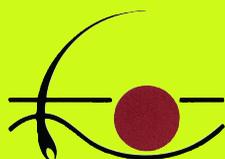


Les Nouvelles Dermatologiques

ENGLISH
FRENCH
INTERNATIONAL
JOURNAL

JOURNAL SCIENTIFIQUE DE LA FÉDÉRATION FRANÇAISE DE FORMATION CONTINUE ET D'ÉVALUATION EN DERMATOLOGIE-VÉNÉRÉOLOGIE



► Efficacité d'un nouveau
trio dépigmentant
Melanex® Trio
dans le mélasma :
résultats cliniques,
biométrologiques, qualité
de vie, analyse d'images

*Effectiveness of a new
depigmenting trio,
Melanex® Trio
in melasma: clinical and
biometrological results,
quality of life,
image analysis*

J.-L. LEVY¹, F. PONS², L. AGOPIAN³, N. PICCARDI⁴, C. DE BELILOVSKY⁴,
B. CHADOUTAUD⁵, P. MSIKA³ - ¹Centre Laser Dermatologique - Marseille
²Biophyderm SA - Montpellier - ³Centre R et D - Laboratoires Expanscience
Épernon - ⁴Dermatologue Conseil - ⁵ClinReal Online - Toulouse

*Avril
2006*

Vol 25 - N° 4 : 319-329

TIRÉ À PART

Arnette

Efficacité d'un nouveau trio dépigmentant dans le mélasma Effectiveness of a new depigmenting trio in melasma

Le mélasma est un désordre pigmentaire fréquent caractérisé par des taches pigmentées sur le visage. Il atteint principalement les femmes de phototype foncé. La distribution des taches hyperpigmentées est limitée à différentes zones du visage (centrofaciale, malar ou mandibulaire). Le mélasma est habituellement multifactoriel et lié à une interaction entre rayonnement solaire et hormones féminines (grossesse, pilule) (1-3). Le pigment mélanique peut être épidermique, dermique ou mixte.

Les traitements associent de manière variable protection solaire, topiques médicamenteux (trétinoïne, hydroquinone, acide azélaïque), actifs cosmétiques (acide kojique, vitamine C, etc.) et peelings superficiels (4-6).

Au cours des dernières années, de nombreuses découvertes ont permis de mieux appréhender les événements cellulaires qui contrôlent la mélanogénèse. Il a été montré que la régulation positive de la pigmentation est sous l'influence de trois voies de signalisation intracellulaires majeures constituées par l'AMPc relayée par la protéine kinase A (PKA), la protéine kinase C (PKC) et le monoxyde d'azote (NO) (7) (Fig. 1).

L'activation de la PKC est une étape intracellulaire initiale et prédominante de la mélanogénèse. Directement stimulée par les UV, la PKC stimule la prolifération des mélanocytes, leur dendricité (transport de mélanine aux kératinocytes) et la mélanogénèse (stimulation de la tyrosinase).

Quant à la PKA, elle est activée *via* l'alpha-MSH et stimule à son tour la tyrosinase.

Melasma is a frequent pigmentary disorder characterised by pigmented stains on the face. It principally affects women of a dark phototype. The distribution of hyperpigmented stains is limited to various areas of the face (centrofacial, the malar or mandibular points). Melasma is habitually multifactorial and linked to an interaction between the sun's rays and female hormones (pregnancy, the pill) (1-3). The melanic pigment may be epidermic, dermic or mixed.

The treatments associate solar protection, external medication (tretinoïne, hydroquinone or azelaic acid) cosmetic active ingredients (kojic acid, vitamin C, etc.) and superficial peeling in a variety of proportions (4-6).

During the last few years, a number of discoveries have enabled the cellular occurrences that control melanogenesis to be better understood. It has been shown that the positive regulation of pigmentation is influenced by three avenues of major intracellular signals constituted by the

AMPc relayed by the protein kinase A (PKA), the protein kinase C (PKC) and nitrogen monoxide (NO) (7) (Fig. 1).

The activation of PKC is an initial and predominant intracellular stage of melanogenesis. Directly stimulated by UV rays, PKC stimulates the proliferation of melanocytes, their dendricity (the transport of melanin to the keratinocytes) and melanogenesis (stimulation of the tyrosinase).

For its part, PKA is activated via alpha-MSH and in turn stimulates the tyrosinase.

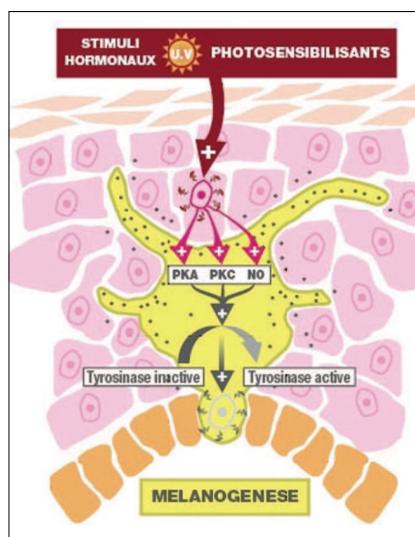


Figure 1 : Événements cellulaires de la mélanogénèse
Cellular events of melanogenesis

¹Laboratoires
Expanscience,
Noviderm.

MOTS-CLÉS • Dépigmentant • Mélasma

Résumé : Le mélasma est une hyperpigmentation acquise affectant de manière prédominante le visage des femmes. Il est souvent difficile à traiter. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un nouveau soin dépigmentant Melanex® Trio dont le mode d'action est original (inhibition de la mélanogénèse *via* l'inhibition des protéines kinases C et A) chez des personnes de phototype IV à VI présentant un mélasma.

Méthodes : Pour évaluer l'efficacité de ce soin Melanex® Trio, 19 femmes avec mélasma bilatéral et symétrique ont participé à une étude durant 4 mois. Les volontaires ont appliqué ce produit 2 fois par jour sur le visage en association avec une photoprotection UVA indice 60 chaque matin. La pigmentation a été objectivement mesurée par les éléments suivants : Mexameter (index mélanique), score clinique (MASI), photographies numérisées. L'impact sur la qualité de vie a été évalué avec l'aide du questionnaire Melasqol. Des fiches d'auto-évaluations ont été remplies à J0, J60 et J120.

