possédant des propriétés biomécaniques cutanées comme la résistance, la fermeté et l'élasticité. Le derme joue un grand rôle dans la cicatrisation. Il est le lieu des réseaux nerveux et vasculaire mais aussi des annexes sudorales et pilo-sébacées. Il est composé principalement de matrice extra-cellulaire (collagène, protéoglycannes et acide hyaluronique) mais aussi de fibroblastes, de cellules de l'immunité et de l'inflammation.

Le derme est composé de 2 parties, le derme papillaire (superficiel) et le derme réticulaire (profond).

La première est constituée de tissus conjonctifs lâches avec des fibres élastiques et des fibres de réticuline.

La deuxième est constituée d'un tissu conjonctif dense avec des fibres de collagène et d'élastine. Cette même couche va contenir les glandes sébacées, les follicules pileux et les glandes sudoripares.

Ils vont servir au développement des réseaux vasculaires et nerveux de la peau (17, 20).

c. Hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Elle est constituée de tissu conjonctif adipeux. Son épaisseur est variable selon les zones du corps et selon le sexe de la personne.

L'hypoderme est composé de lobules adipeux (adipocytes) et de septa interlobulaires (tissu conjonctif, nerf et vaisseaux).

Les adipocytes sont dans des lobules regroupés en amas, le tout séparé par du tissu conjonctif.

Le tissu adipeux permet à l'hypoderme d'amortir les chocs, une bonne isolation thermique de la peau et d'acquérir une souplesse. Il va servir de réserve nutritionnelle et d'énergie au corps humain (17).

2. Mélanogénèse

La pigmentation de la peau est liée à 3 facteurs, le bêta-carotène présent dans la graisse sous-cutanée, la mélanine, puis la vascularisation avec la composition du sang (oxygénation hémoglobine, pigments biliaires) (17).

a. Synthèse des mélanosomes

Les mélanocytes jouent un rôle central dans la production de la mélanine. Les mélanocytes sont des cellules dendritiques et sont issus des mélanoblastes (voir figure 5).

Les mélanoblastes sont des cellules non pigmentées provenant des cellules embryonnaires de la crête neurale. Lors de la fermeture du tube neural, ils vont migrer vers différentes zones du corps puis se développer en mélanocytes ainsi qu'en d'autres cellules (système nerveux périphérique, choroïde de l'œil, os et cartilage).

Les mélanocytes se localisent en majorité dans la couche basale de l'épiderme cutané et des follicules pileux (21). Les mélanosomes sont des organites présents dans le cytoplasme des mélanocytes.

Les mélanosomes sont issus de protéines de structure membranaire synthétisées dans le réticulum endoplasmique et d'enzymes provenant du système de Golgi. La fusion des protéines et des enzymes va activer les pré-mélanosomes en mélanosomes.

La conséquence sera la synthèse de mélanine. La mélanogénèse permet la synthèse, le transfert, et la distribution de la mélanine dans l'épiderme. La mélanine est synthétisée par les mélanocytes dans l'épiderme (17).

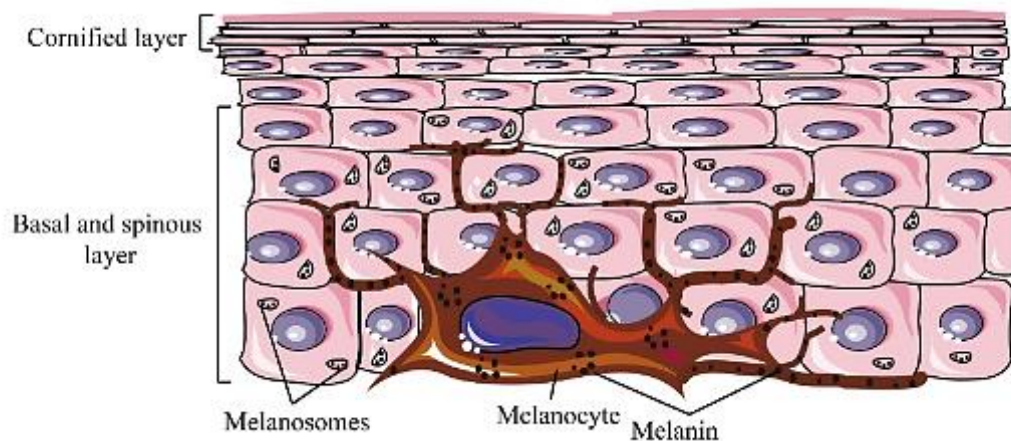


Figure 5: Association entre les mélanocytes et les kératinocytes (21).

b. Mélanisation des mélanosomes

La mélanisation désigne le processus de production de la mélanine. La mélanine est dans l'hyperpigmentation la principale responsable de la coloration.

Les mélanines sont des polymères de radicaux phénol. La mélanine au sens large est composée de 2 groupes, les phéomélanines et les eumélanines. La proportion des 2 groupes sera différente d'un individu à l'autre (voir figure 6).

Les phéomélanines sont composées d'azote et de soufre, elles sont retrouvées principalement chez les sujets roux et sont de couleur jaune-orangée.

Les eumélanines sont composées de quinones (absorbance totale de la lumière) retrouvées principalement chez les sujets à peaux foncées et sont de couleur brune-noire (22).

La peau contenant de la phéomélanine produit plus d'espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent accélérer la carcinogénèse, par rapport à la peau qui produit de l'eumélanine, la peau sera ainsi plus sujet aux brûlures (21).

La mélanine est retrouvée sous forme de grains à l'intérieur des mélanosomes.

La tyrosine (acide aminé phénolique L-tyrosine) est le substrat initial de la mélanogénèse. La tyrosine est une glycoprotéine (30 acides aminés) située dans la membrane du mélanosome (23). Elle va traverser la membrane plasmique pour pénétrer dans le mélanosome.

Les mélanosomes contiennent des enzymes dont le rôle est de réguler la production de pigments comme la tyrosinase (TYR). Elle fait partie d'une série de réactions chimiques enzymatiques appelées voie de Raper-Mason. La tyrosine, grâce à cette enzyme, est hydroxylée en 3,4-dopa puis en dopaquinone après oxydation.

L'incorporation de composées sulfhydriles (soufre, cystéine ou glutathion) donnera la synthèse de la phéomélanine. Les protéines liées à la tyrosinase (TYRP-1 et TYRP-2) donneront la synthèse de l'eumélanine.

La hausse de l'expression des gènes TYRP-1 et TYRP-2 est liée à l'activation du facteur de transcription associé à la microphthalmie (MITF) ; la conséquence est de favoriser la mélanogénèse dans les mélanocytes (24). Elle joue un rôle important dans la synthèse de la mélanine et dans la biogénèse des mélanosomes. MITF est au centre de la régulation des facteurs de transcription et des voies de signalisation en contrôlant la prolifération et la différenciation des mélanoblastes et des mélanocytes. Elle est aussi un facteur de transcription pour le gène Rab27A (protéine du transport des mélanosomes). Elle jouera donc aussi un rôle dans la synthèse de la mélanine et son transport (23).

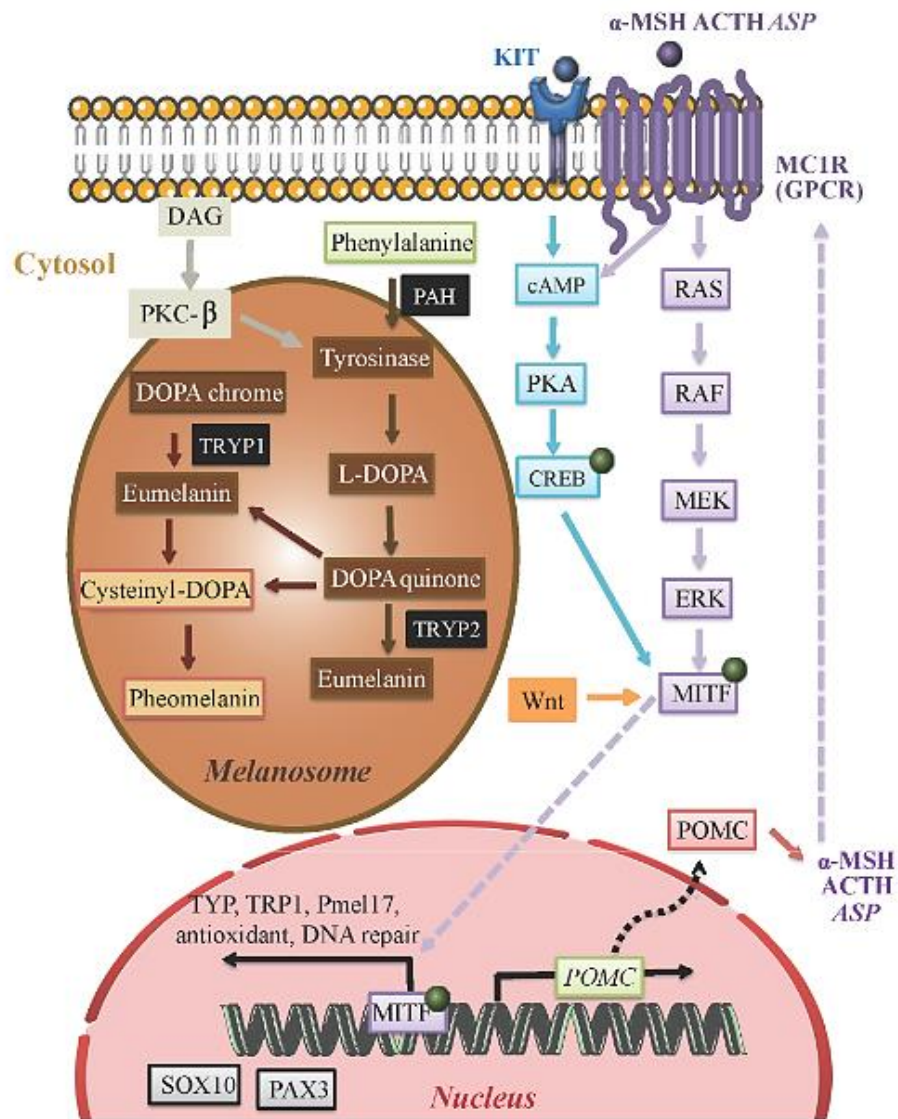


Figure 6: Synthèse de l'eumélanine et la phéomélanine (21).

c. Transfert des mélanosomes

Les mélanosomes matures migrent alors d'une région périnucléaire vers les dendrites mélanocytaires. Les mélanocytes dans l'épiderme sont en association avec environ 30 kératinocytes via les dendrites, transférant ainsi les mélanosomes matures dans le cytoplasme des kératinocytes. Les mélanosomes vont être rassemblés en complexes dans les phagolysosomes (petite taille) ou vont être isolés (grande taille) (24).

d. Dégradation des mélanosomes

La pigmentation de la peau provient d'un équilibre entre le taux de mélanosomes transférés vers les kératinocytes et la vitesse de dégradation des mélanosomes. Pour se protéger de l'accumulation toxique dans les mélanosomes, ils sont dégradés et digérés par les lysosomes (autophagie) avec un processus ne ciblant que les mélanosomes (22).

Les mélanosomes contenus dans les phagolysosomes seront dégradés par des enzymes lysosomiales (phosphatases acides). La mélanine va alors être libérée et se répandre dans le cytoplasme (sujet de peau blanche). Pour les mélanosomes de grande taille, la digestion par les enzymes est lente, ils seront très peu dégradés et arriveront au niveau de la couche cornée presque intacts (sujet de peau noire). La mélanine va être éliminée à la surface de l'épiderme au cours de la desquamation des kératinocytes (voir figure 7) (17).

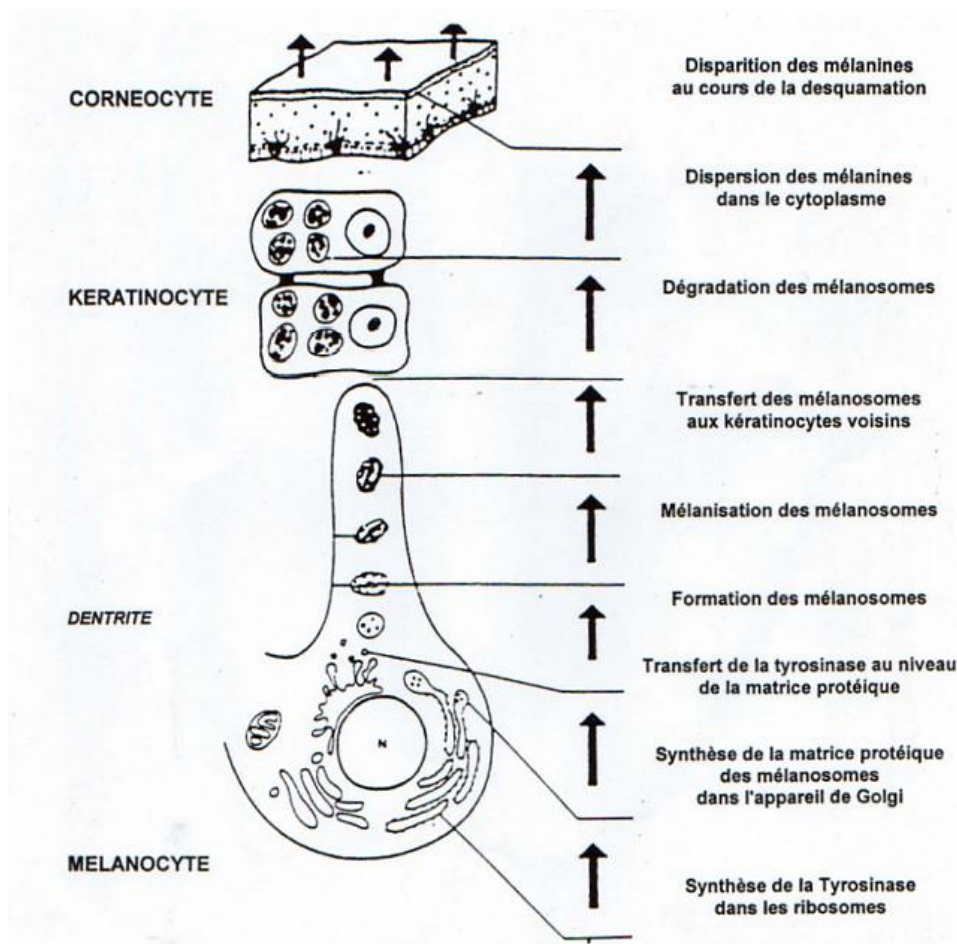


Figure 7: Différentes étapes de la mélanogénèse (17).

3. Processus d'Inflammation

L'épithélium de la peau constitue une barrière de protection contre les infections. La lésion de cette barrière ou l'infection par des agents pathogènes activent une réponse inflammatoire via des signaux de danger (cytokine pro-inflammatoire) qui vont activer dans les tissus les mastocytes et les macrophages. Ils vont sécréter des molécules (histamine, TNF alpha...) qui activent les cellules endothéliales et augmentent la perméabilité vasculaire. Cette vasodilatation permettra de recruter des cellules immunitaires circulantes du sang vers les tissus, processus de diapédèse. Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes migrent vers le site inflammatoire à l'aide de chimiokines (25).

Une réponse inflammatoire épidermique cutanée se traduit par la libération de l'acide arachidonique en prostaglandines (E2) et leucotriènes (LTC4 et LTD4) puis la libération des thromboxane 2. D'autres médiateurs interviennent dans l'inflammation comme les cytokines (INF-c, IL-1, IL-6, TGD- α , TNF- α), les chimiokines (IL-8, RANTES, GRO, MCAF), les hormones (ATCH, MSH, ET-1), les neuropeptides (NT-4, NGF, substance P, BDNF, CGRP, somatostatine) et les promoteurs de croissance (EGF, SCF, protéine agouti, HGF, bFGF) (26).

a. Reconnaissance du virus et cascade inflammatoire

La reconnaissance du virus se fait par des récepteurs membranaires Toll-lik (TLR), récepteurs de reconnaissance de motifs, PRRs, spécifique de la reconnaissance de l'ARN viral. Ils vont amplifier la réponse inflammatoire, réguler la migration et le processus d'autodestruction (apoptose) grâce à la production d'interféron de type I (IFN), de cytokines et de chimiokines.

Les virus à la surface des cellules vont activer des chimiokines et de cytokines via les TLR2 et 4 (récepteurs de la membrane plasmique).

Les acides nucléiques viraux eux sont inducteurs des IFN de type I identifiés via l'interaction, avec les TLR3,7,8 et 9 (récepteurs endosomaux). Ils vont interférer avec la production de virus en inhibant la synthèse de protéines virales, la pénétration, le bourgeonnement et la libération d'acides nucléiques viraux (voir figure 8).

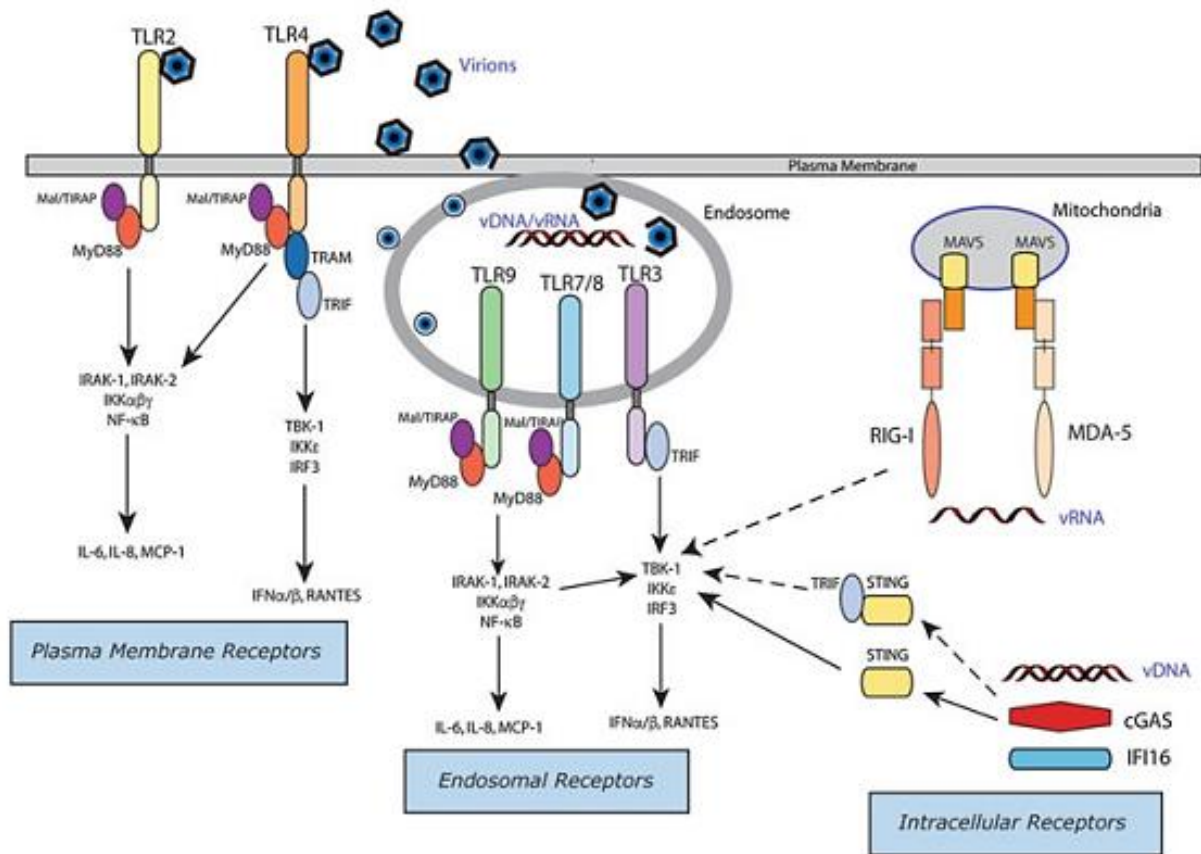


Figure 8: Reconnaissance du virus de l'herpès par l'immunité innée (4).

La production de cytokines et de chimiokines en aval des PRR entraîne le recrutement de cellules immunitaires et le développement d'une immunité adaptative spécifique au virus avec la résolution de la réponse inflammatoire.

La réponse inflammatoire est régulée par la production excessive de cytokines inflammatoires au cours d'une infection virale qui peut endommager les tissus de l'hôte. Les cytokines pro-inflammatoires sont le TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IFN- α , β , γ et IL-15. Les cytokines régulatrices de l'inflammation sont IL-10 et TGF- β .

Les IFN sont des protéines antivirales essentielles qui pilotent l'expression des gènes stimulés par l'IFN et qui vont contrôler les infections virales (4,25,27).

b. Élimination virale

L'ingestion du virion se fera par phagocytose. Elle va être facilitée par l'opsonisation des cibles par les anticorps et le complément. Après l'élimination du virus, la réponse inflammatoire va s'autolimiter pour diminuer les dommages tissulaires.

Cette régulation sera effectuée par les molécules pro-inflammatoires via un rétrocontrôle négatif. Les polynucléaires neutrophiles vont rentrer en apoptose puis être phagocytés par des macrophages (efférocytose).

Les macrophages sécrètent IL-10 et TFG- β permettant le déclenchement des mécanismes de réparation tissulaire (4,25). L'augmentation aiguë du TNF, de l'IL-1 et de l'IL-6 après la rupture de la barrière semble être cruciale pour la réparation de la barrière cutanée (18).

4. Hyperpigmentation post-inflammatoire

L'hyperpigmentation post-inflammatoire peut être définie comme une hypermélanose réactive localisée au niveau d'une réaction inflammatoire préexistante. Elle peut être circonscrite ou diffuse selon l'étendue de l'inflammation (26).

L'HPI est le résultat d'une surproduction de mélanine ou d'une dispersion irrégulière du pigment après une inflammation cutanée (28).

Les hypothèses principalement évoquées reposent sur la production de cytokines inflammatoires principalement par les kératinocytes (29).