Résultats : La diminution moyenne de la pigmentation a été statistiquement significative sur le score de MASI à J60 (-36,1 %) et à J120 (-51,3 %). De même, l'index mélanique obtenu par le Mexameter a diminué significativement à J60 (p=0,066) et J120 (p=0,0382). Ces résultats ont été confirmés par les volontaires eux-mêmes : on constate une amélioration statistique de l'intensité du mélasma (+60 à 80 %) dès J60 et une amélioration statistique de la surface et du nombre des zones pigmentées (-20 %) à J120. L'analyse numérique des photographies a confirmé objectivement l'amélioration statistique de l'intensité de la pigmentation (nombre de pixels) et de son extension (indice de surface) à J120. Le produit a un impact positif sur la qualité de vie avec une amélioration de 14,6 % à J60 et 16,7 % à J120. L'amélioration statistique a été atteinte à J60 et s'est poursuivie jusqu'à J120 pour la gêne, la frustration, l'embarras liés à l'apparence du mélasma et aussi pour le besoin de maquillage et de camouflage.

Conclusions : Melanex® Trio a une efficacité globale et significative sur le mélasma des types de peau les plus sombres.

Afin de répondre de manière spécifique aux problèmes de l'hyperpigmentation, nous avons développé et breveté une nouvelle formule dépigmentante qui contient :

- un nouvel inhibiteur de PKC issu de la collaboration entre la recherche des Laboratoires Expanscience et une équipe CNRS de Poitiers (ESIP-UMR 6503) spécialisée en catalyse chimique : le cyclocéramide (undécyl-diméthyl-oxazoline) qui appartient à la famille des 2-oxazolines ;
- un inhibiteur de PKA : le Sepiwhite (undécyl-énol-phénylalanine) ;
- des antiradicalaires, inhibiteurs de NO, sous la forme d'un cocktail de vitamines (C + E).

Le but de cette étude clinique était de vérifier l'efficacité dépigmentante de cette nouvelle formulation cosmétique en utilisant comme modèle d'hyperpigmentation le mélasma du visage chez des femmes ayant un phototype élevé, compris entre IV et VI.

Matériels et méthodes

Cette étude monocentrique en ouvert a été effectuée au Centre Laser Dermatologique (CLD) de Marseille, pendant une durée de 120 jours, soit 4 mois, avec 3 temps d'évaluation (J0 = T0, J60 = T1 et J120 = T2). Vingt volontaires féminines de plus de 18 ans, de phototype IV à VI, porteuses d'un mélasma facial épidermique (lumière de Wood), stable depuis 6 mois et présent depuis moins de 10 ans, ont été incluses.

Critères de non-inclusion

- Grossesse ou allaitement ;
- traitement dépigmentant récent (cosmétique et peeling < 6 mois ; cryothérapie < 1 mois) ;
- exposition UV récente intense ;
- changement de pilule œstroprogestative depuis moins de 3 mois.

In order to give a specific reply to the problems of hyperpigmentation, we have developed and patented a new depigmenting formula that contains:

- *a new inhibitor of PKC that is the result of the joint research of the Expanscience Laboratories and a CNRS team at Poitiers (ESIP - UMR 6503) which specialises in chemical catalysis: the cycloceramide (undecyl-dimethyl-oxazoline) that belongs to the family of 2-oxazolines;*
- *a PKA inhibitor: Sepiwhite (undecylenoyl-phenylalanine);*
- *anti-free radicals, inhibitors of NO in the form of a cocktail of vitamins (C + E).*

The aim of this clinical study was to verify the effectiveness as a depigmenting agent of this new cosmetic formulation by using as a model of hyperpigmentation facial melasma in women with a high phototype of between IV and VI.

Materials and methods

This open monocentric study was carried out at the Centre Laser Dermatologique (CLD) in Marseille, over a period of 120 days, or 4 months, with three evaluation points (D0 = T0, D60 = T1 and D120 = T2). Twenty female volunteers aged over 18 and of phototypes IV to VI, who had a facial epidermic melasma (Wood's light) that had been stable for 6 months and in existence for less than 10 years, were included.

Criteria for non-inclusion

- *Pregnancy or breast-feeding;*
- *recent depigmenting treatment (cosmetic and peeling < 6 months; cryotherapy < 1 month);*
- *recent intense exposure to UV;*
- *a change in oestrogenic pill less than 3 months previously.*

KEY WORDS • Hypopigmenting agent • Melasma

Summary: Melasma is an acquired hypermelanosis predominantly affecting the faces of women. It is often recalcitrant to treatment with hypopigmenting agents. The objectives of this study were to evaluate the efficacy and tolerance of a new depigmenting cream on melasma of phototype IV to VI.

Methods: To assess the efficacy of a non-hydroquinone cream as treatment for melasma, 19 women with bilateral and symmetrical melasma were enrolled in an open prospective trial lasting 4 months. Patients applied twice-daily on the face with sun protective factor 60 UV-A sunscreen each morning. Pigmentation was measured objectively using a Mexameter, the Melasma Area and Severity Index (MASI), digitalised photographs and subjectively. The impact on quality of life was also evaluated by the Melasqol index.

Results: The mean decrease of pigmentation was statistically significant on the MASI score at D60 (-36,1%) and D120

(-51,3%). Similarly, the Melanin Index obtained by the Mexameter decreased significantly at D60 ($p=0,066$) and D120 ($p=0,0382$). Volunteers gave the same results with statistical improvement of the intensity of melasma (+60 to 80%) as soon as D60 and of the surface and number of pigmented areas (-20%) at D120.

Digital analysis of the photographs confirmed objectively the statistical improvement at D120 of the intensity of the pigmentation (number of pixels) and of its extension (surface index). The product has also a good impact on quality of life with an improvement of 14,6% at D60 and 16,7% at D120. Statistical improvement was reached at D60, and continued at D120 for distress, frustration, embarrassment because of the appearance of the melasma and also for the need to hide behind make-up.

Conclusions: Melanex® Trio has a global and significant efficiency on melasma for darker skin types.

Effacité d'un nouveau trio dépigmentant dans le mélasma Effectiveness of a new depigmenting trio in melasma

Posologie et mode d'utilisation

Le produit Melanex® Trio testé a été appliqué 2 fois par jour sur les zones hyperpigmentées avec un léger massage.

Aucun autre produit ayant le même objectif (effet dépigmentant) ne devait être appliqué sur les zones concernées. Les produits de toilette et de maquillage habituels continuaient à être utilisés sans modification. Une protection solaire indice 50 a été appliquée 1 à 2 fois par jour, pendant tout le temps de l'étude.

Critères d'évaluation

À chaque consultation (T0, T1 et T2), les critères suivants ont été évalués :

- évaluation clinique du score MASI (*Melasma Area and Severity Index*) ;
- détermination de l'index mélanique par Mexameter® ;
- mesure de la qualité de vie par l'échelle Melasqol ;
- auto-évaluations et évaluation globale dermatologique ;
- photographies UV avec analyse d'image ;
- tolérance au produit Melanex® Trio.

ÉVALUATION CLINIQUE DU SCORE MASI (4)

Les 3 scores d'évaluation sont la surface (*Area* = A), notée de 0 à 6, la pigmentation (*Darkness* = D) et l'homogénéité (*Homogeneity* = H), notées de 0 à 4.

Le calcul utilisé a été celui du MASI simplifié : $(D + H) \times A$.

À ce score a été annexé l'avis clinique global de l'investigateur à T0, T1 et T2, score allant de « pas du tout satisfaisant » à « très satisfaisant ».

DÉTERMINATION DE L'INDEX MÉLANIQUE PAR MEXAMETER

L'index mélanique a été mesuré à l'aide du Mexameter MX 16® de Courage et Khazaka. Le principe utilisé est une mesure réflectométrique de la lumière rétrodiffusée dans les tissus. La réflectance est mesurée dans le rouge et le violet (à 660 nm et à 880 nm) où l'absorption de l'hémoglobine reste négligeable. La surface de mesure représente un cercle de 5 mm de diamètre. La mesure de la réflectance est fonction de la quantité de mélanine présente dans la peau. Le rapport des mesures à 660 nm et 880 nm correspond à l'index mélanique en unités arbitraires.

L'index mélanique a été mesuré sur les volontaires, après un repos de 20 minutes à température et degré hygrométrique constants et similaires. L'index mélanique a été mesuré sur les zones de tests à droite et à gauche, ceci avant toute utilisation de produit ainsi qu'à T1 et T2. Deux zones hyperpigmentées et deux zones saines de chaque côté étaient mesurées, les zones hyperpigmentées recevant le produit Melanex® Trio et la zone saine servant de contrôle.

Dosage and method of use

The Melanex® Trio product tested was applied twice a day on the hyperpigmented zones with a light massage.

No other product with the same objective (a depigmenting effect) was to be applied to the zones concerned. Customary toilet and make-up products continued to be used as before. A sunscreen with an index of 50 was applied once or twice a day throughout the study.

Evaluation criteria

The following criteria were evaluated at each consultation (T0, T1 and T2):

- a clinical evaluation of the MASI score (*Melasma Area and Severity Index*);
- a determination of the melanic index by Mexameter®;
- a measurement of the quality of life using the Melasqol scale;
- self-evaluation and overall dermatological evaluation;
- UV photographs with image analysis;
- tolerance to the Melanex® Trio product.

CLINICAL EVALUATION OF THE MASI SCORE (4)

The three evaluation scores are the surface (*Area* = A), which is marked from 0 to 6, and pigmentation (*Darkness* = D) and homogeneity (*Homogeneity* = H), which are both marked from 0 to 4.

The mode of calculation used was the simplified MASI = $(D + H) \cdot A$.

To this score was added the overall clinical opinion of the investigator at T0, T1 and T2, a score ranging from "not at all satisfactory" to "very satisfactory".

DETERMINATION OF THE MELANIC INDEX BY MEXAMETER

The melanic index was measured using the MX 16 Mexameter® from Courage and Khazaka. The principle used is a reflectometric measurement of the light retrodiffused in the tissues. The degree of reflection is measured in the red and violet range (at 660 nm and 880 nm) where absorption of the haemoglobin is negligible. The surface measured was a circle 5 mm in diameter. The measurement of the degree of reflection depends on the quantity of melanin present in the skin. The relationship of the measurements to 660 nm and 880 nm corresponds to the melanic index in arbitrary units.

The melanic index was measured on the volunteers following a rest of 20 minutes at a constant and regular temperature and degree of hygrometry. The melanic index was measured on test zones on the right and left before any use of the product and also at T1 and T2. Two hyperpigmented zones and two healthy zones on each side were measured, with the hyperpigmented zones being treated with the Melanex® Trio product and the healthy zones being used as a control.

MESURE DE LA QUALITÉ DE VIE PAR L'ÉCHELLE MELASQOL

Un questionnaire de qualité de vie spécifique des troubles pigmentaires (8) a été utilisé : le Melasqol. Voici les 10 questions posées :

Au cours de la semaine dernière :

1 - Avez-vous éprouvé de la gêne à cause de l'apparence de votre peau ?

2- Avez-vous éprouvé un sentiment de frustration à cause de votre problème de peau ?

3- Avez-vous éprouvé de l'embarras à cause de votre problème de peau ?

4- Avez-vous éprouvé un état dépressif à cause de votre problème de peau ?

5- Avez-vous eu des difficultés dans vos relations avec les autres (famille, amis, couple) à cause de votre problème de peau ?

6- Avez-vous ressenti le besoin de vous dissimuler à cause de votre problème de peau ?

7- Avez-vous éprouvé des difficultés à montrer vos sentiments à cause de votre problème de peau ?

8- Avez-vous eu le sentiment d'être repoussante à cause de votre problème de peau ?

9- Avez-vous ressenti du découragement et de la démotivation à cause de votre problème de peau ?

10- Avez-vous eu le sentiment de ne pas être libre à cause de votre problème de peau ?

Le questionnaire a été complété par les volontaires au début du traitement T0, à T1 et T2.

Chaque item a été évalué selon une échelle de 1 (jamais) à 100 (toujours).

Plus le score individuel Melasqol est faible, meilleure est la qualité de vie.

AUTO-ÉVALUATIONS ET ÉVALUATION GLOBALE DERMATOLOGIQUE

Les volontaires ont été interrogées sur l'évolution de leur état cutané sous l'effet de l'utilisation du produit Melanex® Trio testé grâce à un questionnaire délivré par l'appareil de psychométrie PS24 (Psycho-Log24R) à T0, T1 et T2. Sept questions ont été posées avec, à chaque fois, possibilité de répondre par un score situé entre 0 et 100.

L'appréciation globale de l'efficacité a également été réalisée par le médecin investigateur à T1 et T2.

PHOTOGRAPHIES UV AVEC ANALYSE D'IMAGE

Des photographies standard en lumière visible profil droit et profil gauche ont été effectuées à chaque temps d'étude et ont fait l'objet d'une évaluation par stockage sur photo. Des photos UV profil droit et profil gauche ont été effectuées à chaque temps d'étude et ont fait l'objet d'un traitement informatisé de la répartition des couleurs.