L'inflammation va se traduire par une destruction ou une lésion de la couche cellulaire basale. L'inflammation aura comme conséquence d'augmenter la synthèse de la mélanine et d'augmenter son transfert aux kératinocytes environnants grâce à l'agrandissement des mélanocytes lors d'une HPI confinée à l'épiderme. Dans ce cas, la pigmentation ne sera pas la conséquence d'une atteinte primitive mélanocytaire. Il n'y aura cependant aucune modification du nombre de mélanocytes (26,30).

L'augmentation de la taille des mélanocytes peut être en lien avec une augmentation de tyrosinase et de protéine b-locus immuno-réactive produites après une mise en culture de 2 jours avec des métabolites de l'acide arachidonique (31).

La libération de cytokines, chimiokines, prostaglandines (PGE2 et PGD2), leucotriènes (LTC4 et LTD4), le thromboxane-2 et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) vont sur-stimuler les mélanocytes et donc la production de mélanine (voir figure 9).

Les prostaglandines E2 (PGE2), produites par les kératinocytes et les fibroblastes, stimulent la formation de cellules dendritiques puis activent la tyrosinase dans les mélanocytes via la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la phospholipase C. PGE2 va augmenter la maturation des mélanosomes et le nombre de dendrites mélanocytaires (22,24).

Cependant, il a été montré que l'effet de LTC4 est supérieur à celui de PGE2 (31). Le leucotriène LTC4 peut augmenter l'activité de la tyrosinase et donc augmenter de 36% le nombre de mélanocytes (26).

La régulation de ces métabolites est liée à une quantité de tyrosinase immuno-réactive plus élevée qui a pour conséquence l'augmentation de la synthèse de mélanine et le transfert de mélanosomes aux kératinocytes (32).

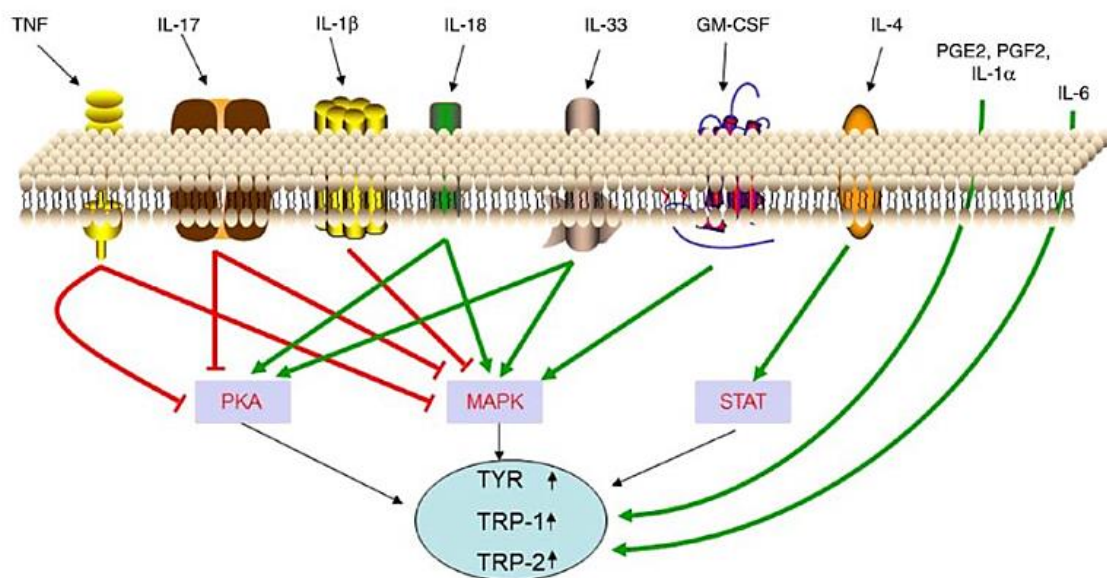


Figure 9: Cytokines qui inhibent ou stimulent la mélanogénèse (24).

Dans le derme supérieur, induit par l'inflammation aux kératinocytes basaux, les macrophages s'accumulent, entraînant la phagocytose des kératinocytes et des mélanocytes basaux. La mélanine contenue dans les kératinocytes et les mélanocytes basaux va être libérée en grande quantité. Le pigment libre est phagocyté par les macrophages (mélanophages) dans le derme supérieur (28).

L'HPI provient aussi d'une importante infiltration lymphocytaire périvasculaire dermique et du rôle des marqueurs comme les clusters de différenciation : glycoprotéine transmembranaire [CD]-68, tyrosine-protein kinase Kit (c-Kit) et matrix-métalloprotéase-2 (MMP-2). Ils sont majoritairement exprimés ce qui suggère l'infiltration des macrophages et des mélanocytes.

Une infiltration lymphocytaire périvasculaire plus intense est observée dans le cas d'une HPI dermique. Les HIP sont donc classées en deux catégories, les HPI épidermique et dermique (voir figure 10 et 11). La catégorie des pigments dermiques a montré une diminution des niveaux de pigmentation épidermique (32,33).

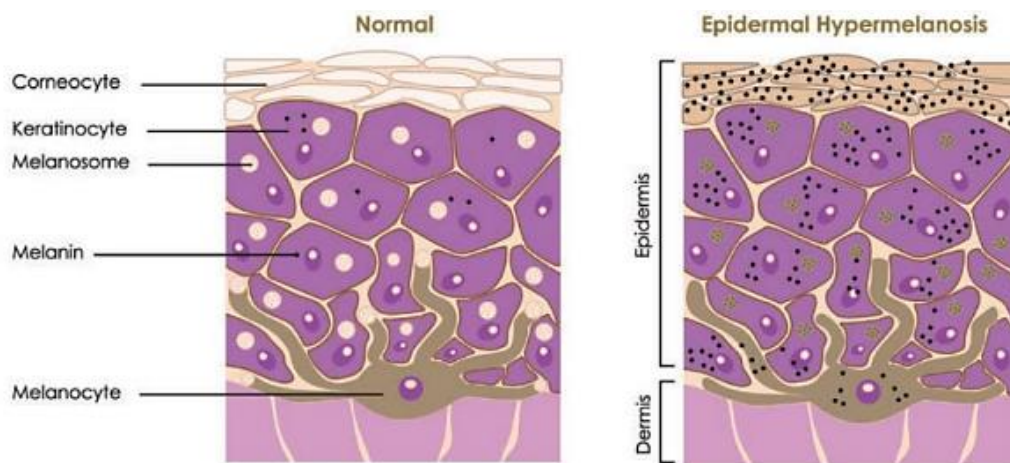


Figure 10: Hypermélanose épidermique (34).

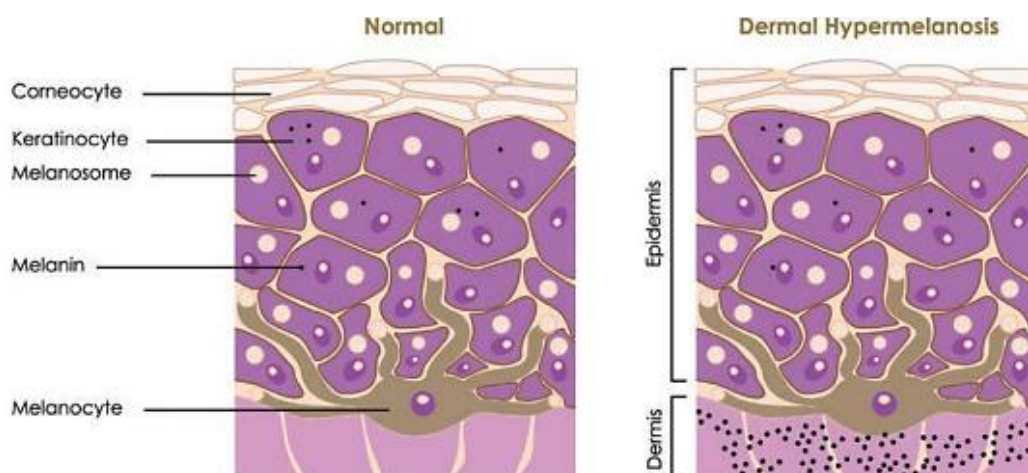


Figure 11: Hypermélanose dermique (34).

En conclusion, lorsque la mélanine est confinée à l'intérieur de l'épiderme, l'HPI apparaît comme des plaques ou des macules brunes irrégulières et asymptomatiques, mais lorsque la mélanine est localisée dans le derme, l'HPI apparaît sous une forme de décoloration gris-bleu (26).

C. Classification de Fitzpatrick

Le phototypage de la peau est un schéma de classification basé sur la réaction de la peau face à une exposition solaire et donc sa sensibilité aux UV. Dans le traitement de l'hyperpigmentation, le type de peau reste essentiel pour appliquer une thérapeutique efficace.

La méthode de classification selon Fitzpatrick est la mieux acceptée par le monde scientifique. Elle est basée sur la capacité d'une personne à avoir des coups de soleil ou à bronzer. Les phototypes I à III (peau claire) sont basés sur son étude sur les écrans solaires en plein air en Australie en 1942. Ensuite, des questions ont été posées aux patients après une première exposition solaire non protégée pendant environ 45 à 60 minutes à midi en début d'été, une autre catégorie en découla, le phototype IV. Plus tard les phototypes V (peau brune) et VI (peau noire) ont été ajoutés sur la base de la couleur de peau plutôt que sur leur réactivité au soleil.

Pour déterminer le type de peau, un questionnaire conçu par Fitzpatrick lui-même est à adresser au patient (voir tableau 1).

Tableau 1: Questionnaire de Fitzpatrick pour le phototypage de la peau (35).

Score	0	1	2	3	4
Genetic predisposition					
What is the color of your eyes?	Light blue, gray, or green	Blue, gray, or green	Blue	Dark brown	Brownish black
What is the natural color of your hair?	Sandy red	Blonde	Chestnut/dark blonde	Dark brown	Black
What is the color of your skin in the nonexposed areas?	Reddish	Very pale	Pale with beige tint	Light brown	Dark brown
Do you have freckles in the nonexposed areas?	Many	Several	Few	Incidental	None
Reaction to sun exposure					
What happens when you stay in the sun too long?	Painful redness, blistering, peeling	Blistering followed by peeling	Burns sometimes followed by peeling	Rare burns	Never had burns
To what degree do you turn brown?	Hardly or not at all	Light color tan	Reasonable tan	Tan very easily	Turn dark brown quickly
Do you turn brown within several hours after sun exposure?	Never	Seldom	Sometimes	Often	Always
How does your face react to the sun?	Very sensitive	Sensitive	Normal	Very resistant	Never had a problem
Tanning habits					
When did you last expose the body to sun (or artificial sunlamp/tanning cream)?	More than 3 months ago	2-3 months ago	1-2 months ago	Less than month ago	Less than 2 weeks ago
Did you expose the area to be treated to the sun?	Never	Hardly ever	Sometimes	Often	Always

Scores and corresponding skin phototypes: 0-7: I, 8-16: II, 17-25: III, 26-30: IV, >30: V or VI.

Six types de peau sont catégorisés selon Fitzpatrick et répertoriés par luminosité décroissante :

- Type I : Brûle toujours, ne bronze jamais (peau pâle, rousseur)
- Type II : Brûle habituellement, bronze difficilement (couleur claire)
- Type III : Brûle parfois légèrement, bronze moyennement (miel doré)
- Type IV : Brûle rarement, bronze facilement (brun modéré)
- Type V : Brûle très rarement, Peau Brune (brun foncé)
- Type VI : Ne brûle jamais, Peau noire (brun foncé profondément pigmenté/ noire)

L'hyperpigmentation est plus courante chez des types de Fitzpatrick III à VI en raison de la réactivité accrue des mélanocytes sur la peau. Les troubles pigmentaires sont en majorité rapportés par des personnes d'ascendance asiatique, africaine et sud-américaine.

Dans le cadre d'une HPI, l'hyperpigmentation est plus visible et dure plus longtemps chez les personnes à phénotypes foncés. La classification de Fitzpatrick est donc une bonne alternative pour contourner le calcul de la dose érythémateuse minimale (DEM) avant de commencer un traitement par photothérapie (32,35,36).

II. Thérapeutiques de l'hyperpigmentation

A. Prévention de l'hyperpigmentation

Après avoir étudié le mécanisme de l'HPI, il est indispensable de parler de la prévention possible pour éviter l'apparition de cette hyperpigmentation de la peau qui peut nécessiter un traitement. Il est toujours plus simple et moins coûteux de prévenir que de guérir une pathologie.

1. Traitements des pathologies virales

Lors d'une infection virale, pour éviter que les lésions cutanées évoluent en une hyperpigmentation, il est favorable de traiter l'infection dès le début. La prise en charge précoce de cette infection permet d'éviter l'inflammation et donc de limiter l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Il est donc important de parler des thérapeutiques possibles pour les différents virus.

a. *Herpes simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)*

Dans le cas d'une infection par Herpès simplex, l'instauration d'un traitement antiviral, en préventif ou en curatif, dépendra du stade de l'infection, s'il s'agit d'une primo infection ou une infection récurrente et de sa localisation. Les objectifs de prise en charge seront ainsi différents.

Dans le cas de la primo-infection, qu'elle soit orofaciale ou génitale, les objectifs sont de faire diminuer la douleur, réduire le délai de guérison et de contagiosité. Dans le cas de la récurrence génitale, la finalité est de diminuer la durée des poussées de 24 à 48 heures mais aussi de diminuer la contagiosité.

Des traitements préventifs peuvent être utilisés. Ils vont permettre de diminuer le nombre de récurrences mais aussi la fréquence des épisodes viraux asymptomatiques. Les traitements antiviraux utilisés seront tous des inhibiteurs de l'ADN-polymérase virale. Ils seront virostatiques, c'est-à-dire qu'ils ne vont agir que sur des virus en phase de réplication active.

Dans le cas d'une primo-infection herpétique orofaciale, le traitement sera un antiviral par voie générale, souvent de l'aciclovir (200 milligrammes, 5 fois par jour pendant 10 jours) avec un traitement antiseptique pour les lésions cutanées et des antalgiques pour la douleur.

Dans le cas d'une récurrence (plus de 6 poussées par an) d'un herpès orofacial, le traitement sera du valaciclovir (1 dose de 2 grammes, puis 6 à 12 heures plus tard, 1 dose de 2 grammes) (ou abstention thérapeutique ou photoprotection si herpès induit par le soleil) avec un traitement antiseptique pour les lésions cutanées (37). Le valaciclovir est l'ester L-valine de l'aciclovir, il sera rapidement converti en aciclovir par l'enzyme appelée l'hydrolase valaciclovir. Il aura donc une biodisponibilité 3 à 4 fois supérieure à l'aciclovir. Le valaciclovir conduit à des taux plasmatiques d'aciclovir comparables à ceux obtenus avec l'administration intraveineuse d'aciclovir (38).

Dans le cas d'une primo-infection herpétique génitale, le traitement sera un antiviral par voie générale comme de l'aciclovir (200 milligrammes, 5 fois par jour pendant 10 jours) ou du valaciclovir (500 milligrammes, 2 fois par jour pendant 10 jours) ou du famciclovir (250 milligrammes, 3 fois par jour pendant 5 jours) par voie orale (formes sévères : aciclovir en intraveineuse pendant 5 à 10 jours) avec un traitement antiseptique pour les lésions cutanées et un antalgique pour la douleur.

Dans le cas d'une récurrence d'un herpès génital, le traitement est indiqué seulement en cas de gêne ou de risque de contagion. Il sera donné un traitement antiviral par voie générale comme de l'aciclovir (200 milligrammes, 5 fois par jour) ou du valaciclovir (1 gramme par jour en 1 ou 2 prises) ou du famciclovir (125 milligrammes 2 fois par jour) par voie orale pendant 5 jours avec un traitement antiseptique pour les lésions cutanées (voir figure 12) (37,39).

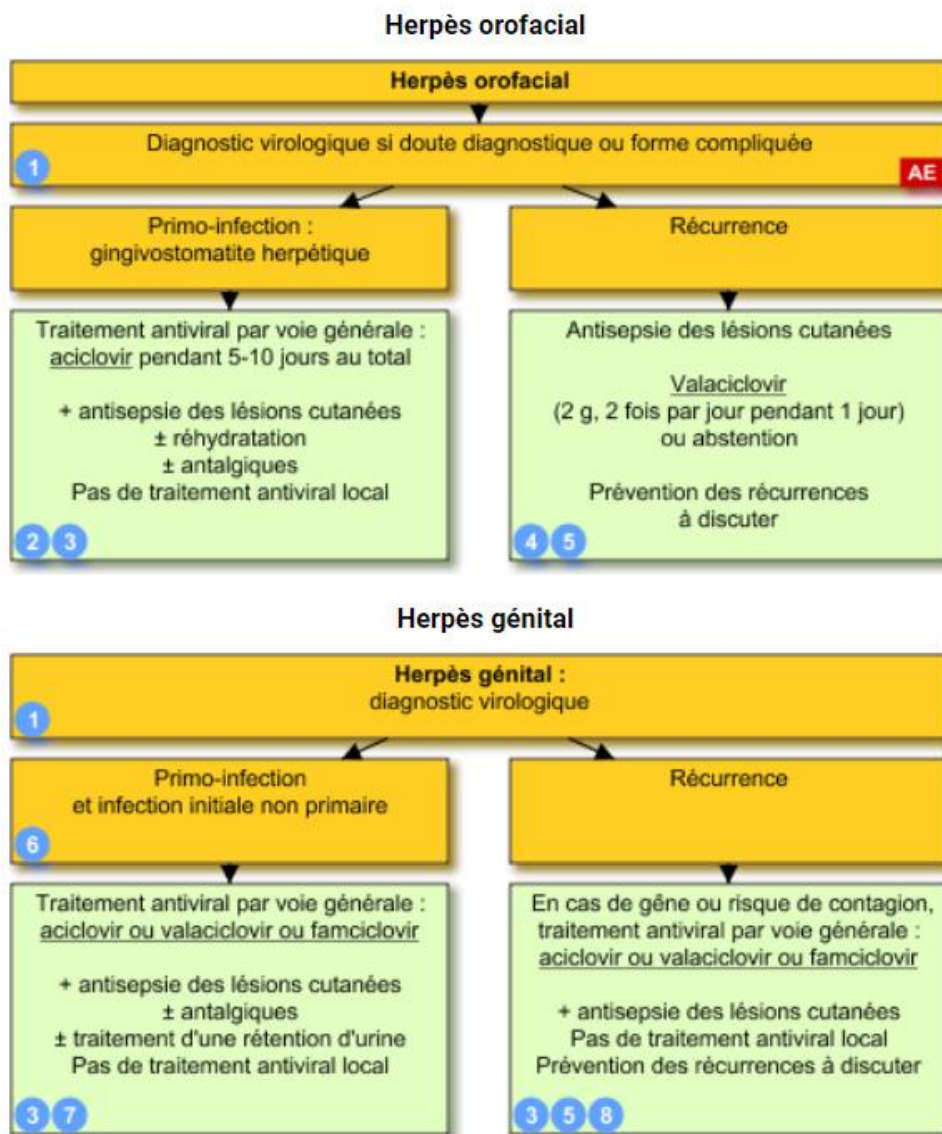


Figure 12: Recommandation de prise en charge de l'herpès (37).

Le Foscarnet® (foscavir 6 grammes/ 250 millilitres solution pour perfusion), un antiviral à large spectre, inhibe les virus du groupe. Il a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'herpès depuis 2019 en traitement d'attaque en cas de résistance ou d'insensibilité à l'aciclovir chez certains patients.

Les traitements antiviraux locaux ne font plus partie des recommandations car ils n'ont pas démontré leur efficacité dans l'herpès cutanéomuqueux sauf dans le cas de l'herpès oculaire (37).

Des nouvelles recherches sont en cours pour améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients présentant une résistance aux médicaments actuels et leur toxicité à long terme.

L'utilisation de systèmes d'endonucléases tels que CRISPR/Cas9, bien qu'encore en recherche, ciblerait les génomes du virus de l'herpès dans les cellules infectées, il permettrait de modifier l'ADN viral latent dans les neurones sensoriels et donc de guérir le patient d'une infection latente (40).

Un mélange d'extraits de plantes, Gene-Eden-VIR/Novirin (extrait de quercétine, de thé vert, de cannelle, de réglisse et de sélénium), est étudié dans le cadre d'un traitement suppressif ou préventif dans le traitement de l'herpès. Les études montrent qu'il réduit le nombre et la durée des poussées d'herpès génital, sans effets indésirables, avec une efficacité supérieure aux médicaments à base d'aciclovir, de famciclovir ou de valaciclovir. Il diminuerait les récurrences de poussées d'herpès en jouant sur la fatigue des patients, car chez un patient atteint d'herpès, le virus latent peut se réveiller avec une baisse du système immunitaire qui peut être liée à la fatigue (41).

Une autre alternative thérapeutique est en cours de recherche, la thérapie au laser à faible intensité (DMC Photon Laser II, longueur d'onde de 660 nm) (voir figure 13). Elle est utilisée en cas de traitement de la poussée herpétique. La thérapie au laser peut être utilisée en association avec de la thérapie conventionnelle. Elle présente des effets anti-inflammatoires et analgésiques, cela permet une bonne réparation tissulaire et une prolifération des fibroblastes. Elle permet aussi d'augmenter l'intervalle entre les infections. Le point positif est qu'il ne contribue pas à la résistance virale contrairement à un traitement par aciclovir (42,43).

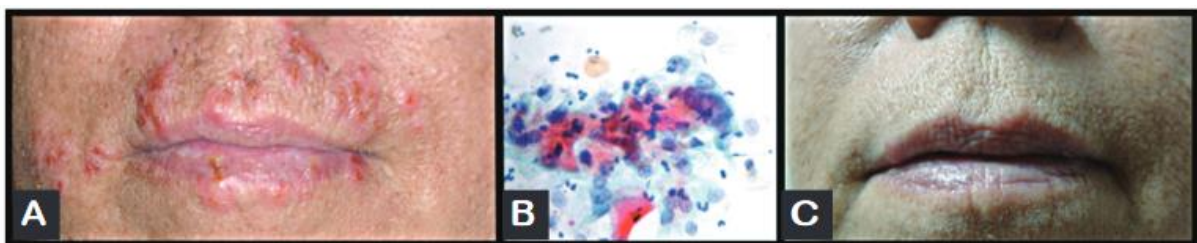


Figure 13: Patient avec de l'herpès avant et après traitement au DMC Photon Laser II (43).

b. Varicelle (VZV)

Les patients atteints de la varicelle doivent recevoir un traitement symptomatique. L'objectif de la prise en charge est de soulager les patients et de prévenir les surinfections cutanées qui peuvent évoluer en hyperpigmentation après cicatrisation.

Chez un sujet immunocompétent, atteint d'une varicelle non compliquée, le traitement comprend du paracétamol pour l'antalgie (15 milligrammes /kilogrammes maximum 4 fois par jour en respectant un intervalle minimal de 4 heures entre les prises), de la chlorhexidine aqueuse pour nettoyer les vésicules, une antihistaminique H1 (2 milligrammes/ kilogrammes /jour) par voie orale pour soulager les démangeaisons.

Dans le cas d'une varicelle grave ou compliquée (très extensive, hémorragique, atteinte viscérale ou purpura fulminans) le traitement sera de l'aciclovir (une dose 20 milligrammes / kilogramme toutes les 8 heures chez le nouveau-né et 10 milligrammes/kilogramme toutes les 8 heures chez l'adulte, traitement sur 8-10 jours) par voie intraveineuse pendant 8 à 10 jours avec le même traitement symptomatique que vu précédemment.

Il en sera de même pour les patients à risque de complications, c'est-à-dire, nouveau-né de 0 à 28 jours, sujet immunodéprimé, nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère débute une varicelle entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement et la femme enceinte 8 à 10 jours avant l'accouchement (voir figure 14).

Il faut conseiller au patient de ne pas gratter les vésicules pour éviter les surinfections et de se couper les ongles courts. Les patients doivent faire attention à éviter la macération avec le bain ou la douche (44).

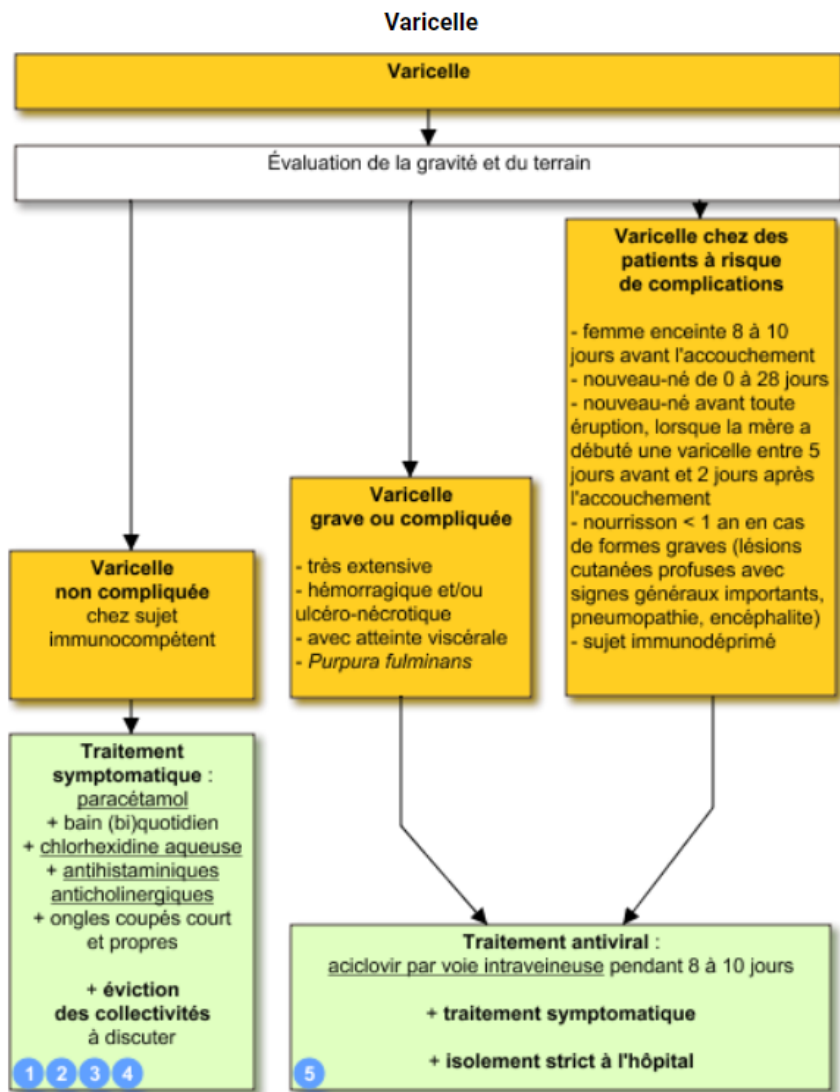


Figure 14: Recommandation de prise en charge de la varicelle (44).

c. Zona (VZV)

Chez les patients atteints par un zona, l'objectif sera de soulager le patient de sa douleur, de réduire la durée des symptômes et la contagiosité et de prévenir la survenue des douleurs post-zostériennes.

Tous les patients doivent recevoir un traitement antalgique pour les douleurs (souvent les antalgiques de palier II sont suffisants) en phase aiguë. La douleur étant d'origine neuropathique, il est possible d'utiliser des psychotropes à visée antalgique dans les douleurs post-zostériennes comme l'amitriptyline, la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline.

Il est recommandé de traiter des infections bactériennes concomitantes par un antibiotique actif sur les staphylocoques ou/et les streptocoques en cas de surinfection.

Pour les patients de plus de 50 ans, il est recommandé dans les 72 heures au plus tard après la survenue de l'éruption d'administrer un traitement antiviral (famciclovir 500 milligrammes 3 fois par jour ou valaciclovir 1 gramme 3 fois par jour) par voie orale pour prévenir les douleurs post-zostériennes. Le traitement sera administré pendant 7 jours.

Chez les patients immunodéprimés, le traitement sera de l'aciclovir (10 milligrammes/kilogramme toutes les 8 heures) par voie intra-veineuse pendant 7 à 10 jours à débiter dans les 72 premières heures de l'éruption (voir figure 15) (45,46).

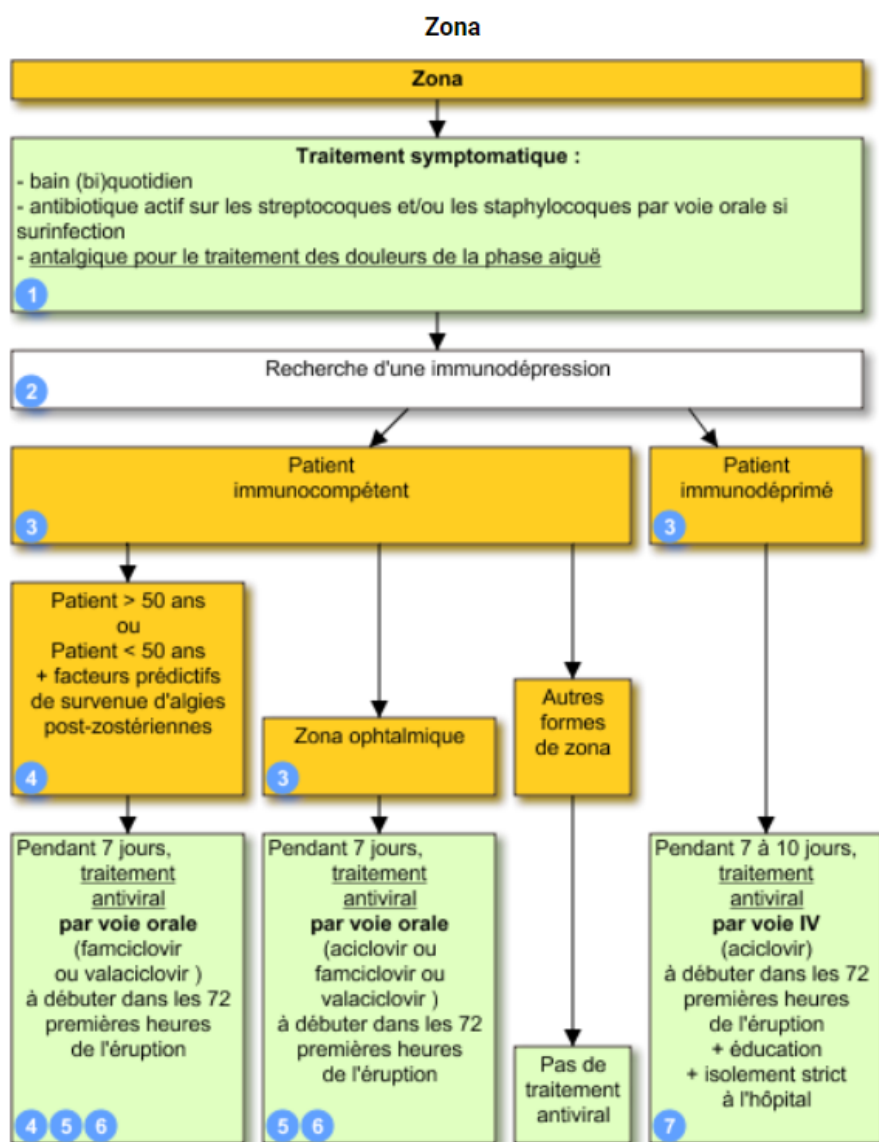


Figure 15: Recommandation de prise en charge du Zona (46).

d. Rougeole et rubéole

Dans le cas de la rougeole et de la rubéole, le seul traitement est uniquement symptomatique pour la fièvre (élévation de la température au-delà de 38°C). Chez l'enfant, il est préférable d'utiliser du paracétamol (15 mg/kg à répéter toutes les 4-6 heures et maximum 4 fois par jour). Il est conseillé de ne pas trop couvrir l'enfant, de lui proposer régulièrement de l'eau pour éviter la déshydratation (47,48).

2. Vaccination

La vaccination reste le meilleur moyen de prévention contre les infections virales. Il est donc essentiel de l'évoquer. Sans une infection virale, il n'y aura pas de mécanisme inflammatoire et donc pas d'hyperpigmentation.

a. Herpès simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)

Les objectifs des vaccins contre le HSV seraient de réduire la gravité des symptômes, d'accélérer la cicatrisation des lésions et de réduire l'excrétion de virus.

Des vaccins contre HSV-1 et HSV-2 sont en cours de développement. Les vaccins étudiés sont inactivés, peptidiques et déficients en réplication. Ils montrent chez les modèles murins une protection clinique mais pas chez les sujets humains, ils ne permettent donc pas de protéger contre une attaque virale.

Le vaccin principalement étudié est basé sur la structure antigénique des glycoprotéines virales de surface, cependant, il pourrait ne pas cibler diverses protéines codées par le virus jouant un rôle dans la pathogénèse.

Le vaccin VICal® n'a pas atteint le critère d'évaluation approprié dans la diminution des lésions induites par le HSV-2. Certains vaccins encore en étude restent prometteurs et représentent donc un espoir pour les patients ; ils doivent pour cela dépasser les essais chez l'homme (40,49,50).

b. Varicelle (VZV)

Le vaccin contre la varicelle ou le zona représente un exemple de vaccin préventif efficace contre le virus varicelle-zona. Les vaccins Varilrix® et Varivax® sont des vaccins vivants atténués.

L'objectif est de prévenir les risques de complications. Il n'est pour le moment pas recommandé de généraliser la vaccination des enfants à partir de 12 mois au risque de déplacer l'âge de la varicelle de l'enfance vers l'âge adulte. Il peut être utilisé en prophylaxie post-exposition lors d'une exposition au virus dans les 72 heures (44).

c. Zona (VZV)

Le vaccin contre le virus varicelle-zona Zostavax® est un vaccin vivant atténué. Il est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies postzostériennes chez les patients de 50 ans et plus. Il est recommandé et pris en charge en France chez les sujets âgés de 65 à 74 ans (45,46).

d. Rougeole et rubéole

Le vaccin contre la rougeole et la rubéole est un vaccin reconnu et approuvé depuis des années. Ce vaccin est obligatoire en France. Il fait partie, avec les oreillons, d'un vaccin trivalent. Celui-ci est composé de 3 vaccins vivants atténués. Une première dose est administrée à 12 mois et la seconde entre 16 et 18 mois (51).

3. Protection solaire

La lumière du soleil va émettre des rayonnements ultraviolets UV (longueurs d'onde environ de 180 à 380 nm), régulant la mélanogénèse. Les UVB (280-320 nm) possèdent des effets principalement limités à l'épiderme. Les UVA (320-380 nm) pénètrent plus profondément et affectent les structures cellulaires et extracellulaires dermiques (voir figure 16).

La mélanine dans la peau humaine va jouer un rôle de photoprotection pour protéger la peau des UVB, UVA et de la lumière visible bleue. Elle va agir comme un bouclier pour inhiber l'action directe des UV sur l'ADN des cellules épidermiques (52).

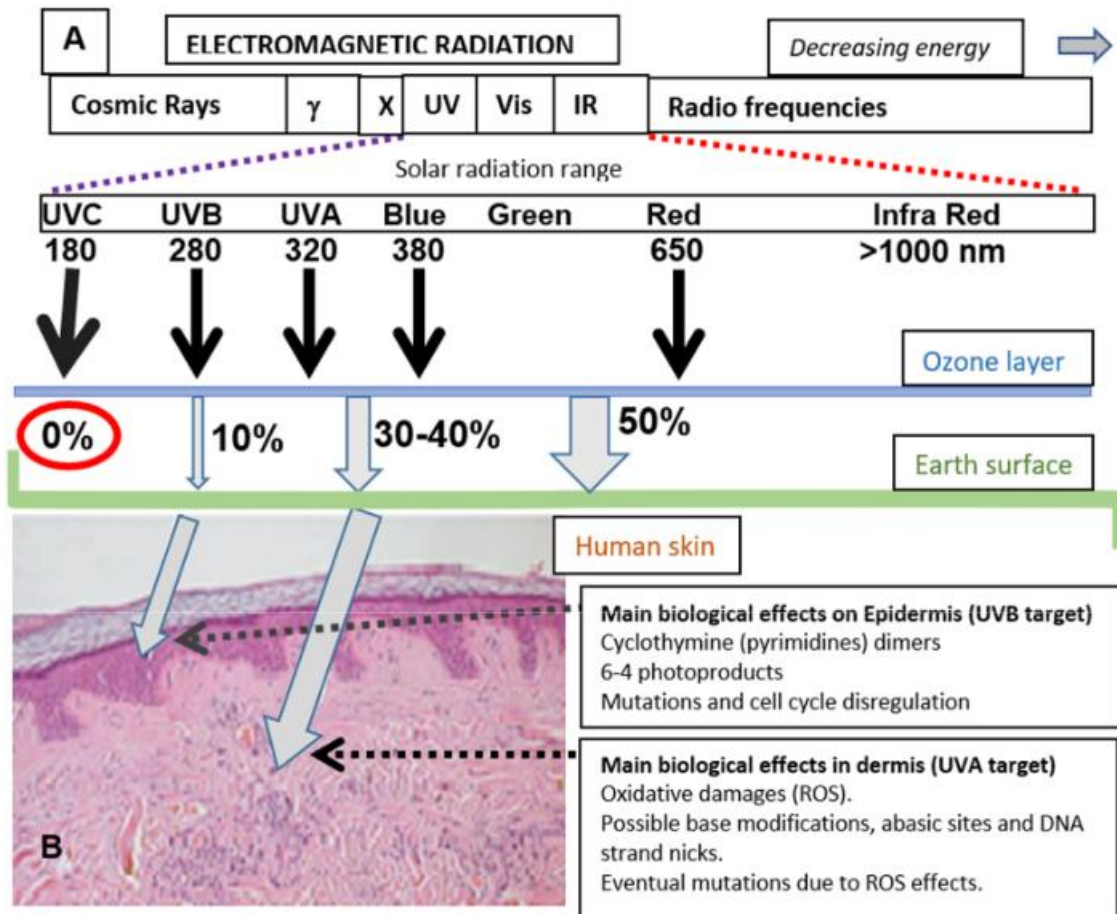


Figure 16: Rayonnement solaire atteignant l'épiderme (52).

Les rayonnements UVA et UVB pénètrent ainsi jusqu'à la couche basale de l'épiderme où ils vont agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Ils vont donc agir directement sur les mélanocytes pour stimuler la mélanogénèse. Une exposition des kératinocytes aux UVB entraîne la production d'intermédiaires qui vont réguler la croissance, la différenciation et la mélanogénèse des mélanocytes épidermiques.

Les UVB créent de nombreuses lésions au niveau de l'ADN entraînant la formation de dimères de pyrimidine, ces lésions de l'ADN sont capables de stimuler la mélanogénèse. Des dimères de thymine, normalement excisés par des enzymes de réparation, vont être ajoutés et entraîner une augmentation de la synthèse de mélanine.

La stimulation des mélanocytes peut être médiée par la production d'espèces réactives de l'oxygène via les rayonnements UV. Les UV vont donc entraîner une augmentation du nombre de mélanocytes, une augmentation du nombre de mélanosomes et d'activation de la tyrosinase, une hypertrophie des mélanocytes, une augmentation des dendrites et une augmentation du transfert des mélanosomes aux kératinocytes.

En finalité, il y aura une stimulation de la croissance des mélanocytes et donc une augmentation de leur pigmentation (17,53).

L'HPI est exacerbée par l'exposition aux rayons ultraviolets (UV). Une prévention de l'exposition aux UV est essentielle pour prévenir l'aggravation de l'HPI. L'utilisation d'écran solaire avec un indice de protection 30 ou 60 chez les personnes afro-américaines et hispaniques entraîne un éclaircissement des anomalies pigmentaires préexistantes. Cependant, il a été démontré que seul environ 67,5% des patients avec une HPI utilisent un écran solaire. Il est donc important de rappeler l'utilisation de vêtements de protection solaire (des chapeaux à bords larges, des t-shirts anti-UV ou encore des pantalons) et d'écran de protection solaire avec un facteur de protection élevé (*Sunburn Protection Factor* ou SPF 50 +), tout particulièrement chez les personnes à phototypes foncés.

Le SPF mesure directement la protection contre l'érythème cutané induit par les UV (coups de soleil) dans des conditions standardisées. Selon la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis, les produits doivent être étiquetés avec des valeurs SPF indiquant la durée de protection contre les rayons UVB.

Les personnes à la peau plus foncée possèdent une plus grande pigmentation avec les UVA par rapport aux personnes à la peau plus claire. Comme les rayons UVA pénètrent en profondeur, la conséquence est l'induction de la pigmentation et éventuellement l'altération du phénotype des mélanocytes. Des crèmes solaires ont donc été développées pour protéger contre les UVA. Le degré de protection aux UVA est basé sur un système d'évaluation utilisé en Asie (Japon et Corée), Protection grade of UVA (PA) allant de PA+ à PA++++. Néanmoins, ce système de notation n'est pas utilisé dans tous les pays du monde.

Les personnes avec une peau foncée possèdent plus de mélanine que les personnes à peau claire. Ils auront donc une meilleure protection solaire. Cependant chez les personnes à peau foncée avec une hyperpigmentation, les conséquences à une exposition aux rayons UV augmentent le nombre de taches résiduelles liées au grand nombre de mélanocytes qui seront altérés.

Cependant l'utilisation d'une crème solaire avec un indice de protection élevé chez les personnes à la peau plus foncée peut empêcher l'absorption de la vitamine D et donc entraîner des problèmes de minéralisation osseuse. Il est donc recommandé une dose quotidienne de 1000 unité internationale (UI) de vitamine D chez les patients à risque (32,52–55).

B. Traitements dermocosmétiques

Les traitements dermocosmétiques sont une synergie entre la cosmétique et la dermatologie. Ici, les traitements employés sont utilisés à titre thérapeutique et esthétique avec une action principalement dépigmentante. Ils vont agir par différents mécanismes : bloquer la synthèse de mélanine par mécanisme d'inhibition enzymatique, inhiber la synthèse et la maturation des mélanosomes ou mécanisme cytotoxique, inhiber le transfert des mélanosomes ou activation de leur dégradation au sein du kératinocyte mais aussi modifier la cohésion entre les mélanocytes et les kératinocytes avec leur élimination par exfoliation (voir figure 17).

La finalité est d'éliminer la mélanine de la couche supérieure de l'épiderme, ce mécanisme est souvent retrouvé dans les produits dermocosmétiques d'action acide. Les produits dépigmentants connaissent des dérives comme une utilisation purement esthétique par des populations d'Afrique Noire. Le but est d'éclaircir sa couleur de peau naturelle pour répondre aux critères esthétiques occidentaux, cela représente un problème de santé publique. Les traitements dépigmentants sont longs à suivre. L'éclaircissement sera visible seulement plusieurs semaines à quelques mois après le début du traitement. Les traitements peuvent ne pas être définitifs (17,56).