L'image obtenue est postérisée (la postérisation est la diminution du nombre de couleurs d'une image) à deux niveaux différents : ici 4 et 8.

Les dégradés n'existent plus et sont remplacés par des plages uniformes nettement visibles.

MEASUREMENT OF THE QUALITY OF LIFE USING THE MELASQOL SCALE

A questionnaire on the quality of life specifically relating to pigmentary disorders (8) was used: the Melasqol. The following 10 questions were asked:

During the past week:

1. Have you experience distress because of the appearance of your skin?

2. Have you experience a feeling of frustration caused by your skin problem?

3. Have you been embarrassed because of your skin problem?

4. Have you been depressed because of your skin problem?

5. Have you experienced difficulties in your relationships with others (family, friends, your partner)?

6. Have you felt the need to hide because of your skin problem?

7. Have you had difficulty in expressing your feelings because of your skin problem?

8. Have you had the feeling that you were repulsive because of your skin problem?

9. Have you felt discouraged and experienced a lack of motivation because of your skin problem?

10. Have you had the feeling that you were not free because of your skin problem?

The questionnaire was filled in by the volunteers at the start of the treatment at T0, at T1 and at T2.

Each item was evaluated in accordance with a scale of 1 (never) to 100 (always).

The lower the individual Melasqol score, the better the quality of life.

SELF-EVALUATION AND OVERALL DERMATOLOGICAL EVALUATION

The volunteers were questioned on the changes in their skin condition as affected by the use of the Melanex® Trio product being tested by means of a questionnaire delivered by the psychometric apparatus PS24 (Psycho-Log24R) at T0, T1 and T2. Seven questions were asked with, for each one, the possibility of an answer that scored between 0 and 100.

An overall assessment of effectiveness was also carried out by the investigating doctor at T1 and T2.

UV PHOTOGRAPHS WITH IMAGE ANALYSIS

Standard photographs in visible light of the right and left profiles were taken at each time of study and were subjected to evaluation by scoring on each photo. UV photos of the right and left profiles were taken at each time of study and were subjected to computer processing of the distribution of the colours.

The image obtained is posterised (posterisation is the reduction of the numbers of colours in an image) at two different levels: 4 and 8 in this instance.

Shades no longer exist and are replaced by uniform areas that are clearly visible.

Effacité d'un nouveau trio dépigmentant dans le mélasma Effectiveness of a new depigmenting trio in melasma

Pour chaque image (postérisation 4 et 8), le nombre de pixels de chaque niveau de gris est compté. Afin de permettre la comparaison entre les différents temps d'études, un calcul de pourcentages est effectué.

Une atténuation des taches correspond à une meilleure répartition des niveaux de gris se traduisant par une élévation du nombre de pixels.

De même, l'indice de surface étudie la proportion de surface non dyschromique d'une zone donnée. Son augmentation indique une régression de la surface du mélasma.

TOLÉRANCE

La tolérance a été évaluée à T0, T1 et T2.

STATISTIQUES

Pour l'interprétation des résultats, il a été choisi de réaliser un test non paramétrique de Wilcoxon sur échantillon apparié.

Résultats

Démographie

Dix-neuf volontaires étaient présents à la fin de l'étude ; ils étaient âgés de 20 à 61 ans, avec une moyenne d'âge de 42,7 ans.

Cinq sujets étaient de phototype IV, 13 de phototype V et 1 de phototype VI. Quatre volontaires avaient la peau sensible.

Évaluation clinique du score MASI

Le score MASI pour l'ensemble des volontaires est de 20,3 initialement et se situe à 13,3 à T1 et 10,2 à T2. Les différences sont statistiquement significatives (test de Wilcoxon) avec diminution du score clinique MASI de 36,1 % au 60^e jour ($p < 0,00006$) et de 51,3 % au 120^e jour ($p < 0,00003$). De plus, il existe une différence significative entre le 60^e et le 120^e jour avec une diminution du score MASI de 23,7 % ($p < 0,0022$) (Fig. 2).

L'effet clinique est donc net et significatif dès le 60^e jour et se poursuit jusqu'au 120^e jour.

L'avis global de l'investigateur va dans le même sens avec 42,1 % d'avis « satisfaisants » à « très satisfaisants » à T1 et 47,4 % à T2.

For each image (posterisation at 4 and 8), the number of pixels at each level of grey is counted. In order to allow a comparison between the various times of study, a calculation of the percentages is made.

A reduction in the stains leads to an improved distribution of the levels of grey and this is reflected in an increase in the number of pixels.

In the same way, the surface index examines the proportion of the non-dyschromic surface of a given zone. If it increases, this indicates a regression in the surface area of the melasma.

TOLERANCE

Tolerance was evaluated at T0, T1 and T2.

STATISTICS

In order to interpret the results, the choice was made to carry out a non-parametric Wilcoxon test on a paired sample.

Results

Demography

Nineteen volunteers were present at the end of the study; they were aged between 20 and 61 years, with an average of 42.7 years.

Five individuals were phototype IV, 13 phototype V and 1 phototype VI. Four volunteers had sensitive skin.

Clinical evaluation of the MASI score

The MASI score for all of the volunteers was initially 20.3 and was situated at 13.3 at T1 and 10.2 at T2. The differences are statistically significant (Wilcoxon's test) with a reduction in the MASI clinical score of 36.1% at the 60th day ($p < 0.00006$) and 51.3% at the 120th day ($p < 0.00003$). What is more, there is a significant difference between the 60th and the 120th day with a reduction in the MASI score of 23.7% ($p < 0.0022$) (Fig. 2).

The clinical effect is therefore clear and significant from the 60th day onward and continued up to the 120th day.

The overall opinion of the investigator agrees with this, with 42.1% of "satisfactory" to "very satisfactory" opinions at T1 and 47.4% at T2.

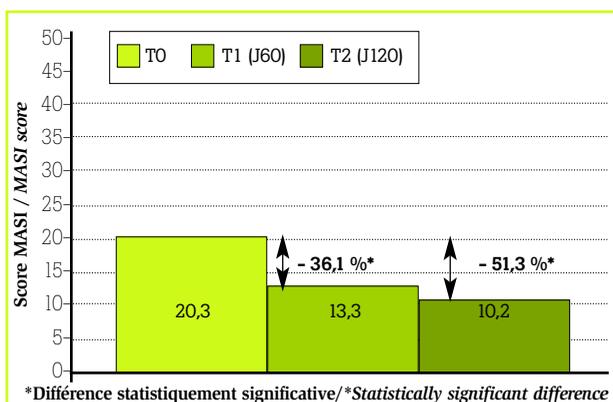


Figure 2 :
Évaluation du MASI

Figure 2 :
MASI evaluation

Détermination de l'index mélanique par Mexameter

Les résultats moyens des zones hyperpigmentées et des zones saines témoins sont résumés dans le **tableau I**.

	Peau saine <i>Healthy skin</i>	Peau saine /Statistique <i>Healthy skin/Statistics</i>	Mélasma <i>Melasma</i>	Mélasma/Statistique <i>Melasma/Statistics</i>
T0	500,25		520,35	
T1/T0	500,08	NS	513,92	*p = 0,0066
T2/T0	503,53	NS	514,79	*p = 0,0382

Tableau I :
Index mélanique (*Différence statistiquement significative)
Table I:
Melanic index (*Statistically significant difference)

En comparant la valeur de l'index mélanique en peau saine, on n'observe pas de différence significative entre T0 et T1 ; il en est de même entre T1 et T2, et T0 et T1. La référence peau saine est donc valide : elle ne varie pas avec le temps et n'a pas tendance à pigmenter.

Lorsque l'on compare l'index mélanique des zones de mélasma entre elles, au cours du temps, on observe une diminution significative de l'hyperpigmentation entre T0 et T1 et entre T0 et T2, mais pas entre T1 et T2, ce qui signifie que l'effet maximum est obtenu à 60 jours (T1) puis se stabilise ensuite.

Mesure de la Qualité de Vie par l'échelle Melasqol

Les valeurs globales du Melasqol ont été de 508,8 à T0, de 434,6 à T1 et de 423,9 à T2. Ces premiers résultats montrent l'impact très important du mélasma sur la qualité de vie des patientes qui en souffrent (rappelons que le score global maximal est de 1000).

Cette qualité de vie a été améliorée, grâce au produit Melanex® Trio testé, de 14,6 % entre T1 et T0 et de 16,7 % entre T2 et T0 (**Fig. 3**).

De même, l'amélioration a été statistiquement significative pour les sentiments de gêne, de frustration et d'embarras liés à l'apparence du mélasma dès le 2^e mois (T1) (- 22 % en moyenne), avec poursuite jusqu'au 4^e mois d'application (T2). Le besoin de se dissimuler par le maquillage était également statistiquement diminué dès le 2^e mois (- 23,3 %).

Determination of the melanic index by Mexameter

The average results of the hyperpigmented zones and healthy zones used as controls are summarised in **table 1**.

A comparison of the value of the melanic index for healthy skin between T0 and T1 reveals no significant difference; this remains true for the period between T1 and T2 and T0 and T1. The reference for healthy skin is therefore valid: it does not vary with time and has no tendency to pigment.

When the melanic index for zones of melasma are compared with each other over time, a significant decrease in hyperpigmentation is observed between T0 and T1 and between T0 and T2, but not between T1 and T2, which means that the maximum effect is obtained at 60 days (T1) and then stabilises.

Measurement of the Quality of Life using the Melasqol scale

The overall values of the Melasqol were 508.8 at T0, 434.6 at T1 and 423.9 at T2. These initial results show the considerable impact of melasma on the quality of life of the patients who suffer from it (let us remember that the maximum overall score is 1,000).

This quality of life was improved by the use of the Melanex® Trio product tested at 14.6 % between T1 and T0 and 16.7 % between T2 and T0 (**Fig. 3**).

In the same way, the improvement was statistically significant for the feelings of distress, frustration and embarrassment linked with the appearance of the melasma from the second month (T1) (- 22 % on average), with continuation up to the fourth month of application (T2). The need to hide behind make-up was also statistically reduced from the second month onward (- 23.3 %).

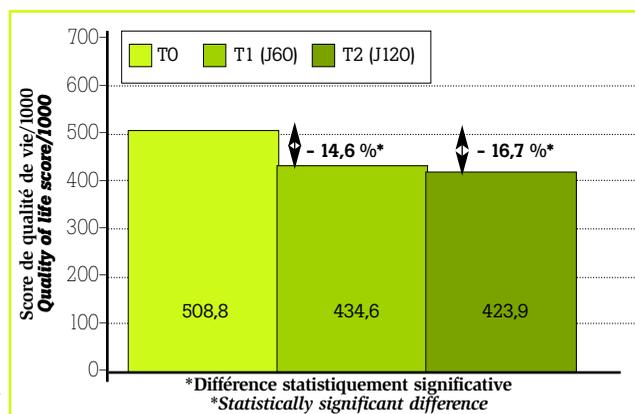


Figure 3 :
Évaluation de la qualité de vie

Figure 3 :
Evaluation of quality of life

Effacité d'un nouveau trio dépigmentant dans le mélasma Effectiveness of a new depigmenting trio in melasma

Auto-évaluations

Le produit Melanex® Trio testé procure une amélioration significative du teint du visage (clarté, éclat, uniformisation et transparence) dès le 2^e mois d'utilisation (T1). Cette amélioration significative se maintient après 4 mois (T2) de traitement avec une amélioration du teint de plus de 50 %. Les résultats des volontaires aux 4 questions délivrées par l'appareil de psychométrie PS24 concernant le teint sont résumés dans le **tableau II**. Ils sont exprimés en pourcentage d'amélioration et l'étoile indique la significativité statistique d'après le test de Wilcoxon.

Auto-evaluation

The Melanex® Trio product tested procured significant improvement in the facial complexion (clarity, sparkle, uniformity and transparency) from the second month of use (T1). This significant improvement was maintained after 4 months of treatment (T2), with an improvement in complexion of more than 50 %. The results of the volunteers for the 4 questions asked by the psychometric apparatus PS24 relating to complexion are summarised in **Table II**. They are expressed as a percentage of improvement and the star indicates the statistical significance according to the Wilcoxon test.