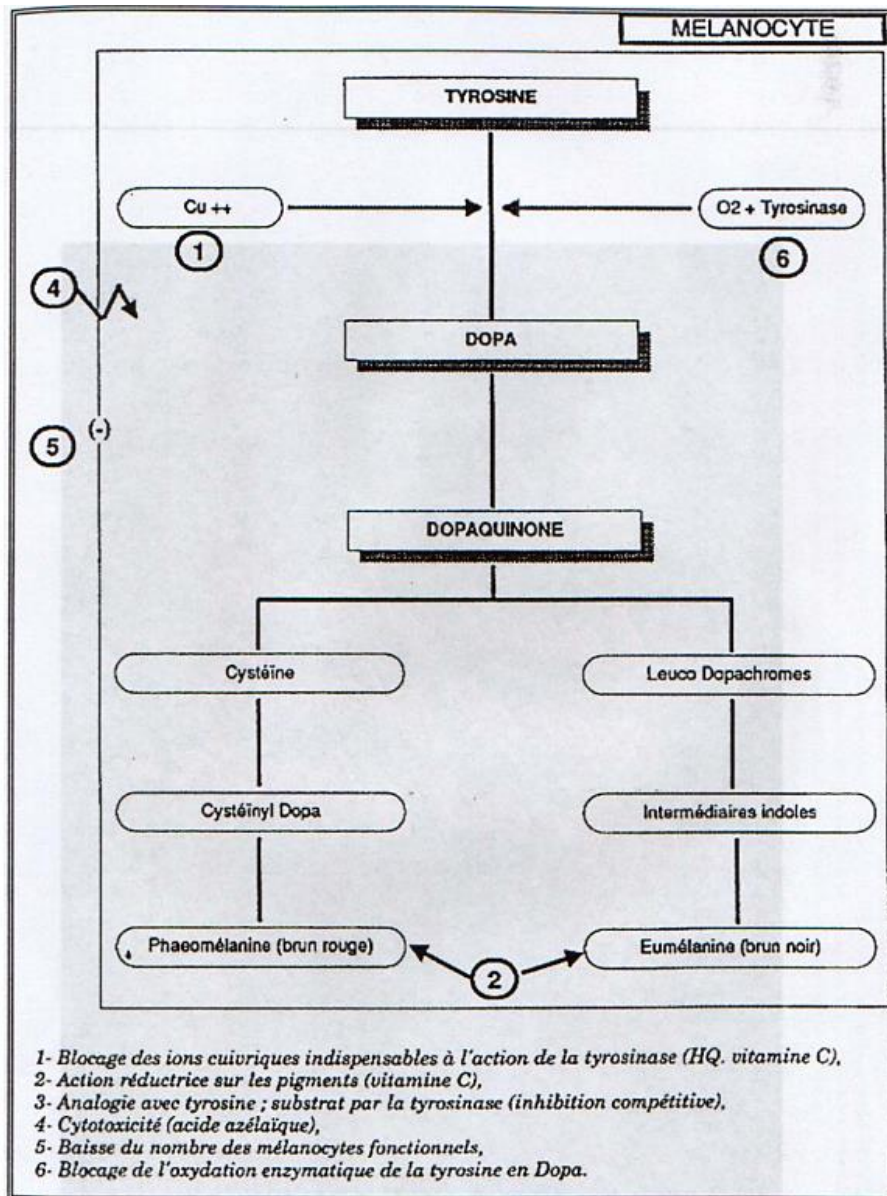


Figure 17: Mécanisme des produits dépigmentants sur la mélanogénèse (17).

1. Hydroquinone

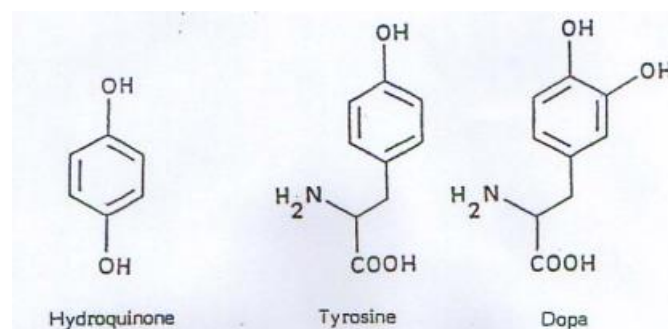


Figure 18: Molécule d'hydroquinone (17).

L'hydroquinone ou 1,4-dihydroxybenzène est utilisée dans les hypermélanoses acquises (voir figure 18). Connue depuis les années 50, l'hydroquinone est le produit de référence dans l'hyperpigmentation de la peau. Elle représente le composé le plus prescrit par les dermatologues.

Par ses nombreuses utilisations dérivées et effets indésirables, elle est interdite dans les produits cosmétiques de l'Union européenne depuis le 1^{er} juillet 2000. Elle est cependant encore autorisée aux États-Unis. Elle est susceptible de provoquer un cancer et d'induire des anomalies génétiques.

L'hydroquinone est un analogue structural de la tyrosine et de la dihydroxyphénylalanine (DOPA), un précurseur de la mélanine. Son mécanisme d'action est de rentrer en compétition avec la tyrosine et donc d'inhiber la conversion de la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-Dopa) en mélanine par la tyrosinase. Elle va inhiber la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'acide ribonucléique (ARN) des mélanocytes. Elle va également diminuer la formation des mélanosomes par modification de leur structure et la synthèse de mélanine. Elle va induire la dégradation des mélanosomes dans les mélanocytes. En finalité, elle diminue le contenu de l'épiderme en mélanine.

L'hydroquinone est disponible sur prescription médicale en majorité sous forme de préparations magistrales dans le trio de Kligman : Hydroquinone 5%, Acide rétinoïque 0,1% et dexaméthasone 0,1%. La combinaison de ces trois produits permet une inhibition de la synthèse de la mélanine, sans destruction des mélanocytes. L'excipient est soit un composé hydrophile, soit un composé à part égale d'éthanol et de propylène glycol.

L'hydroquinone possède une bonne action sur le mélasma mais montre une très faible efficacité dans le cas des hyperpigmentations post-inflammatoires. Les concentrations d'hydroquinone disponibles sont : 2%, 5% et 10%. Les effets secondaires augmentent avec la concentration.

Le traitement nécessite 2 applications par jour pendant 3 à 6 mois en fonction des patients. L'action dépigmentante va disparaître en moyenne six semaines après le traitement, il faut donc un traitement d'entretien à raison d'une application par semaine ou 3 fois par semaine.

L'hydroquinone est un produit très irritant (réactions allergiques et eczéma de contact) et photosensibilisant. L'hyperpigmentation post inflammatoire peut survenir après l'application si l'éviction solaire n'est pas respectée. L'hydroquinone peut aussi être responsable d'ochronose exogène, une pigmentation bleu-noir de la peau et des muqueuses.

Elle surviendrait essentiellement chez les patients de phénotype foncé ayant reçu un traitement prolongé supérieur à 1 an associé à une exposition solaire intense (34,56–64).

2. Acide rétinoïque

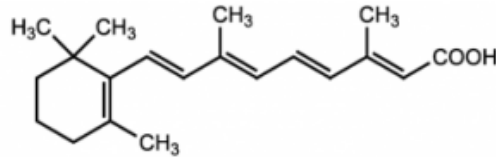


Figure 19: Molécule d'acide rétinoïque (34).

L'acide rétinoïque ou trétinoïne est un dérivé de la vitamine A (voir figure 19).

Le mécanisme d'action de la molécule est de se fixer sur l'ADN, entraînant alors une augmentation de la prolifération et la différenciation des kératinocytes, une augmentation des fibroblastes mais aussi une diminution de l'activité mélanocytaire. De plus, elle inhibe la mélanogénèse en interrompant la transcription de la tyrosinase, interférant avec le transfert des mélanosomes aux kératinocytes.

Elle est généralement utilisée dans le trio de Kligman. Elle peut être cependant utilisée en monothérapie, mais son utilisation seule n'est pas recommandée, avec un risque d'hyperpigmentation paradoxale, à la suite d'une irritation de la peau qui mène à une inflammation.

Dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire, les rétinoïdes topiques sont souvent évités pour ne pas entretenir l'inflammation. Il est préférable de l'utiliser avec un corticostéroïde topique de faible puissance qui permet de limiter l'irritation et donc d'améliorer la pénétration épidermique de la crème.

La concentration de l'acide rétinoïque sera de 0,05% à 0,1% en association avec d'autres composés. Il est nécessaire de réaliser en général 24 semaines de traitement pour observer une amélioration clinique.

Les principaux effets indésirables sont des érythèmes et des desquamations de la peau (34,56,63–67).

3. Dermocorticoïde

Dans le trio de Kligman, le troisième composé est un dermocorticoïde. Un ajout de corticoïde topique de faible puissance permet de limiter l'irritation et d'améliorer la pénétration épidermique tout en empêchant l'oxydation de l'hydroquinone. Il va inhiber la synthèse de la mélanine en diminuant le métabolisme cellulaire. Il agit en diminuant le nombre de mélanocytes fonctionnels et en bloquant le transfert des mélanosomes.

Il peut aussi être utilisé en monothérapie. Le dosage doit être de 0,005 à 0,1%. Le traitement doit être le plus court possible, à raison d'1 application par jour avec un arrêt progressif. Le dermocorticoïde possède une très bonne action anti-inflammatoire. Il peut être utilisé seul dans le traitement de l'hyperpigmentation.

Il permet aussi de réduire l'intensité de l'hyperpigmentation post-inflammatoire en post-dermabrasion par laser CO₂.

Cependant les dermocorticoïdes sont contre-indiqués en cas de dermatoses virales comme l'herpès et la varicelle en cas de poussée, même si elles comportent une composante inflammatoire, au risque de diminuer localement l'immunité et d'augmenter la propagation du virus. Ils pourront donc être utilisés seulement en dehors des poussées.

Les dermocorticoïdes possèdent des effets indésirables comme la couperose, des ecchymoses, un retard de cicatrisation... Ils ne sont délivrés que sur prescription en raison de leurs effets indésirables (17,29,34,63,64,68).

4. Acide azélaïque



Figure 20: Molécule d'acide azélaïque (34).

L'acide azélaïque est un acide gras saturé (acide dicarboxylique non phénolique à 9 carbones) (voir figure 20). Il provient de lésions dépigmentées de Pityriasis versicolor, les espèces de *Pityrosporum* peuvent oxyder les acides gras insaturés en acides dicarboxyliques. Il est issu de l'oxydation de l'acide linoléique ou de l'acide linoléique (17).

L'acide azélaïque possède une action seulement sur les mélanocytes avec une activité exacerbée et les mélanocytes anormaux. L'acide azélaïque n'aura aucun effet sur une peau normalement pigmentée comme les taches de rousseurs. Il est utilisé comme inhibiteur compétitif de la tyrosinase, mais aussi il inhibe la synthèse de l'ADN et des enzymes mitochondriales. Il induit donc des effets cytotoxiques directs sur les mélanocytes. Il va aussi agir en réduisant la production de radicaux libres.

L'acide azélaïque s'applique 2 fois par jour sur une période longue (plusieurs mois), à une concentration de 15 à 20% (une concentration supérieure à 18% nécessite une prescription médicale). Une utilisation d'acide azélaïque à 20% possède des résultats équivalents à l'utilisation d'hydroquinone à une concentration de 4%.

L'acide azélaïque peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres molécules : trétinoïne 0,05% ou acide glycolique 15 à 20%. Un éclaircissement cutané plus précoce et plus prononcé sera constaté avec une utilisation combinée. Il présente de très bons résultats dans le traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire.

La molécule possède une bonne tolérance contrairement aux molécules sus-citées. Elle peut induire des érythèmes, avec une irritation cutanée avec squames et une légère sensation de brûlure (64,69–72).

L'utilisation de l'acide azélaïque avec de l'acide hyaluronique dans un procédé de nanoémulsion (huile dans eau) permet un renforcement de la pénétration des molécules dans la peau, tout en améliorant l'inhibition de la tyrosinase. Cette technique représente un traitement prometteur pour lutter contre l'hyperpigmentation (73).

5. Acide kojique

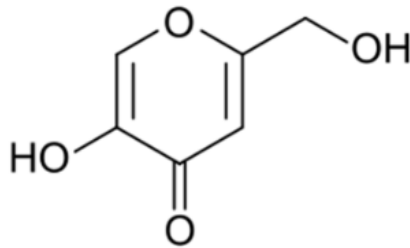


Figure 21: Molécule d'acide kojique (72).

L'acide kojique est obtenu à partir du champignon *Aspergillus oryzae*, une moisissure (voir figure 72). Il provient du processus de fermentation du malt de riz. Il permet d'inhiber la tyrosinase par chélation des ions cuivriques qui sont des cofacteurs essentiels de l'enzyme. Lorsque les ions cuivre sont exposés aux rayons UV, l'activité de la tyrosinase est augmentée. L'acide kojique s'applique pendant 6 mois à une concentration de 1 à 4%. Cependant il est recommandé de ne pas dépasser 1% de concentration pour une action efficace et sûre.

L'acide kojique à 2 % associé à de l'hydroquinone 2% s'est montré plus efficace que l'acide glycolique 10% combiné aussi à de l'hydroquinone 2%. L'acide kojique, pour être actif, doit être associé avec une autre molécule comme l'acide glycolique.

Ce composé peut provoquer des desquamations et des irritations de la peau. Le monde scientifique est divisé quant à son effet mutagène, pour certains il posséderait une activité tumorale et pour d'autres, il posséderait une action cancérigène (17,56,64,74).

L'acide kojique possède une pénétration cutanée insuffisante ; des nanoparticules lipidiques solides (KA-SLN3) sont donc étudiées pour améliorer son efficacité (75).

6. Acide ascorbique

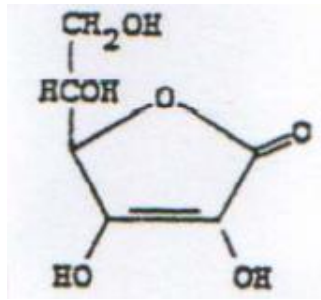


Figure 22: Molécule d'acide ascorbique (17).

L'acide ascorbique ou vitamine C est présent naturellement dans la peau, mais cette concentration diminue avec l'âge (voir figure 22). Il possède un rôle de protection sur le stress oxydant et les irradiations UV. Les kératinocytes peuvent accumuler de fortes concentrations de vitamine C, ce qui associé à la vitamine E, offre une protection contre les rayons UV.

L'acide ascorbique est donc utilisé en dermocosmétique pour son action réductrice et anti-oxydante. Il va transformer la mélanine et ses intermédiaires d'une forme oxydée à une forme réduite avec peu de pigmentation. Son action acide lui apportera, comme pour les autres composés, un effet de desquamation.

Il est utilisé à une concentration de 4% en majorité, cependant il est possible d'aller jusqu'à 15-20% avec une application quotidienne (matin et soir).

Pour que son utilisation soit optimale, la vitamine C doit être délivrée à la couche épidermique de la peau. La molécule est très instable liée à son oxydation facile, ce qui conduit à des modifications de couleur par exemple du produit dermocosmétique. Son absorption cutanée n'est pas optimale étant donné son caractère hydrosoluble.

Le dérivé de l'acide ascorbique, l'ascorbyl glucoside, est utilisé préférentiellement car il est chimiquement plus stable. Le palmitate d'ascorbyle, lui, permet de faciliter l'administration et d'avoir une meilleure biodisponibilité mais il ne possède pas une meilleure stabilité.

Un autre dérivé, l'ascorbyl phosphate de magnésium (AMP) possède lui aussi une meilleure stabilité.

On peut utiliser une forme microencapsulée qui permettrait son transport dans l'épiderme et donc augmenter son absorption.

Un problème a été soulevé : si un patient possède un taux plasmatique en vitamine C saturé, il semble qu'une application par voie topique de la vitamine C n'augmente pas sa teneur dans la peau. Il a été montré que chez des patients avec une inflammation, il y aura une carence cutanée en vitamine C. La vitamine C permettrait de réduire l'inflammation par une augmentation des céramides. Les céramides sont les principaux lipides du stratum corneum et leur synthèse implique une étape essentielle d'hydroxylation catalysée par la céramide synthase, une enzyme ayant un besoin en cofacteur de la vitamine C (17,34,76,77).

7. Acide tranexamique

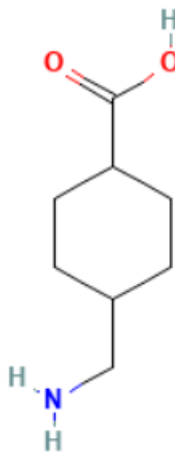


Figure 23: Molécule d'acide tranexamique (78).

L'acide tranexamique est un dérivé synthétique de la lysine (voir figure 23). Il est considéré comme un agent hémostatique, il représente un anti-fibrinolytique (79).

Il se lie de manière réversible au plasminogène et donc empêche sa conversion en plasmine puis en fibrine. Il est un inhibiteur de la plasmine et de la prostaglandine, ce qui entraîne une diminution de l'activité de la tyrosinase. L'acide tranexamique inhibe la synthèse de la mélanine en bloquant les interactions entre les mélanocytes et les kératinocytes. Il va donc réduire la mélanogénèse en inhibant l'activité de la plasmine induite par la lumière ultraviolette (UV). Normalement, la lumière UV améliore les interactions de la plasmine avec les kératinocytes, ce qui en résulte une libération de prostaglandine E2 qui va stimuler l'activité de la tyrosine.

De plus, l'acide tranexamique diminue la survascularisation de la peau ; il réduit l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire et l'endothéline-1 puis il diminue l'angiogénèse. Une vascularisation accrue de la peau augmente l'expression de facteurs angiogéniques dans l'épiderme, jouant un rôle dans l'hyperpigmentation.

L'acide tranexamique peut être utilisé seul ou en adjuvant à d'autres molécules. Il faut au minimum 3 mois de traitement pour observer les premiers effets avec une application 2 fois par jour, il est utilisé à des concentrations de 2 à 5%. Cependant son efficacité par voie topique se révèle moins efficace que le traitement par voie orale de 250 mg 2 fois par jour.

Les effets secondaires par voie topique sont rares. Une irritation cutanée passagère peut apparaître. Néanmoins, peu d'essais contrôlés randomisés sont disponibles sur le sujet. Les effets indéniablement souvent recensés sont ceux par voie orale comme des thromboses veineuses profondes menant à une embolie pulmonaire (80–84).

8. Niacinamide

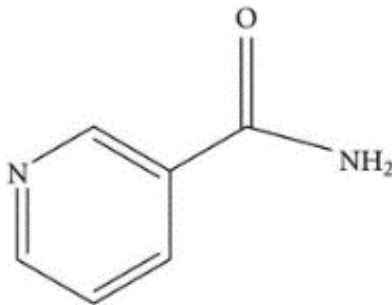


Figure 24: Molécule de niacinamide (85).

Le niacinamide est aussi appelé vitamine PP ou vitamine B3, il se compose d'acide nicotinique (niacine) et de nicotinamide (niacinamide) (voir figure 24). Il représente une vitamine hydrosoluble non stockée dans l'organisme.

Le mécanisme d'action du niacinamide est d'inhiber le transfert de la mélanine vers les couches supérieures de l'épiderme donc inhiber le transfert de mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes. Le niacinamide permet d'inhiber les cytokines telles que IL-1, IL-6, IL-8, TNF-3 et donc possède un rôle anti-inflammatoire.

Il s'applique 2 fois par jour pendant 8 semaines à des concentrations de 2 à 4%. Il s'avère plus efficace qu'un traitement par hydroquinone dans le cas de l'hyperpigmentation avec moins d'effets indésirables.

Il ne provoque pas d'irritation cutanée, ni de photosensibilisation (85–88).

9. Arbutine

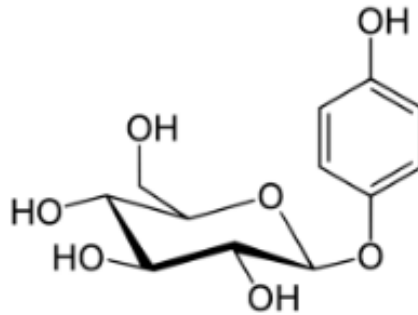


Figure 25: Molécule d'arbutine (72).

L'arbutine ou arbutoside provient des feuilles et des écorces de plantes de la famille des Ericacées : la busserole, l'arbousier, l'airelle rouge, la myrtille, la bruyère, la canneberge et la callune vulgaire. L'arbutine est un glycoside d'hydroquinone (voir figure 25). Elle est retrouvée dans de nombreux composés sous la forme alpha-arbutine. Elle possède les mêmes propriétés que l'hydroquinone, cependant elle est mieux tolérée.

L'effet inhibiteur de l'arbutine sur la synthèse de la mélanine n'est pas dû à une action d'hydroquinone libérée par de l'arbutine car contrairement à ce qu'il a été suggéré, l'arbutine ne produit pas d'hydroquinone.

L'arbutine bloque la synthèse de la mélanine par inhibition compétitive de l'activité de la tyrosinase. Elle va agir seulement sur les mélanocytes qui effectuent une synthèse excessive de mélanine. Elle posséderait une action anti-inflammatoire.

Elle s'utilise pendant 1 à 2 mois pour obtenir un effet à une concentration de 3%. Plus la concentration en arbutine est élevée et meilleure sera la dépigmentation (17,69,89).

10. Résorcinol

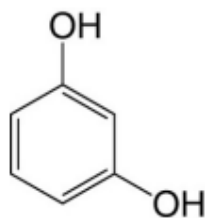


Figure 26: Molécule de résorcinol (90).

Le résorcinol est une matière de base utilisée dans la fabrication de résines dans l'industrie du caoutchouc et du bois (voir figure 26). Le résorcinol inhibe la tyrosinase. En cosmétique il existe sous 3 formes : le 4-butylrésorcinol, l'hexylrésorcinol et le phényléthylrésorcinol. Le 4-butylrésorcinol représente la formulation la plus efficace des 3.

Il est à utiliser minimum sur 4 semaines pour avoir un effet à une concentration de 0,3% à 1%. Il y a peu d'irritation avec ce produit (91).

Son utilisation est controversée, il est considéré comme perturbateur endocrinien. Il possède une action néfaste sur la thyroïde en inhibant une enzyme essentielle à sa biosynthèse conduisant à une hypothyroïdie (90,92).

11. Alpha-hydroxyacides (AHA)

Les Alpha-hydroxyacides (AHA) sont des acides organiques retrouvés dans les fruits. Ils sont très utilisés en cosmétique. Ils possèdent une action hydratante pour une concentration inférieure à 2%. Pour des concentrations de 2 à 5 %, ils ont un effet exfoliant doux. Ils possèdent des actions dépigmentantes et kératolytiques à une concentration supérieure à 5%. Ils sont utilisés à de fortes concentrations dans le cadre du peeling.

Le peeling consiste à détruire la couche superficielle de la peau qui est l'épiderme pour obtenir une meilleure régénération de celle-ci. Il consiste à éliminer la mélanine accumulée dans l'épiderme en provoquant une desquamation chimique contrôlée de la peau. Les traitements peuvent provoquer des picotements, des sensations de brûlure (17,64).