Tableau II :
Résultats de l'appareil de psychométrie PS24 concernant le teint
Table II:
Results of the psychometry apparatus PS24 concerning complexion

	% d'amélioration T1/T0 Amelioration %	Statistiques T1/T0 Statistics	% d'amélioration T2/T0 Amelioration %	Statistiques T2/T0 Statistics
Peau claire / Clear skin	+ 60,6	*	+ 48,1	*
Éclat du teint Sparkle of the complexion	+ 82,2	*	+ 87,4	*
Teint uniforme Uniformity of the complexion	+ 65,7	*	+ 61,4	*
Teint transparent Transparency of the complexion	+ 69	*	+ 59,7	*

De même, l'intensité de la couleur du mélasma est significativement réduite dès le 2^e mois d'utilisation (T1). Cette amélioration significative se maintient après 4 mois (T2) de traitement avec une baisse de l'intensité des taches de plus d'un tiers. Pour le nombre et la surface des taches, l'action est plus progressive avec une amélioration significative atteinte au bout des 4 mois d'application (**Fig. 4**).

In the same way, the intensity of the colour of the melasma was significantly reduced from the 2nd month of use onward (T1). This significant improvement was maintained after 4 months of treatment (T2) with a decrease in the intensity of the stains of more than one third. As for the number and surface of the stains, the action is more gradual with a significant improvement obtained at the end of 4 months of application (**Fig. 4**).

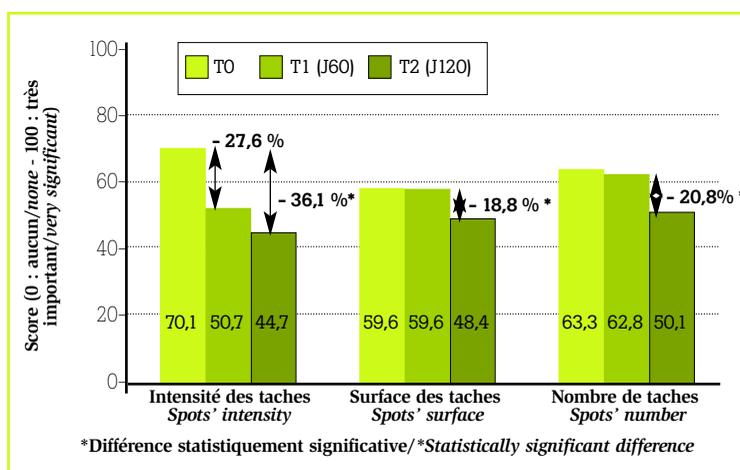


Figure 4 :
Auto-évaluation de l'efficacité

Figure 4 :
Efficacy auto-evaluation

Photographies UV avec analyse d'image

Pour chaque zone test retenue, le nombre de pixels de chaque niveau de gris a été décompté, à droite et à gauche, et en postérisation 4 et 8. Les photographies ci-après montrent un exemple de postérisation 4 qui illustre bien l'atténuation des contrastes, le fractionnement du pigment et donc, au total, une atténuation des taches par rapport à la peau adjacente (**Fig. 5**).

UV photographs with image analysis

For each test zone retained, the number of pixels for each level of grey was counted, on the right and on the left and at posterisation levels of 4 and 8. The photographs below show an example of posterisation level 4 which illustrates clearly the attenuation of contrast, the fractioning of the pigment and therefore, in all, an attenuation of the stains compared with adjacent skin (**Fig. 5**).

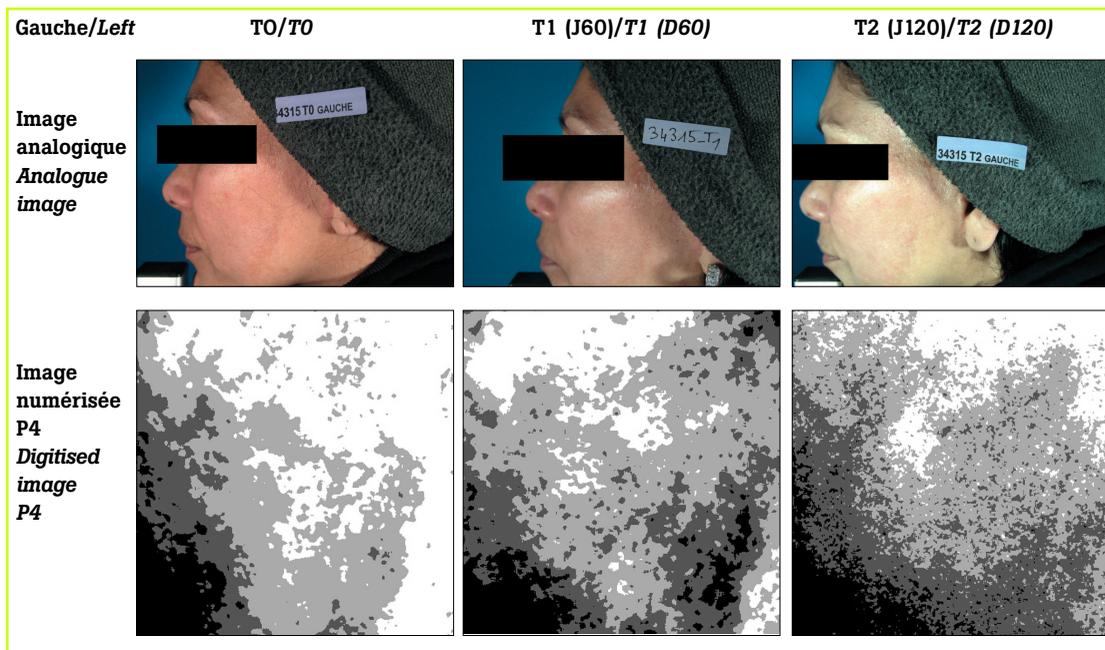


Figure 5 : Photographies UV avec analyse d'image
UV photographs with image analysis

COMPTAGE DU NOMBRE DE COULEURS

Les résultats du comptage du nombre de pixels sont résumés sur la **figure 6**.

L'étude de la répartition des niveaux de gris dans l'image montre donc une amélioration avec une meilleure répartition, donc une image moins contrastée. L'intensité de la couleur du mélasma s'atténue par rapport à la peau environnante. Tous les résultats utilisant 8 niveaux de gris sont significatifs au quatrième mois.

INDICE DE SURFACE

L'indice de surface permet de visualiser l'éventuelle évolution des zones dyschromiques (**Fig. 7**).

Cet indice de surface (correspondant à la peau saine, non atteinte par le mélasma) augmente de façon significative au niveau statistique pour les 4 zones tests et pour les 2 niveaux de postérisation entre T0 et T2. Cela signifie que la surface relative des zones pigmentées du mélasma a diminué significativement à la fin de l'étude.