La préparation de la peau avec de l'hydroquinone, ou des rétinoïdes topiques, avant d'effectuer un peeling augmenterait l'efficacité du peeling et réduirait le risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire. Il est important d'utiliser une bonne protection solaire après le peeling (93,94).

Les patients ayant des antécédents d'infection par le virus de l'herpès simplex doivent recevoir un médicament antiviral prophylactique pendant 7 jours après l'utilisation d'un peeling chimique et jusqu'à ce que la peau soit complètement réépithélialisée. L'infection par le virus de l'herpès simplex apparaît souvent au jour 2 ou 3 lorsque la réépithélialisation commence, avec une augmentation de la douleur, des démangeaisons ou de l'inconfort (95).

a. Acide glycolique

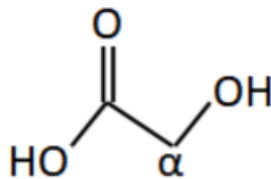


Figure 27: Molécule d'acide glycolique (94).

L'acide glycolique est obtenu à partir de la canne à sucre (voir figure 27). Il est l'AHA le plus utilisé. Il possède cependant le plus petit poids moléculaire parmi les AHA, il pénètre donc facilement dans la peau. Il cible les cornéosomes en améliorant la dégradation et en diminuant la cohésion, provoquant la desquamation.

La concentration peut aller de 20% à 70%. L'acide glycolique peut être utilisé à une concentration maximale de 10 % en cosmétique. Un contrôle médical sera nécessaire au-delà d'une concentration de 20 %. Plus la concentration est élevée avec un pH bas et plus le peeling sera efficace. Les AHA possèdent une action anti-inflammatoire, antioxydante et kératolytique. Il est préférable de commencer le traitement à une concentration faible (20%) et d'augmenter la concentration au fur et à mesure des séances.

Le peeling est à effectuer tous les 15 jours pendant 4 à 6 mois. Les patients présentant une hyperpigmentation post-inflammatoire et des cicatrices ont montré une excellente amélioration.

Il faut faire attention, car chez une minorité de patients, une exacerbation de l'infection par l'herpès simplex virus peut apparaître. Il est demandé au patient d'éviter les gommages faciaux, la vapeur et le sauna. Une résolution complète de l'hyperpigmentation post-inflammatoire est généralement observée après six à huit traitements de peeling (93,95–99).

b. Acide mandélique

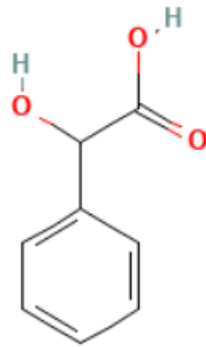


Figure 28: Molécule d'acide mandélique (100).

L'acide mandélique ou acide phénylglycolique est un autre acide alpha-hydroxyacide issu de l'amande amère (voir figure 28). L'acide mandélique provient de l'hydroxylation de l'amygdaline. La pénétration cutanée est plus lente car la molécule est de grande taille.

Il permet de produire un effet plus uniforme en raison d'une plus grande rétention cutanée avec une pénétration plus lente dans la couche cornée. L'acide mandélique est donc considéré comme un agent de gommage superficiel sûr.

Il peut être utilisé à des concentrations de 10 à 50%. Il est parfois utilisé en association avec de l'acide salicylique à 20%. L'acide mandélique est en général très bien toléré avec peu d'effets secondaires (95,96,101).

c. *Acide phytique*

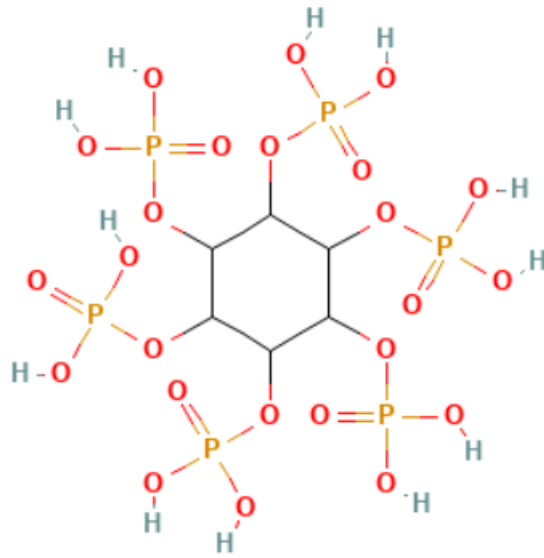


Figure 29: Molécule d'acide phytique (102).

L'acide phytique ou phosphate d'inositol est une molécule d'origine végétale, provenant de la maturation des graines (voir figure 29). Il est retrouvé dans les céréales, les légumineuses, les graines oléagineuses comme le soja et les fruits à coque. En plus de son utilisation en tant que peeling, il représente un agent chélatant. L'acide phytique va inhiber l'entrée du fer et du cuivre dans les cellules et donc inhiber la production de mélanine. Il possède un pH bas qui lui confère plus d'efficacité. Il n'a plus besoin d'être neutralisé et il n'y a pas de risque de surpeeling. Il n'y aura donc pas de sensation de brûlure comme avec l'acide glycolique.

Il doit être appliqué le soir au coucher jusqu'au lendemain à hauteur de 1 à 2 fois par semaine à une concentration de 6%. Il faut entre 5 à 6 séances pour obtenir un effet éclaircissant. Il peut être utilisé en association avec d'autre AHA comme l'acide glycolique. Il doit être privilégié chez les peaux à phénotypes foncés (103,104).

12. Traitements dermocosmétiques et classification de Fitzpatrick

L'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI) peut être observée chez tous les types de peau, cependant elle affecte plus souvent les personnes avec un type de peau de classification IV-VI de Fitzpatrick à cause de la réactivité exacerbée des mélanocytes sur la peau.

Les agents dermocosmétiques énoncés précédemment ne peuvent, malheureusement, pas tous être utilisés chez les phénotypes de peaux foncées. Une suggestion de traitement est proposée en fonction du type de peau à travers un tableau ci-dessous (voir tableau 2) (32,105).

Tableau 2: Suggestion de traitement dermocosmétique en fonction du phototype de peau selon Fitzpatrick

	I	II	III	IV	V	VI
Hydroquinone	■	■	■	■	■	■
Acide rétinoïque	■	■	■	■	■	■
Dermocorticoïde	■	■	■	■	■	■
Acide azelaïque	■	■	■	■	■	■
Acide kojique	■	■	■	■	■	■
Acide ascorbique	■	■	■	■	■	■
Acide tranexamique	■	■	■	■	■	■
Niacinamide	■	■	■	■	■	■
Arbutine	■	■	■	■	■	■
Résorcinol	■	■	■	■	■	■
Acide glycolique	■	■	■	■	■	■
Acide mandélique	■	■	■	■	■	■
Acide phytique	■	■	■	■	■	■

■ : Utilisation conseillée

■ : Utilisation possible mais pas en 1 ère intention

■ : Utilisation déconseillée

■ : Utilisation prohibée

C. Traitement laser

Le mot LASER vient de l'acronyme anglais : Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Le principe du laser fut découvert par Einstein en 1905. Les lasers existent dans le domaine médical depuis 1961 en ophtalmologie par Campbell. Depuis, ils sont utilisés dans de nombreux domaines. En dermatologie, les lasers sont indiqués notamment dans les problèmes vasculaires, l'épilation et l'hyperpigmentation (34,106).

1. Principe des lasers

Les lasers produisent une onde électromagnétique ondulatoire avec un aspect corpusculaire (photons). Cette onde est monochromatique (voir figure 30). Elle n'est composée que d'une seule onde, émettant un rayonnement puissant dirigé sur une durée très courte. Chaque photon qui compose la lumière laser oscille en même temps et de la même manière entraînant une cohérence. Le faisceau lumineux produit sera très peu divergent, permettant de focaliser de façon très précise pour engendrer une forte intensité d'énergie par unité de surface.

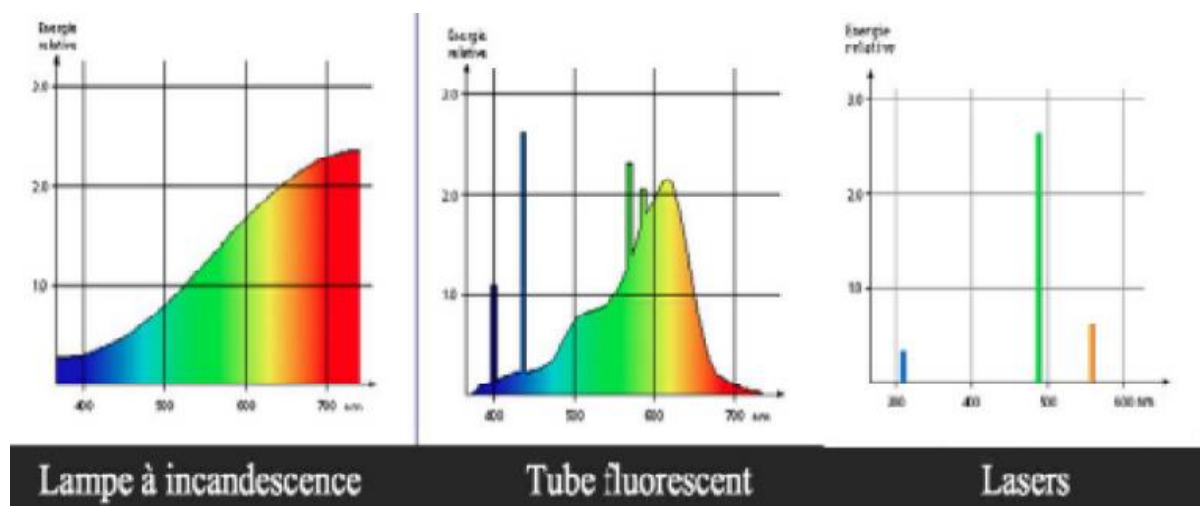


Figure 30: Pureté spectrale (106).

Le laser peut être considéré comme un amplificateur de lumière. L'amplificateur est un ensemble d'atomes que l'on « pompe » dans un état excité E_2 à l'aide de miroir, au moyen d'une source d'énergie extérieure (autre laser, énergie électrique...).

Pour un laser, il faut obligatoirement un milieu actif (solide liquide ou gazeux) qui va imposer la longueur d'onde, un système de pompage par excitation des électrons (optique, thermique, chimique ou décharge électrique) et une cavité de résonance permettant d'augmenter la densité de la lumière par 2 miroirs placés à chaque extrémité du milieu actif (voir figure 31 et 32) (106).

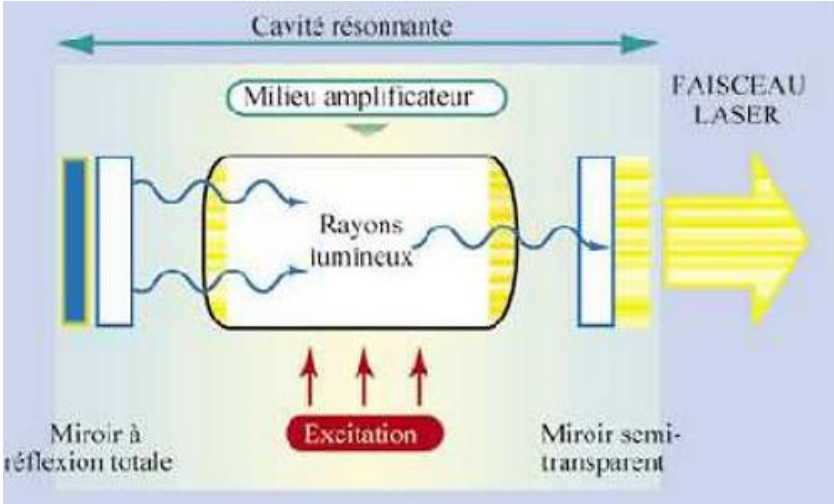


Figure 31: Fonctionnement d'un laser simplifié (106).

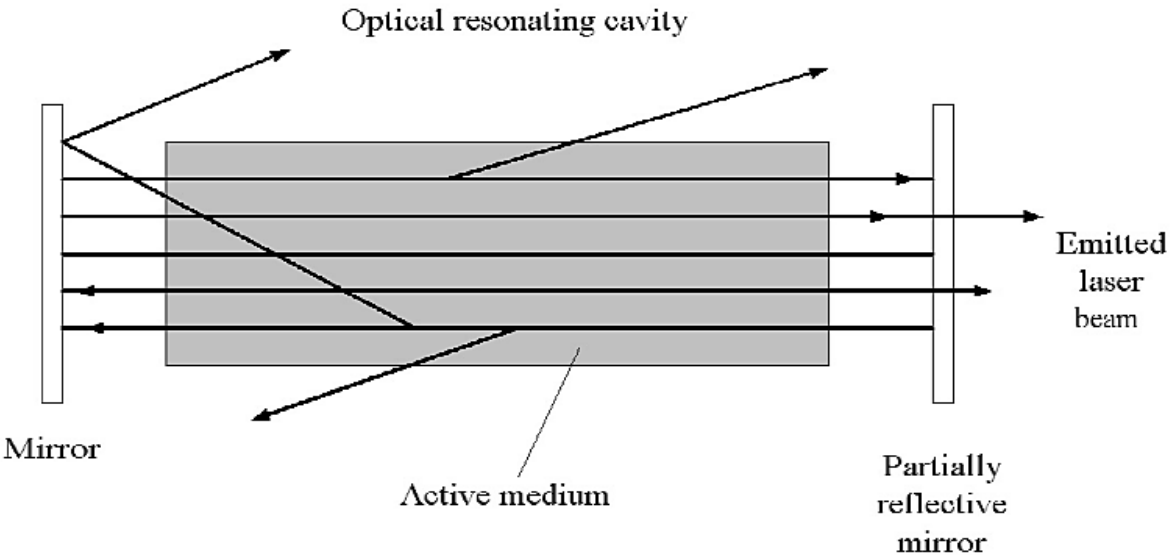


Figure 32: Schéma simplifié de la cavité de résonance d'un laser (106).

Les lasers fonctionnent selon 2 modes : continu ou impulsionnel (voir figure 33).

- Le mode continu correspond à une puissance constante alors que le mode impulsionnel représente une puissance intermittente définie par le système de pompage du laser.
- Le mode impulsionnel peut être à la fois relaxé (milliseconde ou microseconde) ou déclenché (nanosecondes) (107).

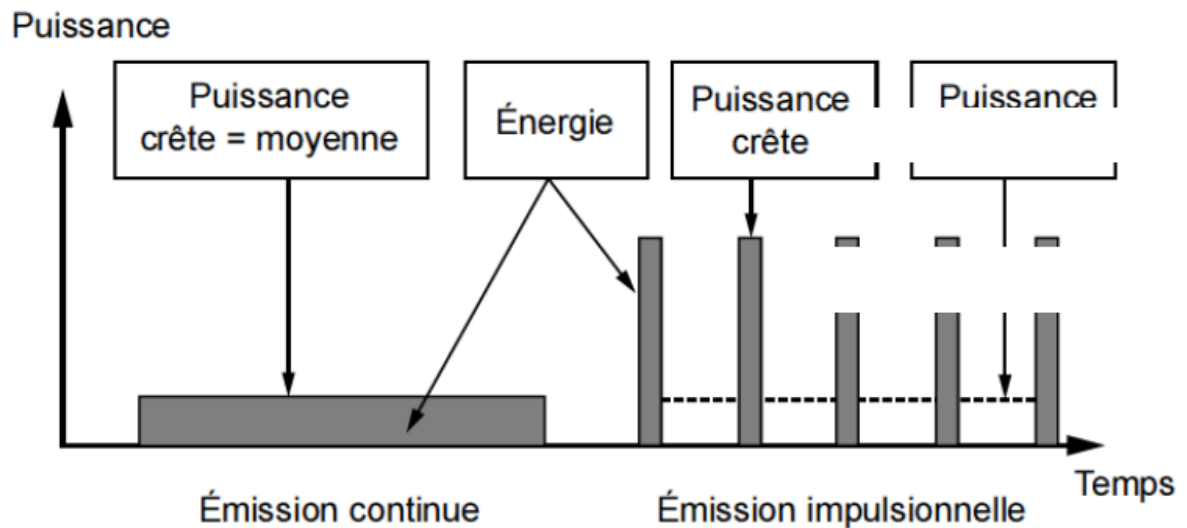


Figure 33: Émission continue et émission impulsionnelle(106).

2. Classification des lasers

Les lasers biologiques peuvent être classés en 4 catégories par leurs interactions laser-tissu biologique, en fonction de leurs types d'effets, dépendant du temps d'exposition et de l'irradiance (degré de puissance rapportée à la surface) : l'effet photoablatif, l'effet thermique, l'effet photochimique et l'effet électromécanique (voir figure 34).

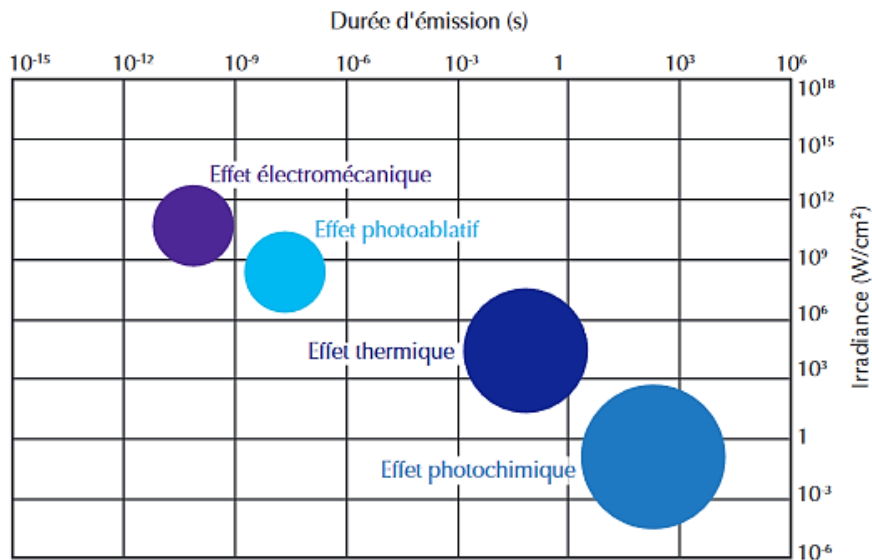


Figure 34: Les différents effets obtenus avec les lasers sur les tissus biologiques, en fonction de la durée d'émission du laser et de l'irradiance (108).

- **L'effet photoablatif** repose sur une utilisation de photons (4 eV ou 6 eV) avec une production d'énergie supérieure à l'énergie de liaison des molécules biologiques comme les liaisons peptidiques et les liaisons carbone-carbone menant à une dissociation de la matière. Il utilise une impulsion de 10 ns à 100 ns. L'effet photoablatif est majoritairement utilisé en ophtalmologie pour corriger les myopies et pour la chirurgie réfractive de la cornée.
- **L'effet thermique** repose sur la conversion de la lumière laser en chaleur avec une impulsion de 1ms à quelques secondes avec une irradiance de 10¹ à 10⁶ W/cm². La chaleur va exercer sur le tissu différents phénomènes comme une coagulation. La coagulation est une nécrose sans destruction tissulaire immédiate (phénomène irréversible). L'effet thermique est utilisé en ophtalmologie pour le décollement de la rétine ou en dermatologie pour une destruction de lésions cutanées.
- **L'effet photochimique** ou la photothérapie dynamique (PDT) consiste à utiliser une molécule photo-sensibilisante quelques heures à 3 jours avant une exposition lumineuse de faible intensité qui va activer le produit et donc détruire la lésion spécifique. L'exposition à une lumière spécifique entrainera des réactions cytotoxiques comme une réaction d'oxydoréduction qui mène à une apoptose.
- **L'effet électromécanique** repose sur une impulsion laser de 10 ps à 10 ns avec une irradiance élevée de l'ordre de 10⁹ à 10¹² W/cm². Un champ électrique important permet la formation d'un plasma au niveau du tissu cible par un claquage électrique de la cible.

Une onde de pression importante et l'expansion du plasma mènent à une rupture mécanique du tissu ciblé. Les lasers Q-Switch Nd-YAG ou Alexandrite sont des lasers à effet électromécanique, utilisés en mode déclenché (ns). Les lasers en mode déclenché sont utilisés en dermatologie dans le traitement des lésions pigmentées et le détatouage. Il faut choisir la bonne longueur d'onde en fonction de la coloration (108).

Les lasers pigmentaires reposent sur la photothermolyse sélective. Il faut pour cela que la longueur d'onde soit 10 fois moins longue que le temps de relaxation.

La relaxation thermique est le temps nécessaire à une cible pour perdre environ la moitié de la température acquise à la suite du tir du laser. Le temps est proportionnel à la taille de la cible.

La cible des lasers pigmentaires sera les mélanosomes avec les différentes mélanines produites (voir figure 35). En fonction du type de mélanine (eumélanine ou phéomélanine, la longueur d'onde utilisée peut être différente (109).

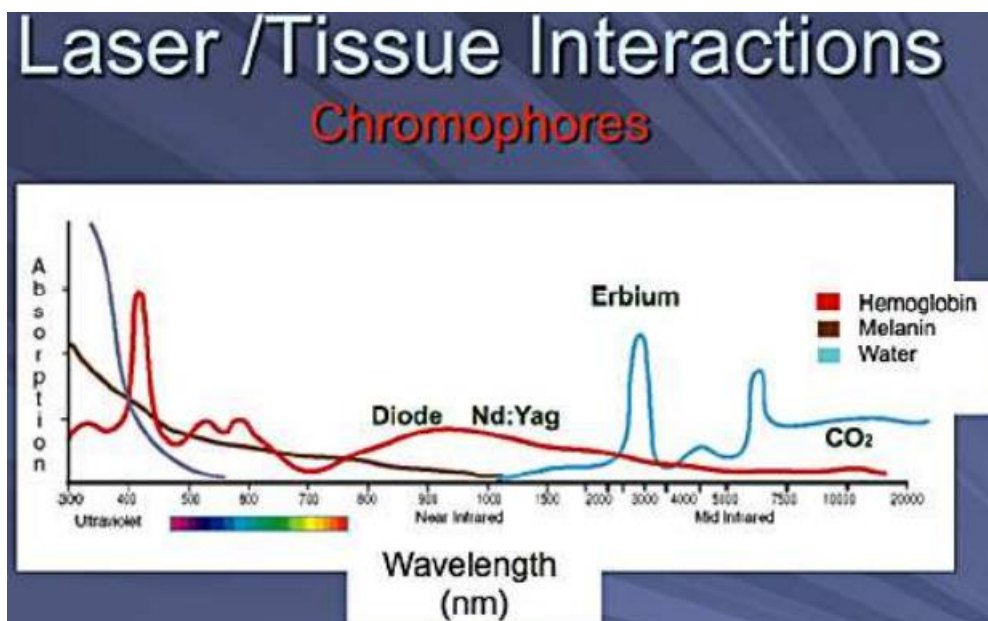


Figure 35: Spectre d'absorption des différents chromophores de la peau (106).

Une multitude de lasers différents sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hyperpigmentation cutanée. Il est possible de déterminer plus spécifiquement cinq grandes classes de lasers dermatologiques : les lasers ablatifs et non ablatifs sous leurs formes fractionnées et non fractionnées puis enfin ceux à radiofréquence.

Les lasers ablatifs vaporisent les tissus alors que les lasers non ablatifs laissent la peau intacte.

Les lasers non ablatifs sont plus doux pour la peau et permettent une guérison plus rapide, tandis que les lasers ablatifs plus durs ont tendance à être plus efficaces avec des résultats plus spectaculaires. Les deux lasers laisseront un épiderme intact.

Les lasers non fractionnés agissent sur l'ensemble de la surface projetée de la peau traitée alors que les lasers fractionnés ciblent seulement une partie de la surface projetée. Le fractionnement augmente le nombre de traitements mais minimise l'éviction sociale et les complications (107).

Compte tenu du large spectre d'absorption de la mélanine (250-1200 nm), les lasers visibles et proches infrarouges peuvent être utilisés avec succès pour cibler l'excès de mélanine dans la peau (voir figure36) (32). Cette longueur d'onde offre une bonne absorption par les pigments mélaniques et une moindre absorption par l'hémoglobine. Il faut noter qu'une pigmentation post-inflammatoire peut être rencontrée après un traitement aux lasers. Elle est rencontrée essentiellement chez les personnes avec des phototypes III, IV et V. Il faut conseiller au patient une photoprotection. Les séances en saison estivale sont à éviter (109).

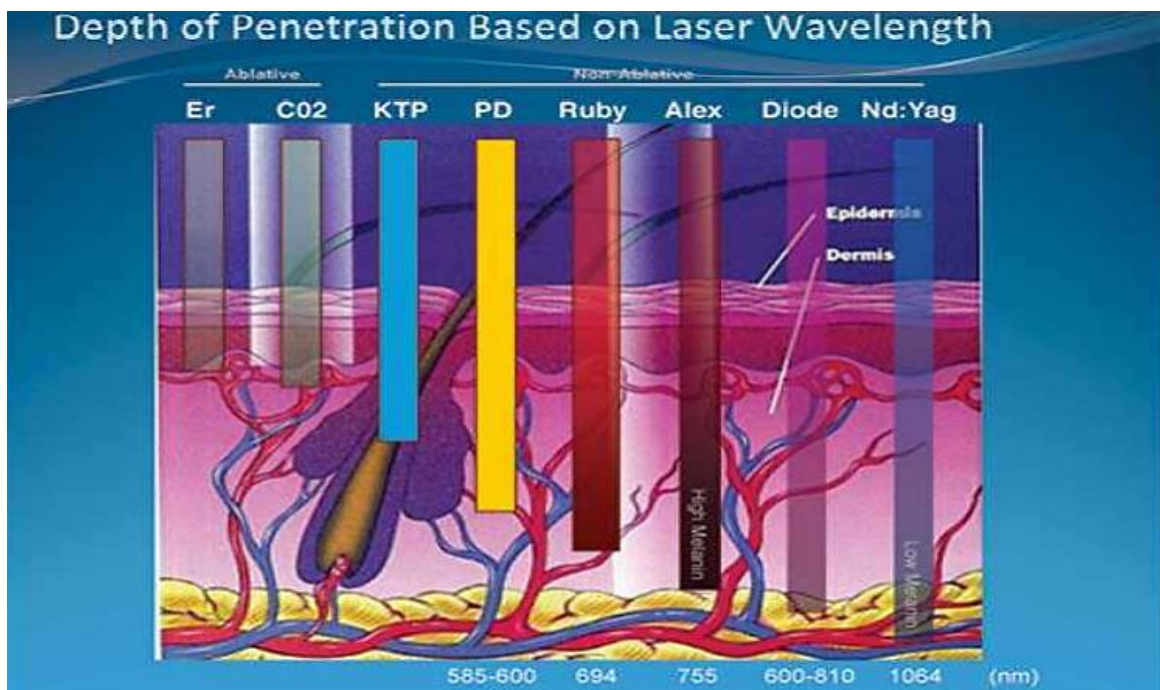


Figure 36: Profondeur de pénétration des différents lasers dans la peau (106).

3. Lasers utilisés pour traiter l'hyperpigmentation de la peau

Tableau 3: Principaux lasers utilisés en dermatologie (106).

Wavelength (nm)	Laser	Chromophore
308 (UV-B)	Excimer	DNA/RNA
532 (green)	KTP	Hemoglobin
585-600 (yellow)	Q-switched Nd:YAG	Tattoo ink (red)
	Pulsed dye	Hemoglobin
694 (red)	Q-switched ruby	Hematoporphyrins
	Long-pulsed ruby	Tattoo ink (black, blue)
755 (infrared)	Q-switched alexandrite	Melanin
	Long-pulsed alexandrite	Tattoo ink (blue, black, green)
	Long-pulsed alexandrite	Melanin
810 (infrared)	Diode	Melanin
1064 (infrared)	Q-switched Nd:YAG	Tattoo ink
	Long pulsed Nd:YAG	Melanin
1320 (infrared)	Long pulsed Nd:YAG	Water
1450 (infrared)	Diode	Water
1540 (infrared)	Er:glass	Water
2940 (infrared)	Er:YAG	Water
10.600 (infrared)	carbon dioxide	Water

a. Laser Q-Switch Nd-YAG

Le laser Q-switched Neodymium-doped Yttrium Aluminium Grenat (laser Q-switch Nd-YAG) est un laser électromagnétique non ablatif. Il peut être fractionné ou non fractionné. Le laser Q-Switch Nd-YAG 1320 nm est un laser non fractionné non ablatif contrairement au laser Q-Switch Nd-YAG 1440 nm-1540 nm qui est un laser fractionné non ablatif.

Le laser Q-Switch Nd-YAG transfère à une particule pigmentaire une quantité importante d'énergie qui provoque la fragmentation des pigments par effet thermomécanique sans altérer les tissus voisins. Les débris pigmentaires seront éliminés par les macrophages.

Il est nécessaire de réaliser quatre à six traitements pour avoir un effet modéré. Il existe des longueurs d'onde variées permettant de se focaliser sur une cible (acné, rides, hyperpigmentation...). L'eau au niveau de la peau absorbe en particulier la longueur d'onde 1320 nm créant ainsi une répartition uniforme de l'énergie sans endommager la mélanine ou l'hémoglobine.

Ce laser permet une augmentation de la production de fibroblastes qui permet une meilleure régénération de la peau en stimulant le collagène I, III et VII (107,110).

Le laser Q-switch Nd YAG 1064 nm traite principalement les lésions pigmentaires intra dermiques car il pénètre plus profondément. La longueur d'onde du laser est proche de l'infrarouge. Il faut un intervalle de 2 mois entre 2 séances. Ce laser est préférentiellement utilisé pour traiter les personnes à phototypes foncés car il interagit moins avec la mélanine contenue dans la couche superficielle de l'épiderme (109).

b. Laser Alexandrite

Le laser Alexandrite ou laser picoseconde est un laser électromagnétique, non ablatif et non fractionné. La longueur d'onde utilisée doit être de 694 nm ou 755 nm, son temps de relaxation varie en moyenne de 1 à 10 μ s et sa durée d'impulsion doit être de moins de 100 ns.

Il est utilisé pour l'hyperpigmentation légère et l'épilation. Il détruit sélectivement les mélanosomes au sein des kératinocytes et des mélanocytes tout en limitant les « dommages thermiques collatéraux » aux tissus périphériques non atteints.

Le chromophore de ce milieu est principalement la mélanine. Cependant, le laser Q-Switch Nd-YAG 1064 nm présente une efficacité et des résultats supérieurs au laser Alexandrite 755 nm avec des effets secondaires similaires.

Il faut en général 6 à 14 séances avec un intervalle de 2 semaines. Le laser Alexandrite est une méthode efficace pour divers maladies pigmentaires mais les rapports évaluant son efficacité dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire font défaut (109,111–114).

c. Laser au Thulium

Le laser à fibre de Thulium 1927 nm est un laser électromagnétique fractionné non ablatif. La cible de ce laser est l'eau. Il permet de traiter des imperfections cutanées épidermiques et dermiques. La cible principale du laser au Thulium est la jonction dermo-épidermique. Il fonctionne très bien dans le traitement de l'hyperpigmentation épidermique et des cicatrices atrophiques.

Le laser Thulium minimise l'inflammation en ciblant principalement les cellules épidermiques en induisant un remodelage du derme supérieur. Il est donc utilisable dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire.

Ce laser donne une importante capacité de resurfaçage d'un laser ablatif tout en conservant le profil d'un laser non ablatif avec un temps d'arrêt.

Il faut compter généralement un traitement à intervalles de 4 semaines entre 2 séances pour de meilleurs résultats avec en tout 3 à 4 séances (107,115–117).

Le laser à fibre de Thulium est souvent utilisé en association avec de l'acide tranexamique topique. Après la séance de laser, l'acide tranexamique est directement appliqué chez les patients à hauteur de 2 fois par jour pendant 7 jours. Les marques diminuent significativement avec une meilleure cicatrisation et moins d'effets indésirables (116).

d. Laser à l'Erbium

Le laser à verre Erbium à 1550 nm est un laser non ablatif (fractionné ou non) contrairement au laser Erbium Yttrium Aluminium Grenat (Er-YAG) à 2940 nm qui est un laser ablatif. La cible de ce laser est l'eau de la peau. Il va provoquer une photo ablation des premières couches de l'épiderme. Il émet de la lumière à la longueur d'onde de 2940 nm dans la gamme infrarouge. Cette fréquence est beaucoup plus proche de la plage d'absorption maximale de l'eau et a donc un coefficient d'absorption 16 fois supérieur au laser CO₂.

Cette plus grande absorption diminue d'un facteur 10 la profondeur de pénétration dans l'épiderme. Il enlève 5 à 10 µm par couche. Il n'aura pas d'effet thermique.

Deux modes existent pour ce laser : le mode à impulsion courte qui peut être utilisé pour lisser la cicatrice et le mode à impulsion longue qui est utilisé pour resserrer le tissu.

Le laser Erbium a une longueur d'onde de 1550 nm et sera plus efficace pour traiter les hyperpigmentations post-inflammatoires. Il enlève les tissus endommagés tout en aplanissant les reliefs, en atténuant cicatrices et rides puis en éclaircissant et uniformisant le teint. Dans l'utilisation chez les patients avec un type de III de Fitzpatrick, il faut privilégier un réglage conservateur.

Les lasers ablatifs fractionnés vont générer une croûte qui permettrait de protéger la plaie et aiderait à prévenir le développement d'hyperpigmentation post-inflammatoire après un traitement au laser. Il permet la régénération rapide de la peau. Les lésions seront vaporisées et la peau va cicatriser en 5 à 10 jours à l'aide de crème cicatrisante puis une éviction solaire pendant 3 mois. Il faut en général 4 séances pour une bonne cicatrisation. Le laser Erbium, qui a pourtant du fait de sa longueur d'onde, un coefficient d'absorption de l'eau très supérieur à celui des CO₂, est donc moins efficace. Mais la cicatrisation est plus rapide qu'avec un laser CO₂ (106,107,118–120).

e. Laser au CO₂

Le laser au CO₂ est un laser à gaz, ablatif et fractionné. Il possède une longueur d'onde de 10 600 nm. Les lasers surchauffent rapidement les molécules d'eau dans le tissu cutané. Lorsque l'eau se transforme en gaz, les cellules de la peau sont vaporisées dans un effet peeling précis. Il permet de supprimer une partie des couches superficielles de l'épiderme habituellement de 20 à 30 µm par couche.

Il peut, comme le laser à Erbium, provoquer une hyperpigmentation post-inflammatoire, pourtant il peut également être un outil très efficace en utilisant des réglages laser conservateurs et en fournissant des soins post-traitement appropriés dans le traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire récalcitrante.

Il possède des propriétés ablatives plus importantes que le laser à Erbium. Après traitement, tous les patients souffrent de suintement, de saignement, de croûtes et de temps d'arrêt après la procédure.

Les lasers ablatifs possèdent une efficacité supérieure aux lasers non ablatifs, cependant ils ne doivent pas être utilisés chez les patients avec un phototype IV-VI car le risque de faire une hyperpigmentation post-inflammatoire à la suite du laser est trop importante (106,107,119,121–123).

4. Laser et classification de Fitzpatrick

Les personnes avec un phénotype de peau foncée peuvent également utiliser des lasers non ablatifs car ils n'induisent pas de pigmentation anormale contrairement à l'utilisation des lasers ablatifs.

Le laser Q-switch Nd-YAG peut être utilisé chez tous les types de peau I à VI. Cependant il a été démontré une hypopigmentation transitoire de type confettis avec un laser Q-switch Nd-YAG chez les patients avec un phototype III-VI (voir tableau 4) (110).


Le laser fractionné est à privilégier car il représente moins de risque de décoloration chez les personnes avec un peau à phénotype foncé en induisant moins de lésions tissulaires avec une stimulation des mélanocytes (107).


Le resurfaçage fractionné non ablatif est considéré comme sûr et efficace pour tous les types de peau, cependant il comporte un risque plus élevé d'hyperpigmentation dans les peaux plus foncées dans les traitements cicatriciels. Pour diminuer l'effet d'un resurfaçage fractionné non ablatif, il faut diminuer la densité et l'énergie du traitement, réduire le nombre de passages par séance en allongeant l'intervalle entre les traitements et en fournissant un refroidissement supplémentaire entre les passages (32).


Tableau 4: Suggestion de traitement au laser en fonction du phototypage de la peau selon Fitzpatrick

	I	II	III	IV	V	VI
Laser Q-switch Nd-YAG (1064 nm)	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red
Laser Alexandrite (755nm)	Green	Green	Yellow	Red	Purple	Purple
Laser thulium (1927 nm)	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Laser erbium (1550 nm)	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red
Laser Er-YAG (2940 nm)	Green	Green	Yellow	Red	Purple	Purple
Laser CO2 (10 600 nm)	Green	Green	Yellow	Red	Purple	Purple

 : Utilisation conseillée

 : Utilisation possible mais pas en 1 ère intention

 : Utilisation déconseillée

 : Utilisation prohibée

III. Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation en fonction du type de peau et de lésions.

Compte tenu du grand nombre de traitements disponibles pour traiter l'HPI, notamment post-virale, et de l'utilisation limitée pour certains sur les peaux foncées, nous vous proposons ici une démarche de prise en charge en fonction du phototype de peau (voir figure 37, 38 et 39). Ces arbres décisionnels pourraient être mis à la disposition des professionnels de santé comme les dermatologues, les infectiologues, les médecins généralistes et les médecins esthétiques, afin de les accompagner dans la prise en charge des HPI post-viraux de leurs patients.

Les pharmaciens possèdent un rôle primordial dans le traitement des HPI. Ils peuvent réaliser des préparations prescrites par les médecins. Ils joueront aussi un rôle dans le conseil des produits dermocosmétiques dans le cas d'hyperpigmentation avec la délivrance de crème, de pommade et de gel. Les pharmaciens pourront mieux choisir les produits à acquérir dans leur pharmacie pour les proposer aux patients. Les pharmaciens vont donc, eux aussi, pouvoir apprécier ces arbres décisionnels dans leurs pratiques professionnelles.

A. Proposition de prévention dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale

La prévention dans l'HPI est essentielle afin d'éviter que la lésion ne soit visible et qu'elle nécessite un traitement pour la faire disparaître.

1. Traitements des pathologies virales

Dans le cas d'une infection virale, il est favorable de la traiter dès le départ pour éviter que les lésions cutanées évoluent en une hyperpigmentation. La prise en charge précoce de cette infection permet d'éviter l'inflammation et donc de limiter l'hyperpigmentation post-inflammatoire.

En ce qui concerne HSV-1 et HSV-2, que l'infection soit orofaciale ou génitale, les objectifs sont de faire diminuer la douleur, réduire le délai de guérison et de contagiosité. Les traitements antiviraux utilisés seront tous des inhibiteurs de l'ADN-polymérase virale (aciclovir, valaciclovir et famciclovir). La posologie et la durée du traitement seront différentes si on est en présence d'une primo-infection ou d'une récurrence, mais aussi de la localisation. Attention : il est cependant important de rappeler que les traitements antiviraux locaux ne font plus partie des recommandations, car ils n'ont pas démontré leur efficacité dans l'herpès cutanéomuqueux. Il faut rappeler l'utilisation d'un traitement antiseptique local (chlorhexidine aqueuse) pour les lésions cutanées, permettant ainsi d'éviter les surinfections bactériennes. Dans le cadre de la douleur, il est recommandé d'utiliser un antalgique de palier 1 (paracétamol).

Pour le VZV, chez tous les sujets, il est important comme pour HSV-1 et HSV-2, d'utiliser un antiseptique local pour éviter les surinfections bactériennes. Pour la varicelle, la douleur est moindre comparée à celle provoquée par le zona. Il est donc préférable d'utiliser un antidouleur de palier 1 (paracétamol) dans le cas d'une varicelle et un antidouleur de palier 2 (tramadol et codéine) dans le cas d'un zona. La douleur provoquée par le zona peut être tellement intense que cela nécessite la prise d'un psychotrope (l'amitriptyline, la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline). La varicelle provoque des démangeaisons qui pourront être traitées par un antihistaminique H1 (desloratadine). Dans le cas de patients à risques de complications, il est recommandé d'utiliser un inhibiteur de l'ADN polymérase virale.

Pour la rougeole et la rubéole, le traitement nécessite seulement un antalgique de palier 1.

2. Vaccination

La vaccination reste le meilleur moyen de prévention contre les infections virales. Sans une infection virale, il n'y aura pas de mécanisme inflammatoire et donc pas d'hyperpigmentation. Les objectifs de ces vaccins sont de réduire la gravité des symptômes, d'accélérer la cicatrisation des lésions et de réduire l'excrétion de virus.

Des vaccins contre HSV-1 et HSV-2 sont en cours de développement. Le vaccin principalement étudié est basé sur la structure antigénique des glycoprotéines virales de surface, cependant, il pourrait ne pas cibler diverses protéines codées par le virus jouant un rôle dans la pathogénèse.

Les vaccins contre la varicelle sont Varilrix® et Varivax®, qui sont des vaccins vivants atténués, sont utilisés dans le cas d'une prophylaxie post-exposition au virus. Le vaccin contre le virus varicelle-zona Zostavax® est un vaccin vivant atténué, il est recommandé et pris en charge en France chez les sujets âgés de 65 à 74 ans.

Les vaccins de la rougeole et rubéole sont obligatoires en France. Priorix® et M-M-Rvaxpro® font partie, avec les oreillons, d'un vaccin trivalent composé de 3 vaccins vivants atténués. Une première dose est administrée à 12 mois et la seconde l'est entre 16 et 18 mois.


3. Protection solaire

La lumière du soleil émet des rayonnements UV régulant la mélanogénèse. L'HPI est donc exacerbée par l'exposition aux rayons UV. Une prévention de l'exposition aux UV est essentielle pour prévenir l'aggravation de l'HPI. Il est important de rappeler l'utilisation de vêtements de protection solaire (des chapeaux à bords larges, des t-shirts anti-UV ou encore des pantalons).

Quel que soit le phototype de peau, il est préférable d'utiliser en complément une crème solaire avec un SPF 50+ pour se protéger des UVB. Il est conseillé aussi d'utiliser une crème solaire avec un PA +++ à PA ++++ pour se protéger des UVA (voir figure 37).


Proposition de prévention dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale

TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES VIRALES



Herpes simplex virus 1 et 2 :

- Inhibiteur ADN polymérase virale (aciclovir, valaciclovir, famciclovir)
- Antiseptique locale (chlorhexidine aqueuse)
- Antalgique de palier I (paracétamol)

 Pas de traitements antiviraux locaux

Varicelle :

- Antalgique de palier I (paracétamol)
- Antiseptique locale (chlorhexidine aqueuse)
- *Inhibiteur ADN polymérase virale (aciclovir)*

Zona :

- Antalgique palier II (tramadol ou codéine)
- *Psychotrope à visée antalgique (amitriptyline, carbamazépine, gabapentine, prégabaline)*
- *Inhibiteur ADN polymérase virale (famciclovir, valaciclovir, aciclovir)*

Rougeole et Rubéole :

- Antalgique de palier I (paracétamol)


VACCINATION

Herpes simplex virus 1 et 2 : Vaccin en cours de développement (VICal®)

Varicelle : Vaccins vivants atténués : Varilrix® et Varivax® (prophylaxie d'une post-exposition au virus)

Zona : Vaccin vivant atténué : Zostavax® (patients de 65 à 74 ans)

Rougeole et Rubéole : Vaccins vivants atténués : Priorix® et M-M-RVAXPRO® (Obligatoire en France en 2 injections : 12 mois, entre 16 et 18 mois)



PROTECTIONS SOLAIRES

Vêtements de protections solaires :

- Chapeaux à bords larges
- T-shirts anti-UV
- Pantalons

Écran de protection solaire :

- SPF 50+
- PA +++ ou PA ++++




Figure 37: Proposition de prévention dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale

B. Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes I à III selon Fitzpatrick

La finalité du traitement est de diminuer la quantité de mélanine présente dans les taches pigmentaires issus de l'inflammation. La quantité de mélanine présente dans la peau est différente d'un phototype I à un phototype VI. Le traitement de l'HPI dépend donc du phototype de peau.