COUNTING THE NUMBER OF COLOURS

The results of the counting of the number of pixels are summarised in **figure 6**.

The study of the distribution of levels of grey in the image therefore shows an improvement with better distribution and thus an image with less contrast. The intensity of the colour of the melasma is attenuated compared with the surrounding skin. All the results that use 8 levels of grey were significant at the fourth month.

SURFACE INDEX

The surface index enables any change in the dyschromatic zones to be visualised (**Fig. 7**).

This surface index (corresponding to healthy skin that has not been affected by melasma) shows a statistically significant increase for the 4 test zones and for the 2 levels of posterisation between T0 and T2. This means that the relative surface of pigmented zones of the melasma decreased significantly by the end of the study.

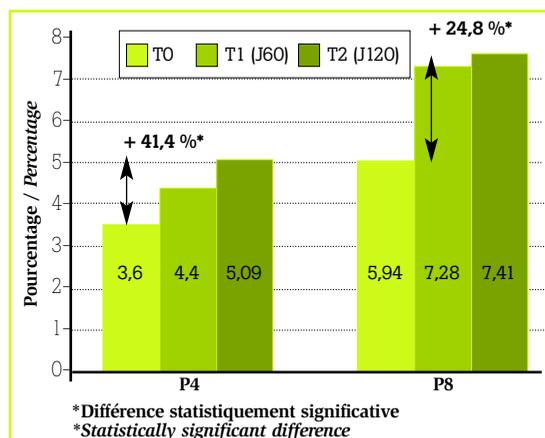


Figure 6 : Étude de la répartition des niveaux de gris
Study of the distribution of levels of grey

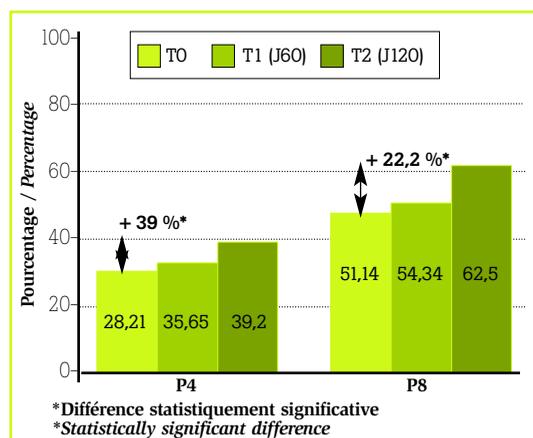


Figure 7 : Étude de l'indice de surface
Study of the surface index

Effacité d'un nouveau trio dépigmentant dans le mélasma Effectiveness of a new depigmenting trio in melasma

Tolérance

La crème n'a entraîné ni tiraillement ni picotement ni brûlure. La tolérance à T1 et T2 a été « bonne » chez 15 sujets et « bonne à moyenne » chez 4 sujets. La tolérance allergologique a été « satisfaisante » dans tous les cas.

Discussion

Le mélasma est une pathologie fréquente, surtout chez les sujets à peaux pigmentées.

La plupart des actifs dépigmentants freinent le processus de mélanogenèse en n'intervenant qu'au niveau de la tyrosinase. Grâce à ses trois actifs clefs, ce nouveau trio dépigmentant a une action en amont sur les principales voies de signalisation de la mélanogenèse qui se mettent en action après stimulation par les UV et sécrétion de l'alpha-MSH (voies de la PKC et PKA). Il en résulte non seulement un blocage de la tyrosinase mais aussi une baisse de la prolifération et de la dendricité des mélanocytes. La présence de vitamine C permet de réduire les réactions d'oxydation qui conduisent à la formation de dopaquinone puis d'indol-5-6-quinone, précurseur d'eumélanine.

Grâce à ce mode d'action original, le produit Melanex® Trio a montré son efficacité sur le mélasma dès le 2^e mois d'application avec poursuite jusqu'au 4^e mois d'application.

Cliniquement, le calcul du score MASI simplifié (qui tient compte de l'intensité de la pigmentation, de sa surface et de son homogénéité) a montré que le mélasma a diminué de plus de un tiers au 2^e mois et de plus de la moitié au 4^e mois. L'appréciation globale des dermatologues est du même ordre de grandeur (50 %). De même, les patientes ont constaté à chaque observation une amélioration de la clarté (+ 50 %), de l'uniformité (> 60 %) et de l'éclat (> 80 %) de leur teint.

Le test colorimétrique de référence (9) que constitue le Mexamètre explore les longueurs d'onde d'absorption spécifiques des deux principaux chromophores, la mélanine et l'hémoglobine. L'index mélanique est directement lié à la mélanisation épidermique. Dans cette étude, il a confirmé les données cliniques et précisé que l'action du produit Melanex® Trio est rapide. On a ainsi observé une baisse significative et maximale de l'index mélanique dès le 2^e mois ($p < 0,01$) et maintien de l'action au 4^e mois ($p < 0,05$).

La qualité de vie se définit comme un état complet physique, mental et social de bien-être et pas seulement comme l'absence de maladie ou d'infirmité. Ce concept redonne un rôle central au patient. La qualité de vie est mesurée à l'aide de questionnaires spécifiques, comportant un nombre précis de questions, rédigées par un collège d'experts, valables pour le monde entier et permettant l'évaluation de différents domaines de la vie du patient (professionnelle, sociale, affective...)

Tolerance

The cream did not lead to tightness, tingling or burning. Tolerance at T1 and T2 was "good" in 15 individuals and "good to average" in 4 individuals. Allergic tolerance was "satisfactory" in all cases.

Discussion

Melasma is a frequently found pathology, especially in individuals with pigmented skins.

The majority of active depigmenting agents slow the process of melanogenesis by intervening only on the tyrosinase. Through its three key active ingredients, this new depigmenting trio acts upstream on the principal avenues of premonitory symptoms of melanogenesis which are activated following stimulation by UV rays and the secretion of alpha-MSH (the routes of PKC and PKA). The result is not only a blockage of the tyrosinase but also a decrease in the proliferation and dendricity of melanocytes. The presence of vitamin C enables the oxidation reactions that lead to the formation of dopaquinone and then indol-5-6-quinone, the precursor or eumelanine, to be reduced.

Through this original mode of action, this Melanex® Trio product demonstrated its effectiveness on the melasma as early as the second month of application with continuation of its action up to the fourth month of application.

Clinically, the simplified calculation of the MASI score (which takes account of the intensity of the pigmentation, its surface and its homogeneity) showed that the melasma had decreased by more than one third at the 2nd month and by more than half by the 4th month. The overall assessment of the dermatologists is of the same order of significance (50%). In the same way, the patients noted an improvement of clarity (+ 50%), uniformity (> 60%) and sparkle (> 80%) in their complexions at each observation.

The colorimetric reference test (9) constituted by the Mexameters explores the wavelengths of specific absorption of the two principal chromophores, melanin and haemoglobin. The melanic index is directly linked to epidermic melanisation. In this study it confirmed the clinical data and stated that the action of the Melanex® Trio product is rapid. A significant and maximum decrease in the melanic index was observed as early as the 2nd month ($p < 0.01$) and the continuation of the action up to the 4th month ($p < 0.05$).

The quality of life is defined as a total physical, mental and social state of well-being, and not only the absence of illness or infirmity. This concept gives back a central role to the patient. It is measured through the use of specific questionnaires that include a precise number of questions drafted by a panel of experts, which are valid all over the world and which enable the various sectors of life of the patient

et de sa famille. La réponse à chacune des questions est quantitative.

Pour le mélasma, le questionnaire spécifique est le Melasqol. Il aborde les sentiments des patients vis-à-vis de leur dermatose, leur vie sociale et leur désir de dissimuler ces taches. En effet, le mélasma est une dermatose très affichante atteignant des femmes jeunes, qui a naturellement tendance à persister et qui altère beaucoup leur qualité de vie. En comparant les résultats de ce protocole à ceux d'une étude similaire sur le lentigo, nous avons pu montrer que la qualité de vie était beaucoup plus altérée en cas de mélasma que de lentigo (score initial global de 509 contre 156). Cela entraîne souvent un sentiment de gêne, de frustration et un besoin de camoufler les taches. Parallèlement à l'amélioration clinique, le produit Melanex® Trio testé a donc amélioré significativement la qualité de vie des patientes, dès le 2^e mois, pour tous les critères étudiés.

Les photographies UV utilisent le principe que la mélanine absorbe plus les UV que la lumière visible (11). Cela accentue les contrastes entre les taches et la peau normale adjacente. Les deux méthodes d'évaluation sont le comptage du nombre de pixels selon certains seuils d'intensité et le calcul de surface des taches les plus foncées. Grâce à ces deux méthodes, le produit Melanex® Trio testé a montré un éclaircissement significatif du mélasma dès le 2^e mois.

Le contrôle de la tolérance à la crème dépigmentante n'a révélé aucune manifestation d'effet indésirable.

Conclusion

La crème dépigmentante Mélanex Trio® est efficace et très bien tolérée sur le mélasma de peau phototype IV à VI. Elle permet d'éclaircir objectivement le mélasma de l'ensemble des sujets inclus et a un impact positif sur la qualité de vie des femmes atteintes par cette disgrâce esthétique au visage. ●

RÉFÉRENCES

- 1 - Abarca J, Odilla-Arrollo C, Blanch S *et al.* Melasma in pregnancy: reduction of its appearance with the use of a broad-spectrum photoprotective agent. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987 ; 15 : 199-203.
- 2 - Cook HH, Gamble CJ, Satterthwaite AP. Oral contraception by norethynodrel. A 3-year field study. *Am J Obstet Gynecol* 1961 ; 82 : 437-45.
- 3 - Sanchez NP, Pathak MA, Sato S *et al.* Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 6 : 698-710.
- 4 - Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ *et al.* Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994 ; 6 : 727-33.
- 5 - Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology* 2002 ; 205 : 249-54.

(professional, social, affective, etc.) of the patient and her family to be evaluated. The replies to each of the questions are quantitative.

With regard to melasma, the specific questionnaire is the Melasqol. It deals with the feelings of patients about their dermatosis, their social life and their desire to conceal these stains. Indeed, melasma is a dermatosis that is highly visible, which affects young women and by its nature tends to persist and alter considerably their quality of life.

By comparing the results of this protocol with those of a similar study on lentigo, we have been able to show that the quality of life was much more affected by melasma than by lentigo (initial overall score of 509 as against 156). This often leads to a feeling of distress, frustration and the need to disguise the stains. In parallel with the clinical improvement, the Melanex® Trio product tested thus significantly improved the quality of life of the patients as early as the 2nd month from the point of view of all the criteria studied.

UV photographs use the principle that melanin absorbs UV more than visible light (11). This accentuates the contrasts between the stains and the normal surrounding skin. The two methods of evaluation are the counting of the number of pixels according to certain thresholds of intensity and the calculation of the surfaces of the darkest stains. Using these two methods, the Melanex® Trio product tested showed a significant lightening of the melasma as early as the second month.

Monitoring of tolerance to the depigmenting cream showed no indication of any undesirable effects.

Conclusion

The Melanex® Trio depigmenting cream is effective and very well tolerated on melasma on skins of phototypes IV to VI. It enabled the melasma of all of the individuals included to be lightened objectively and had a positive impact on the quality of life of the women afflicted by this aesthetic blemish on their faces. ●

- 6 - Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM *et al.* Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002 ; 12 : 1578-82.
- 7 - Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S *et al.* Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 1155-228.
- 8 - Balkrishnan R, Kelly AP, McMichael A *et al.* Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial. *J Drugs Dermatol* 2004 ; 4 : 377-81.
- 9 - Katsambas A, Stratigos A. Depigmenting and bleaching agents: coping with hyperpigmentation. *Clin Dermatol* 2001 ; 19 : 483-8.
- 10 - Idrissi-Oudghiri M, Bennani B, Hassam B. Le mélasma : difficultés et moyens d'un éclaircissement. *Dermatol Prat* 2005 ; 259 : 8-10.
- 11 - Petit L, Piérard GE. Skin-lightening products revisited. *Int J Cosmet Sci* 2003 ; 21 : 169-81.

Les Nouvelles Dermatologiques

SOCIÉTÉ ÉDITRICE :

Groupe Liaisons SA - Société Anonyme au capital de 6 400 000 €

Siège social : 1, rue Eugène et Armand Peugeot 92856 Rueil-Malmaison Cedex

RCS : Nanterre B 572 208 288

Principaux actionnaires :

Wolters Kluwer France, Lamy SA, Annonces et Formalités Légales SA.

Président-directeur général -

Directeur de la publication :

Jean-Paul Novella

Commission paritaire : 0107 T

81173 - ISSN : 0752-5370

Dépôt légal : avril 2006

© Groupe Liaisons SA 2006



Wolters Kluwer
France