1. Dermocosmétiques

L'acide azélaïque possède une action seulement sur les mélanocytes possédant une activité exacerbée et les mélanocytes anormaux. La molécule possède peu d'effets indésirables. L'acide azélaïque n'aura aucun effet sur une peau normalement pigmentée comme les taches de rousseurs. L'acide azélaïque s'applique 2 fois par jour sur une période longue (6 mois environ), à une concentration de 15 à 20%. Elle est donc une molécule de choix dans le traitement de l'hyperpigmentation de la peau.

L'acide tranexamique va inhiber la synthèse de la mélanine, la prostaglandine E2 et diminuer la survascularisation de la peau. La molécule va donc permettre de diminuer l'inflammation. Elle est bien tolérée avec peu d'effets indésirables. Il faut au minimum 3 mois de traitement pour observer les premiers effets avec une application 2 fois par jour et des concentrations de 2 à 5%.

Le niacinamide inhibe le transfert de la mélanine vers les couches supérieures de l'épiderme. Il permet aussi d'inhiber les cytokines telles que IL-1, IL-6, IL-8 et TNF-3 et donc il possède donc un rôle anti-inflammatoire. Comme les molécules sus-citées, il possède une très bonne tolérance. Il s'applique 2 fois par jour pendant 8 semaines à des concentrations de 2 à 4%.

La vitamine C possède un rôle anti-oxydant. Elle va transformer la mélanine et ses intermédiaires d'une forme oxydée à une forme réduite avec peu de pigmentation. La vitamine C est naturellement présente dans la peau cependant, il a été montré que chez les patients avec une inflammation, il y aurait une carence cutanée en vitamine C. La vitamine C permettrait de réduire l'inflammation. Elle s'utilise 2 fois par jour pendant 6 mois, à des concentrations de 15 à 20%.

Si les 4 molécules présentées ci-dessus n'ont pas fonctionné, il est possible d'appliquer des molécules plus agressives.

L'acide kojique peut être utilisé. Il permet d'inhiber la tyrosinase par chélation des ions cuivriques qui sont des cofacteurs essentiels de l'enzyme. L'acide kojique s'applique pendant 3 mois à une concentration de 1 à 2%, 2 fois par jour. Cependant, l'acide kojique pour être actif doit être associé avec une autre molécule. Il provoque des desquamations et des irritations de la peau et peut aussi posséder une action cancérogène.

L'hydroquinone est le composé de référence dans l'hyperpigmentation de la peau. Elle peut être utilisée à des concentration de 2 à 5 %, 2 fois par jour pendant 3 mois. Cependant, l'hydroquinone est un produit très irritant et une HPI peut survenir après l'application. La molécule doit donc être utilisée en dernière intention dans le cas d'une HPI chez une personne avec phototype I à III.

2. Lasers

Si les traitements dermocosmétiques n'ont pas fonctionné, il est possible d'effectuer un traitement au laser.

Le laser Q-switch Nd YAG 1064 nm est le laser de choix dans le traitement de l'hyperpigmentation de la peau. Il traite principalement les lésions pigmentaires intra dermiques. Le laser génère donc peu d'HPI. Le traitement est de 4 à 6 séances espacées de 2 mois chacune.

Le laser Thulium minimise l'inflammation en ciblant principalement les cellules épidermiques en induisant un remodelage du derme supérieur. Il est donc utilisable dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Il est utilisé en association avec l'acide tranexamique pour de meilleurs

résultats. Il faut compter généralement 3 à 4 séances avec un intervalle de 4 semaines entre 2 séances.

Après la séance de laser, l'acide tranexamique doit être directement appliqué chez les patients à hauteur de 2 fois par jour pendant 7 jours.

Les lasers à Erbium et les lasers à CO₂ sont tous les deux des lasers ablatifs, ils peuvent donc provoquer une HPI liée à leur utilisation. Ils enlèvent les tissus endommagés tout en aplanissant les reliefs, en atténuant les cicatrices et les rides tout en éclaircissant et uniformisant le teint. Pour le laser Erbium, il faut compter 4 séances espacées de 4 à 6 semaines. Pour le laser CO₂, il faut 2 à 3 séances espacées de 4 semaines. Après les séances, des saignements et des croûtes apparaissent du fait du caractère ablatif du laser. Le laser Erbium possède une cicatrisation plus rapide qu'avec un laser à CO₂.

3. Peelings

Si le traitement par laser n'a pas suffisamment fonctionné, il est possible d'associer par la suite des peelings.

Les peelings possèdent des actions dépigmentantes et kératolytiques à une concentration supérieure à 5%. Ils détruisent la couche superficielle de la peau (épiderme) et donc éliminent la mélanine accumulée dans celle-ci.

L'acide phytique possède un pH bas qui lui confère plus d'efficacité. Il n'y aura donc pas de sensation de brûlure comme avec l'acide glycolique. Il peut être utilisé seul ou en association, à des concentrations de 5 à 6%, tous les 15 jours. Il faut compter environ 4 à 6 séances.

L'acide glycolique a un petit poids moléculaire et pénètre donc plus facilement dans la peau contrairement à l'acide mandélique. L'acide glycolique peut être utilisé seul ou en association, à une concentration de 30 à 70%, tous les 15 jours. Il faut compter environ 4 à 6 séances. L'acide mandélique peut être utilisé seul ou en association, à une concentration de 10 à 15 %, tous les 15 jours. Il faut compter 4 séances pour avoir un effet (voir figure 38).

Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes I à III selon Fitzpatrick

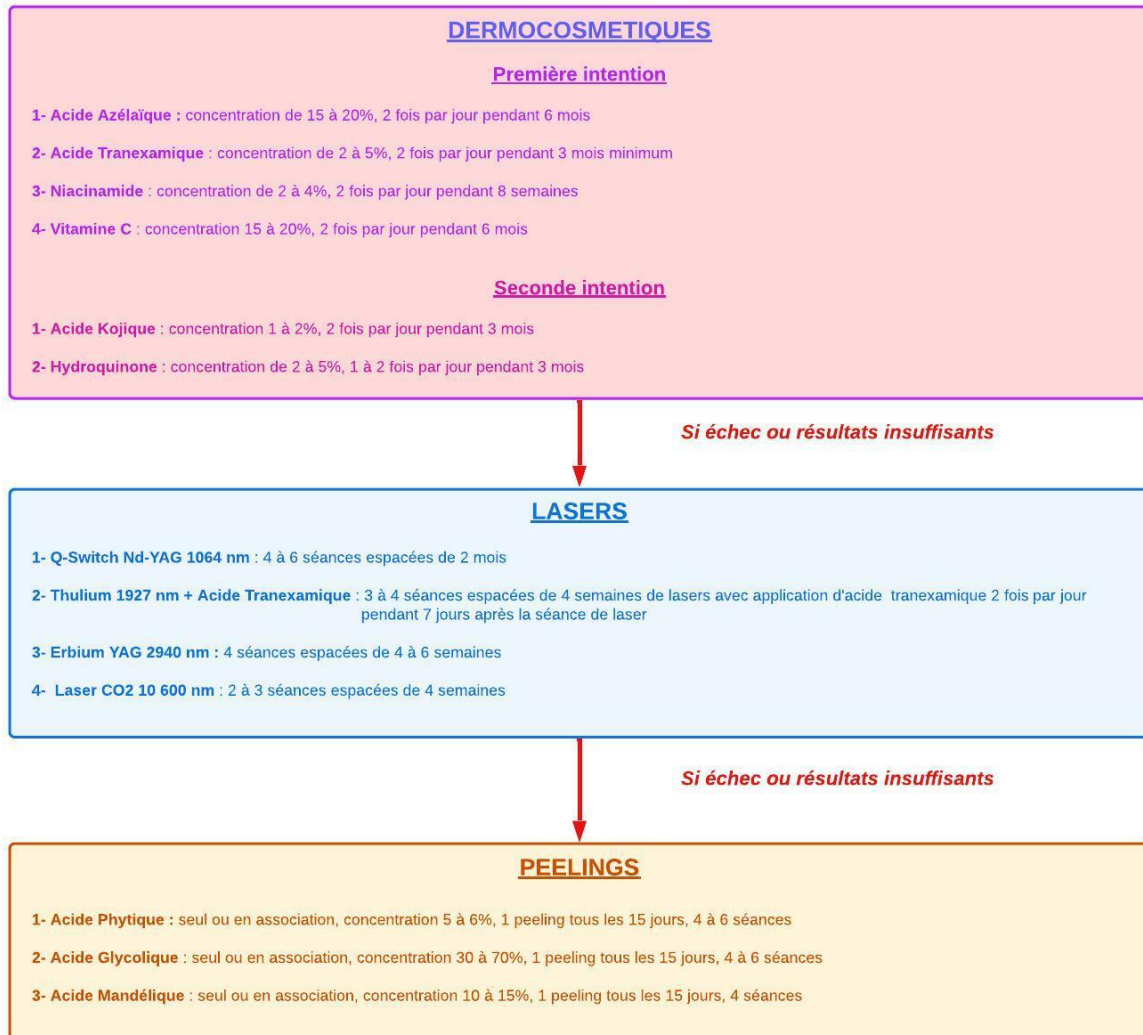


Figure 38: Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes I à III selon Fitzpatrick

C. Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes IV à VI selon Fitzpatrick

Les peaux avec un phototype foncé possèdent plus de mélanine que les personnes avec un phototype clair. Il va donc être plus difficile d'enlever un excès de mélanine. Le risque d'HPI lié au traitement sera aussi plus présent. Il est donc important d'utiliser des traitements peu abrasifs.

1. Dermocosmétiques

L'acide azelaïque, l'acide tranexamique, le niacinamide et la vitamine C peuvent toujours être utilisés chez les personnes avec un phototype foncé dans les mêmes conditions et concentrations qu'énoncées précédemment. Les molécules d'acide kojique et d'hydroquinone ne sont pas recommandées ici : l'acide kojique provoque des desquamations et l'hydroquinone, elle, n'est pas assez sélective au niveau des mélanocytes.

2. Peelings

Si les traitements dermocosmétiques ne fonctionnent pas suffisamment, les peelings seront envisagés.

L'acide phytique sera utilisé en première intention dans le choix d'un peeling. Il est plus doux que les deux autres molécules et entraîne moins de risque d'HPI.

L'acide mandélique et l'acide glycolique pourront toujours être utilisés, cependant à des plus petites concentrations pour éviter l'HPI (20% pour l'acide glycolique et 10% pour l'acide mandélique).

3. Lasers

Les lasers fractionnés sont à privilégier car ils représentent moins de risques de décoloration chez les personnes avec un phénotype foncé, en induisant moins de lésions tissulaires avec une stimulation des mélanocytes. Les lasers ablatifs sont à déconseiller chez ces patients au risque de provoquer une HPI.

Le laser Q-switch Nd-YAG peut être utilisé chez tous les types de peau I à VI. Cependant il a été montré qu'une hypopigmentation transitoire de type confettis avec un laser Q-switch Nd-YAG peut être présente chez les patients avec un phototype III-VI. Il est donc déconseillé de l'utiliser dans ce cas.

Le seul laser recommandé et utilisable, après les traitements dermocosmétiques et les peelings, sera le laser au Thulium en association avec l'acide tranexamique (voir figure 39).

Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes IV à VI selon Fitzpatrick

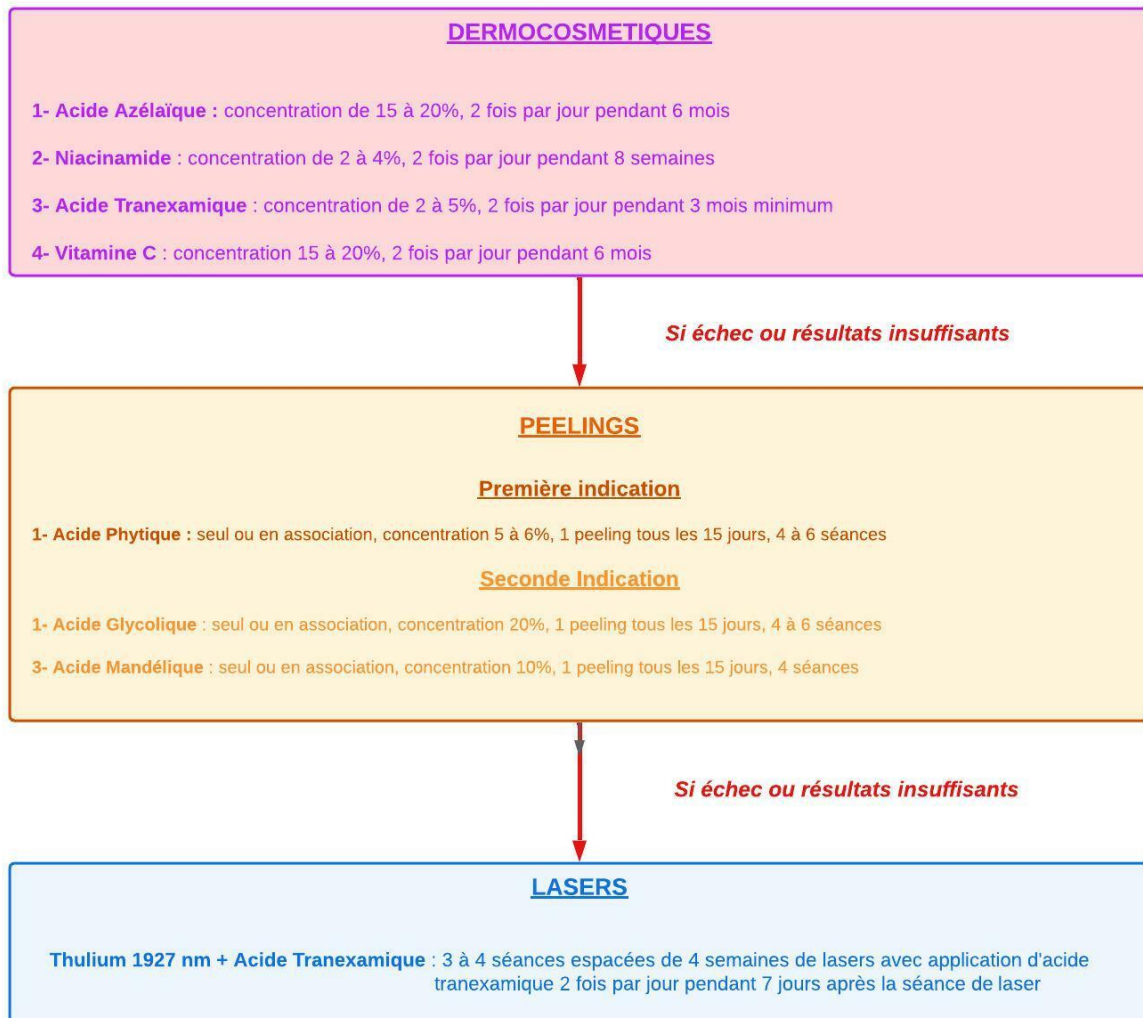


Figure 39: Proposition de prise en charge de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale pour les phototypes IV à VI selon Fitzpatrick

Conclusion

Les virus impliqués dans l'hyperpigmentation de la peau sont nombreux. Ces virus appartiennent, en majorité, à la famille *herpesviridae*. Lors de l'infection virale, un processus d'hyperpigmentation post-inflammatoire peut survenir. Elle résulte d'une surproduction de mélanine ou d'une dispersion irrégulière du pigment après une inflammation cutanée. La prévention est un élément essentiel pour éviter les cicatrices et une prise en charge précoce des infections virales permet d'éviter une hyperpigmentation. Le soleil est un facteur favorisant, il est donc essentiel de prôner une éviction solaire ou une bonne protection solaire contre les UVA et les UVB. Lorsque les lésions sont installées, des traitements dermocosmétiques peuvent être proposés tout comme des peelings ou des lasers. Les protocoles de traitement sont différents en fonction du phototype de peau donné par Fitzpatrick. Les traitements dermocosmétiques à privilégier sont ceux avec peu d'effets secondaires et qui sélectionnent les mélanocytes anormaux des mélanocytes constitutionnels. Quatre molécules ont particulièrement attiré notre attention : l'acide azélaïque, l'acide tranexamique, le niacinamide et la vitamine C. Si les traitements dermocosmétiques ne suffisent pas à atténuer les lésions, il est possible d'utiliser un peeling ou du laser. La molécule de choix pour le peeling est l'acide phytique, il donne peu d'effets indésirables et peut être utilisé chez les patients avec un phototype foncé (IV à VI), les autres peelings paraissant trop agressifs sur ces dermes. L'utilisation des lasers est aussi dépendante du phototype. Lors de l'utilisation d'un laser, il est important de faire attention car une hyperpigmentation post-inflammatoire peut être induite par le laser. Souvent l'hyperpigmentation post-inflammatoire est générée par l'utilisation de laser ablatif (Erbium ou CO₂). Il est donc préférable d'utiliser un laser non ablatif comme celui au Thulium, beaucoup plus doux chez les patients avec un phototype foncé. Le laser Thulium peut aussi être associé à l'acide tranexamique pour de meilleurs résultats. La recherche a permis ces dernières années de développer de nouvelles molécules et de nouvelles techniques de lasers. Cependant, pour une utilisation optimale de ces nouveaux outils, il serait nécessaire de développer une technique permettant de déterminer la localisation exacte de l'hyperpigmentation (derme ou épiderme). La prise en charge des patients atteints d'hyperpigmentation serait alors améliorée. Une bonne coordination entre les dermatologues, les médecins et les pharmaciens est nécessaire pour aider les patients dans leurs démarches de soins.

Bibliographie

1. Darji K, Varade R, West D, Armbrecht ES, Guo MA. Psychosocial Impact of Postinflammatory Hyperpigmentation in Patients with Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. mai 2017 [cité 10 févr 2022];10(5):18-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479473/>
2. Larousse É. Définitions : virus - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. 2022 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/virus/82157>
3. Whitley RJ. Herpesviruses. In: Baron S, éditeur. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8157/>
4. Kurt-Jones EA, Orzalli MH, Knipe DM. Innate Immune Mechanisms and Herpes Simplex Virus Infection and Disease. In: Osterrieder K, éditeur. *Cell Biology of Herpes Viruses* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 12 févr 2022]. p. 49-75. (Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology; vol. 223). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-53168-7_3
5. Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N, Bueno SM, Kalergis AM, González PA. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 30 avr 2019 [cité 18 oct 2022];9:127. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2019.00127/full>
6. DUPIN N, CRIBIER B, VABRES P, MARTIN L. *Dermatologie* [Internet]. 7^e éd. France: ELSEVIER MASSON; 2017 [cité 21 févr 2022]. (ELSEVIER MASSON). Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/pdfreader/dermatologie15185949>
7. Cole S. Herpes Simplex Virus. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. sept 2020 [cité 12 févr 2022];55(3):337-45. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029646520300323>
8. WHO. Herpes simplex virus [Internet]. 2020 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
9. Ameli. Varicelle : symptômes et évolution [Internet]. 2022 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/varicelle/reconnaitre-varicelle-enfant>
10. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_22_Varicella_FRENCH_R1.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_22_Varicella_FRENCH_R1.pdf
11. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. :11.
12. Ameli. Reconnaître le zona [Internet]. 2021 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/meurthe-et-moselle/assure/sante/themes/zona/reconnaitre-zona>

13. WHO. Measles [Internet]. 2019 [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
14. Ameli. Symptômes, diagnostic et évolution de la rougeole [Internet]. 2020 [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/meurthe-et-moselle/assure/sante/themes/rougeole/symptomes-diagnostic-evolution>
15. WHO. Principaux repères sur la rubéole [Internet]. 2019 [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
16. Ameli. Symptômes, diagnostic et évolution de la rubéole [Internet]. 2021 [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/meurthe-et-moselle/assure/sante/themes/rubeole/symptomes-diagnostic-evolution>
17. Marion J. Les produits dépigmentants : le point en 2003; recherche d'une activité anti-tyrosinase dans des extraits végétaux. [[S.l.]]: [s.n.]; 2003.
18. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology* [Internet]. 2008 [cité 29 mars 2022];17(12):1063-72. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>
19. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
20. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* [Internet]. 12 août 2017 [cité 16 mars 2022];9(8):866. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579659/>
21. D'Mello S, Finlay G, Baguley B, Askarian-Amiri M. Signaling Pathways in Melanogenesis. *IJMS* [Internet]. 15 juill 2016 [cité 12 avr 2022];17(7):1144. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/1144>
22. Serre C, Busuttill V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. août 2018 [cité 12 avr 2022];40(4):328-47. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ics.12466>
23. Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - existing and new approaches: Melanogenesis and skin-lightening agents. *International Journal of Cosmetic Science* [Internet]. juin 2011 [cité 12 avr 2022];33(3):210-21. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x>
24. Fu C, Chen J, Lu J, Yi L, Tong X, Kang L, et al. Roles of inflammation factors in melanogenesis (Review). *Mol Med Report* [Internet]. 17 janv 2020 [cité 4 avr 2022]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.10950>
25. Carcelain G, Chevailler A, Fournel S, Gubel B, Lelièvre JD, Seillès E, et al. *Immunologie fondamentale et immunopathologie* [Internet]. 2^e éd. France; 2018 [cité 19 avr 2022]. (Elibrary France). Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/pdfreader/immunologie-fondamentale-et-immunopathologie15187013>

26. Taylor S, Grimes P, Lim J, Im S, Lui H. Postinflammatory Hyperpigmentation. *J Cutan Med Surg* [Internet]. juill 2009 [cité 30 mars 2022];13(4):183-91. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7750.2009.08077>
27. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Vierkant RA, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. The role of polymorphisms in Toll-like receptors and their associated intracellular signaling genes in measles vaccine immunity. *Hum Genet* [Internet]. oct 2011 [cité 20 avr 2022];130(4):547-61. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924423/>
28. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory Hyperpigmentation. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. juill 2010 [cité 20 avr 2022];3(7):20-31. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921758/>
29. Passeron T. L'hyperpigmentation post-inflammatoire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. déc 2016 [cité 31 mai 2022];143:S15-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963818300796>
30. Cardinali G, Kovacs D, Picardo M. Mécanismes de l'hyperpigmentation post-inflammatoire : ce que le lentigo actinique nous a appris. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. nov 2012 [cité 31 mai 2022];139:S96-101. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963812701187>
31. Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites: possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment Cell Res.* nov 1992;5(5 Pt 2):357-61.
32. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. août 2018 [cité 10 mai 2022];19(4):489-503. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-017-0333-6>
33. Park JY, Park JH, Kim SJ, Kwon JE, Kang HY, Lee ES, et al. Two histopathological patterns of postinflammatory hyperpigmentation: epidermal and dermal. *Journal of Cutaneous Pathology* [Internet]. 2017 [cité 10 mai 2022];44(2):118-24. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cup.12849>
34. Gurgel S. Les lésions hyperpigmentées et la cosmétique [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2221/>
35. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology* [Internet]. sept 2019 [cité 17 mai 2022];37(5):430-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X1930121X>
36. Nieuweboer-Krobotova L. Hyperpigmentation: types, diagnostics and targeted treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2013 [cité 10 mai 2022];27(s1):2-4. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12048>

37. VIDAL. Recommandations Herpès cutanéomuqueux [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/herpes-cutaneomuqueux-1479.html>
38. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents: HSVK pathophysiology and treatment. *Clinical & Experimental Ophthalmology* [Internet]. déc 2016 [cité 29 mai 2022];44(9):824-37. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ceo.12785>
39. Cunha BA, Baron J. The pharmacokinetic basis of oral valacyclovir treatment of herpes simplex virus (HSV) or varicella zoster virus (VZV) meningitis, meningoencephalitis or encephalitis in adults. *Journal of Chemotherapy* [Internet]. 4 mars 2017 [cité 29 mai 2022];29(2):122-5. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947815Y.0000000065>
40. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res* [Internet]. 31 oct 2018 [cité 29 mai 2022];7:1726. Disponible sur: <https://f1000research.com/articles/7-1726/v1>
41. Polansky H, Javaherian A, Itzkovitz E. Clinical Trial of Herbal Treatment Gene-Eden-VIR/Novirin in Oral Herpes. *J Evid Based Complementary Altern Med* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 29 mai 2022];23:2515690X1880626. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2515690X18806269>
42. Mammari N, Hamblin MR, Rauger P, Boyer L, Varbanov M. Phototherapy-Based Treatment for Sexually Transmitted Infections—Shining Light into Unexplored Territory. *Venereology* [Internet]. 4 juill 2022 [cité 5 juill 2022];1(2):170-86. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2674-0710/1/2/12>
43. Ferreira DC, Reis HLB, Cavalcante FS, Santos KRN dos, Passos MRL. Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. juin 2011 [cité 30 mai 2022];44:397-9. Disponible sur: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/fjwCjdR7LFGCzk4Z77k4cLL/?lang=en>
44. VIDAL. Recommandations Varicelle [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/varicelle-1474.html>
45. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella Zoster Virus Infection: Clinical Features, Molecular Pathogenesis of Disease, and Latency. :23.
46. VIDAL. Recommandations Zona [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/zona-1473.html>
47. Ameli. Rubéole : le traitement des symptômes [Internet]. 2021 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rubeole/traitement>
48. Ameli. Rougeole : quel traitement ? [Internet]. 2020 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rougeole/traitement>

49. Burn C, Ramsey N, Garforth SJ, Almo S, Jacobs WR, Herold BC. A Herpes Simplex Virus (HSV)-2 Single-Cycle Candidate Vaccine Deleted in Glycoprotein D Protects Male Mice From Lethal Skin Challenge With Clinical Isolates of HSV-1 and HSV-2. 2018;5.
50. Xu X, Zhang Y, Li Q. Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. :12.
51. Ministère des solidarités et de la santé. Le calendrier des vaccinations - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2022 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
52. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules* [Internet]. 27 mars 2020 [cité 18 mai 2022];25(7):1537. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/7/1537>
53. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH. The Role of Sunscreen in Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2020 [cité 17 mai 2022];65(1):5-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986132/>
54. Maymone MBC, Neamah HH, Wirya SA, Patzelt NM, Zancanaro PQ, Vashi NA. Sun-protective behaviors in patients with cutaneous hyperpigmentation: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. mai 2017 [cité 17 mai 2022];76(5):841-846.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962216312427>
55. Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. *J Cutan Med Surg* [Internet]. juill 2019 [cité 18 mai 2022];23(4):357-69. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475419856611>
56. Gorlier C, Ortonne JP. Produits dépigmentants. *EMC - Cosmétologie et dermatologie esthétique* [Internet]. janv 2006 [cité 20 juin 2022];1(1):1-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1283014306750841>
57. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: What lies ahead? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2020 [cité 21 juin 2022];86(1):8. Disponible sur: <https://ijdvl.com/future-therapies-in-melasma-what-lies-ahead/>
58. INRS. Hydroquinone (FT 159). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. 2006 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_159
59. Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: Safety profile, duration of use and when should we stop? *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. sept 2010 [cité 21 juin 2022];21(5):272-5. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546630903341945>
60. Chandra M, Levitt J, Pensabene C. Hydroquinone Therapy for Post-inflammatory Hyperpigmentation Secondary to Acne: Not Just Prescribable by Dermatologists. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2012 [cité 21 juin 2022];92(3):232-5. Disponible sur: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1225>

61. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Hydroquinone: myths and reality. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. juin 2021 [cité 21 juin 2022];46(4):636-40. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.14480>
62. Lipsker D, Lenormand C. Hyperpigmentations. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* [Internet]. oct 2019 [cité 14 juin 2022];146(10):666-82. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819302145>
63. Sofen B, Prado G, Emer J. Mise à jour du traitement du mélasma et de l'hyperpigmentation post-inflammatoire [Internet]. 2016 [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/melasma/melasma-post-inflammatory-hyperpigmentation-treatment/>
64. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Traitements topiques pour le mélasma et l'hyperpigmentation post-inflammatoire [Internet]. 2006 [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/hyperpigmentation/treatments-melasma-pih/>
65. Szymański Ł, Skopek R, Palusińska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S, et al. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. *Cells* [Internet]. 11 déc 2020 [cité 28 juin 2022];9(12):2660. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2660>
66. Chandrashekar B, Ashwini K, Vasanth V, Navale S. Retinoic acid and glycolic acid combination in the treatment of acne scars. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015 [cité 28 juin 2022];6(2):84-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375771/>
67. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA* [Internet]. 23 nov 2021 [cité 28 juin 2022];326(20):2055. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786495>
68. VIDAL. EFFICORT HYDROPHILE 0,127 % crème [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/efficort-hydrophile-0-127-creme-5887.html>
69. Number 6 SV 9. Agents topiques utilisés dans la prise en charge de l'hyperpigmentation [Internet]. 2004 [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/hyperpigmentation/topical-agents/>
70. Fitton A, Goa KL. Azelaic Acid: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Hyperpigmentary Skin Disorders. *Drugs* [Internet]. mai 1991 [cité 5 juill 2022];41(5):780-98. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-199141050-00007>
71. Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. sept 2016 [cité 5 juill 2022];15(3):269-82. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12217>
72. Couteau C, Coiffard L. Overview of Skin Whitening Agents: Drugs and Cosmetic Products. *Cosmetics* [Internet]. 25 juill 2016 [cité 5 juill 2022];3(3):27. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/2079-9284/3/3/27>

73. Jacobus Berlitz S, De Villa D, Maschmann Inácio LA, Davies S, Zatta KC, Guterres SS, et al. Azelaic acid-loaded nanoemulsion with hyaluronic acid – a new strategy to treat hyperpigmentary skin disorders. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [Internet]. 3 avr 2019 [cité 5 juill 2022];45(4):642-50. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2019.1569032>
74. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. févr 2019 [cité 12 juill 2022];110:582-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332218367477>
75. Khezri K, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Akbari J, Rostamkalaei SS. An emerging technology in lipid research for targeting hydrophilic drugs to the skin in the treatment of hyperpigmentation disorders: kojic acid-solid lipid nanoparticles. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 12 juill 2022];48(1):841-53. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2020.1770271>
76. Aboul-Einien MH, Kandil SM, Abdou EM, Diab HM, Zaki MSE. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, *in vitro*, *ex vivo* and clinical evaluation for melasma treatment. *Journal of Liposome Research* [Internet]. 2 janv 2020 [cité 25 juill 2022];30(1):54-67. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08982104.2019.1585448>
77. Pullar J, Carr A, Vissers M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* [Internet]. 12 août 2017 [cité 25 juill 2022];9(8):866. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/8/866>
78. PubChem. Tranexamic acid [Internet]. 2022 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5526>
79. Sirithanabadeekul P, Srieakpanit R. Intradermal tranexamic acid injections to prevent post-inflammatory hyperpigmentation after solar lentigo removal with a Q-switched 532-nm Nd:YAG laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* [Internet]. 17 nov 2018 [cité 23 sept 2022];20(7-8):398-404. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14764172.2018.1444770>
80. Kim H, Moon S, Cho S, Lee J, Kim H. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm Venerol* [Internet]. 2017 [cité 26 juill 2022];97(7):776-81. Disponible sur: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2668>
81. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. sept 2017 [cité 26 juill 2022];7(3):305-18. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-017-0194-1>
82. da Silva Souza ID, Lampe L, Winn D. New topical tranexamic acid derivative for the improvement of hyperpigmentation and inflammation in the sun-damaged skin. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. févr 2021 [cité 26 juill 2022];20(2):561-5. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.13545>

83. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. juin 2020 [cité 26 juill 2022];45(4):445-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.14115>
84. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies: TARAZ et al. *Dermatologic Therapy* [Internet]. mai 2017 [cité 26 juill 2022];30(3):e12465. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12465>
85. Bains P, Kaur M, Kaur J, Sharma S. Nicotinamide: Mechanism of action and indications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2018 [cité 27 juill 2022];84(2):234. Disponible sur: <https://ijdvl.com/nicotinamide-mechanism-of-action-and-indications-in-dermatology/>
86. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2002 [cité 27 juill 2022];147(1):20-31. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x>
87. Hollinger JC, Angra K, Halder RM. Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. févr 2018 [cité 27 juill 2022];11(2):28-37. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843359/>
88. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2011 [cité 27 juill 2022];2011:379173. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142702/>
89. Sugimoto K, Nishimura T, Nomura K, Sugimoto K, Kuriki T. Inhibitory Effects of a-*Arbutin* on Melanin Synthesis in Cultured Human Melanoma Cells and a Three-Dimensional Human Skin Model. 2004;27(4):5.
90. INRS. Résorcinol (FT 178). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. 2018 [cité 18 août 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_178
91. Kolbe L, Mann T, Gerwat W, Batzer J, Ahlheit S, Scherner C, et al. 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2013 [cité 18 août 2022];27(s1):19-23. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12051>
92. ANSES. L'Anses propose d'identifier le résorcinol comme un perturbateur endocrinien avéré pour l'Homme [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%99anses-propose-d%E2%80%99identifier-le-r%C3%A9sorcinol-comme-un-perturbateur-endocrinien-av%C3%A9r%C3%A9-pour-l>



93. Sharad J. Glycolic acid peel therapy & a current review. CCID [Internet]. nov 2013 [cité 30 juill 2022];281. Disponible sur: <http://www.dovepress.com/glycolic-acid-peel-therapy-ndash-a-current-review-peer-reviewed-article-CCID>
94. Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules* [Internet]. 10 avr 2018 [cité 30 juill 2022];23(4):863. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/863>
95. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. août 2019 [cité 30 juill 2022];81(2):313-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962218330494>
96. Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clinics in Dermatology* [Internet]. mars 2017 [cité 30 juill 2022];35(2):179-82. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X16302723>
97. Rana S, Mendiratta V, Chander R. Efficacy of microneedling with 70% glycolic acid peel vs microneedling alone in treatment of atrophic acne scars-A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. déc 2017 [cité 30 juill 2022];16(4):454-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12377>
98. Garg VK, Sinha S, Sarkar R. Glycolic Acid Peels Versus Salicylic-Mandelic Acid Peels in Active Acne Vulgaris and Post-Acne Scarring and Hyperpigmentation: A Comparative Study. *Dermatologic Surgery* [Internet]. janv 2009 [cité 30 juill 2022];35(1):59-65. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1524-4725.2008.34383.x>
99. Valle-González ER, Jackman JA, Yoon BK, Mokrzecka N, Cho NJ. pH-Dependent Antibacterial Activity of Glycolic Acid: Implications for Anti-Acne Formulations. *Sci Rep* [Internet]. déc 2020 [cité 30 juill 2022];10(1):7491. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-64545-9>
100. PubChem. Mandelic acid [Internet]. 2022 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1292>
101. Jacobs S, Culbertson E. Effects of Topical Mandelic Acid Treatment on Facial Skin Viscoelasticity. *Facial plast Surg* [Internet]. déc 2018 [cité 31 juill 2022];34(06):651-6. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1676048>
102. PubChem. Phytic acid [Internet]. 2022 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/890>
103. Faghihi G, Taheri A, Shahmoradi Z, Nilforoushzadeh MA. Solution of Azelaic Acid (20%), Resorcinol (10%) and Phytic Acid (6%) Versus Glycolic Acid (50%) Peeling Agent in the Treatment of Female Patients with Facial Melasma. *Adv Biomed Res* [Internet]. 22 févr 2017 [cité 27 juill 2022];6:9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343614/>
104. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. *J Cutan Aesthet Surg*. oct 2012;5(4):247-53.

105. Poli F. CO 23 : Hyperpigmentations du visage sur peaux mates et foncées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. avr 2016 [cité 25 août 2022];143(4):S28. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963816301508>
106. Taoufik PJ. *Intérêt des lasers en dermato-cosmétologie*. [Rabat]; 2016.
107. Preissig J, Hamilton K, Markus R. Current Laser Resurfacing Technologies: A Review that Delves Beneath the Surface. *Seminars in Plastic Surgery* [Internet]. 1 nov 2012 [cité 15 sept 2022];26(03):109-16. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1329413>
108. Mordon S. Applications médicales du laser. *Reflets phys* [Internet]. oct 2010 [cité 8 sept 2022];(21):65-9. Disponible sur: <http://www.refletsdelaphysique.fr/10.1051/refdp/20102165>
109. Passeron T. Lasers. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. nov 2012 [cité 19 sept 2022];139:S108-14. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963812701205>
110. Fabi SG, Friedmann DP, Niwa Massaki AB, Goldman MP. A randomized, split-face clinical trial of low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser versus low-fluence Q-switched alexandrite laser (755 nm) for the treatment of facial melasma: LOW FLUENCE QS-Nd:YAG VERSUS QSAL FOR MELASMA. *Lasers Surg Med* [Internet]. sept 2014 [cité 23 sept 2022];46(7):531-7. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.22263>
111. Lee YJ, Shin HJ, Noh TK, Choi KH, Chang SE. Treatment of Melasma and Post-Inflammatory Hyperpigmentation by a Picosecond 755-nm Alexandrite Laser in Asian Patients. *Ann Dermatol* [Internet]. 2017 [cité 23 sept 2022];29(6):779. Disponible sur: <https://anndermatol.org/DOIX.php?id=10.5021/ad.2017.29.6.779>
112. Barrett T, de Zwaan S. Picosecond alexandrite laser is superior to Q-switched Nd:YAG laser in treatment of minocycline-induced hyperpigmentation: A case study and review of the literature. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* [Internet]. 17 nov 2018 [cité 23 sept 2022];20(7-8):387-90. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14764172.2017.1418514>
113. Lee MC, Lin YF, Hu S, Huang YL, Chang SL, Cheng CY, et al. A split-face study: comparison of picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in the treatment of melasma in Asians. *Lasers Med Sci* [Internet]. nov 2018 [cité 23 sept 2022];33(8):1733-8. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-018-2529-2>
114. Ren R, Bao S, Qian W, Zhao H. 755-nm Alexandrite Picosecond Laser with a Diffractive Lens Array or Zoom Handpiece for Post-Inflammatory Hyperpigmentation: Two Case Reports with a Three-Year Follow-Up. *CCID* [Internet]. oct 2021 [cité 23 sept 2022];Volume 14:1459-64. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/755-nm-alexandrite-picosecond-laser-with-a-diffractive-lens-array-or-z-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
115. Kurmuş G, Tatlıparmak A, Aksoy B, Koç E, Aşiran Serdar Z, Ergin C. Efficacy and safety of 1927 nm fractional Thulium fiber laser for the treatment of melasma: a retrospective study of 100 patients. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* [Internet]. 17 nov 2019 [cité 23

- sept 2022];21(7-8):408-11. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14764172.2019.1683581>
116. Wang JV, Christman MP, Feng H, Ferzli G, Jeon H, Geronemus RG. Laser-assisted delivery of tranexamic acid for melasma: Pilot study using a novel 1927 nm fractional thulium fiber laser. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. janv 2021 [cité 23 sept 2022];20(1):105-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.13817>
117. Kim SM, Hwang S, Almurayshid A, Park M, Oh SH. Non-Ablative 1927 nm Fractional Thulium Fiber Laser: New, Promising Treatment Modality for Riehl's Melanosis. *Lasers Surg Med* [Internet]. juill 2021 [cité 23 sept 2022];53(5):640-6. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.23341>
118. Tao J, Champlain A, Weddington C, Moy L, Tung R. Treatment of burn scars in Fitzpatrick phototype III patients with a combination of pulsed dye laser and non-ablative fractional resurfacing 1550 nm erbium:glass/1927 nm thulium laser devices. *Scars Burn Heal* [Internet]. 23 févr 2018 [cité 24 sept 2022];4:2059513118758510. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965338/>
119. Chathra N, Mysore V. Resurfacing of Facial Acne Scars With a New Variable-Pulsed Er:YAG Laser in Fitzpatrick Skin Types IV and V. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2018 [cité 24 sept 2022];11(1):20-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921445/>
120. Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach H -J., et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. juin 2019 [cité 23 sept 2022];33(6):987-1005. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.15497>
121. de Moraes OO, Lemos ÉFL, Sousa MC dos S, Gomes CM, Costa IMC, de Paula CDR. The use of ablative lasers in the treatment of facial melasma*. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013 [cité 24 sept 2022];88(2):238-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3750887/>
122. Oram Y, Akkaya AD. Refractory Postinflammatory Hyperpigmentation Treated Fractional CO2 Laser. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. mars 2014 [cité 24 sept 2022];7(3):42-4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970832/>
123. Lecocq C, Pirard D. L'utilisation des lasers en dermatologie. *Rev Med Brux*. 2013;8.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 31/03/2023

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : RAUGER Pauline.</p> <p><u>Sujet</u> : L'hyperpigmentation de la peau d'origine virale et les nouvelles thérapeutiques associées.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Anne Sapin-Minet, Enseignant-chercheur (professeur). Directeur : Elsa Dubois, Docteur en médecin esthétique. Co-directeur : Mihayl Varbanov, Enseignant-chercheur. Juges : Stéphanie Michelet, Pharmacien adjoint d'officine.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Elsa Dubois, visa de validation le 11/02/2023.</p> <p>Président de jury : Anne Sapin-Minet, visa de validation le 14/02/2023.</p> <p>Réfèrent des thèses d'exercice, visa de validation le 14/02/2023.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL Nancy, le 01.03.2023</p> 	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Hélène BOULANGER Nancy, le</p>  <p>N° d'enregistrement : 12885 C</p>

N° d'identification : 12 885 C

TITRE

L'hyperpigmentation de la peau d'origine virale et les nouvelles thérapeutiques associées.

Thèse soutenue le : 31 mars 2023

Par Pauline RAUGER

RESUME :

Les virus impliqués dans l'hyperpigmentation de la peau sont nombreux. Ces virus appartiennent, en majorité, à la famille *herpesviridae*. Lors de l'infection virale, un processus d'hyperpigmentation post-inflammatoire peut survenir. Elle résulte d'une surproduction de mélanine ou d'une dispersion irrégulière du pigment après une inflammation cutanée. La prévention est un élément essentiel pour éviter les cicatrices et une prise en charge précoce des infections virales permet d'éviter une hyperpigmentation. Lorsque les lésions sont installées, des traitements dermocosmétiques peuvent être proposés tout comme des peelings ou des lasers. Les protocoles de traitement sont différents en fonction du phototype de peau donné par Fitzpatrick. Les traitements dermocosmétiques à privilégier sont ceux avec peu d'effets secondaires et qui sélectionnent les mélanocytes anormaux des mélanocytes constitutionnels. Lors de l'utilisation d'un laser, il est important de faire attention à une hyperpigmentation post-inflammatoire qui peut être induite par le laser. Souvent l'hyperpigmentation post-inflammatoire est générée par l'utilisation de laser ablatif (Erbium ou CO₂). Il est donc préférable d'utiliser un laser non ablatif comme celui au Thulium, beaucoup plus doux chez les patients avec un phototype foncé. Le laser Thulium peut aussi être associé à l'acide tranexamique pour de meilleurs résultats. Un protocole de traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire post-virale est proposé dans cette thèse. Ces arbres décisionnels pourraient être mis à la disposition des professionnels de santé comme les dermatologues, les infectiologues, les médecins généralistes et les médecins esthétiques, afin de les accompagner dans la prise en charge des HPI post-virales de leurs patients.

MOTS CLES : Hyperpigmentation, virale, herpesviridae, dermocosmétique, peeling, laser

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Directeur : Dr. Elsa DUBOIS	Centre de Médecine Esthétique des Glacis	Expérimentale <input type="checkbox"/>
Co-directeur : Dr. Mihayl VARBANOV	Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM)	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle