Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

# L'Acide Tranexamique appliqué au traitement de l'hyperpigmentation post-sclérothérapie.

## *Tranexamic Acid Applied to the Treatment of Post-Sclerotherapy Hyperpigmentation.*

Cardoso L.L.[1], Ulloa J.H.[2], Chalela J.G.[3]

### *Résumé*

**Rappel**

L'acide tranexamique (AT) est un agent largement connu. En dermatologie, son utilisation est proposée comme off-label dans l'hyperpigmentation acquise, notamment, pour le traitement du mélasma.

L'AT a des effets anti-angiogéniques qui réduisent l'expression de VEGF, de l'ET-1, et des effets anti-mélanogéniques en inhibant l'activation du récepteur tyrosine kinase.

L'hyperpigmentation post-sclérothérapie (PSH) est un des effets indésirables de la sclérothérapie, causée l'accumulation d'hémosidérine.

Les patients atteints de mélasma et de PSH présentent une quantité élevée de mélanocytes et de vaisseaux sanguins.

En raison de la carence des études, nous présentons une révision systématique du rôle de l'AT dans l'hyperpigmentation acquise.

**Méthodologie**

Nous avons conduit une révision systématique des articles de recherche publiés entre 1962 et 2020, disponibles sur quatre bases de données à partir des termes MeSH.

**Résultats**

En dépit du fait qu'aucune recherche sur le rôle ou l'efficacité de l'AT dans la PSH ne soit pas encore en cours, nous disposons de l'application de l'AT dans le mélasma, un désordre pigmentaire acquis avec plusieurs similarités histologiques avec la PSH.

Les patients traités avec TA PO ont obtenu un taux d'amélioration de 90 %.

### *Abstract*

***Background***

*Tranexamic acid (TA) is a well-known drug.*

*In Dermatology, it has been proposed as an off-label indication in acquired hyperpigmentation, especially for the treatment of melasma.*

*TA has anti-angiogenic effects that reduce the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 (ET-1), and anti-melanogenic effects by inhibiting the tyrosine kinase receptor. Post-sclerotherapy hyperpigmentation is a common adverse effect of sclerotherapy, due to an accumulation of hemosiderin.*

*Melasma and PSH patients express an elevated number of melanocytes and blood vessels.*

*Since there is a lack of studies, we present a systematic review of TA usefulness in acquired hyperpigmentation.*

***Methodology***

*We conducted a systematic review of studies published between 1962 and 2020, available in four databases after searching MeSH terms.*

***Results***

*Despite no studies having been conducted assessing the role or effectiveness of TA in PSH, we found articles about the use of TA in melasma.*

*According to these studies, patients treated with TA PO BID reached a 90% rate of improvement. Also expressed histological resolution of the pigmentations.*

*In vitro results exhibit effects on the neutralization of VEGF-1 and VEGF-2 and inhibiting tyrosinase activity, melanin production, and melanogenic proteins.*

*1. Étudiante en médecine à l'Université de Los Andes, Bogota, Colombie.*
*Adresse : Cra. 7 #116-5, Bogota, Colombie. Téléphone : +57 301 6575745*
*Email : ll.cardoso@uniandes.edu.co*
*2. Chirurgien vasculaire à la Fondation Santa Fe de Bogota.*
*Professeur de chirurgie à l'Université de Los Andes, Bogota, Colombie.*
*3. Dermatologue à la Fondation Santa Fe de Bogota, Bogota, Colombie.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Aussi ils ont présenté une résolution histologique de la pigmentation.

Les résultats in vitro montrent des effets sur la neutralisation de VEGFR-1 et VEGFR-2 et sur l'inhibition de l'activité de la tyrosine kinase, la formation de mélanine et des protéines mélanogènes.

**Conclusion**

L'AT a démontré son efficacité dans le traitement du mélasma.

Nous considérons que cet agent est un outil précieux en chirurgie vasculaire.

Ce projet est le premier pas vers l'évaluation de l'efficacité clinique de l'AT dans l'HSP.

En outre, il est nécessaire d'examiner s'il peut aider à éliminer les résidus d'hémosidérine dans l'HPS.

***Mots-clés :*** *acide tranexamique, sclérothérapie, hyperpigmentation, mélasma.*

***Conclusion***

*TA has been proved to be effective in the treatment of melasma.*

*We propose this agent as a valuable tool in vascular surgery.*

*This study is the first step for the assessment of the clinical effectiveness of TA in PSH.*

*It is also necessary to investigate if it could also help to remove hemosiderin residues in PSH.*

**Keywords:** Tranexamic Acid, Sclerotherapy, Hyperpigmentation, Melasma.

## Introduction

La sclérothérapie est une technique efficace, sûre et largement utilisée dans le traitement de l'insuffisance veineuse superficielle pour les télangiectasies, les veines réticulaires et les veines variqueuses, permettant l'oblitération du vaisseau. Les effets indésirables ne sont pas inhabituelles en dépit d'une bonne technique et de la compétence du médecin/chirurgien. La littérature indique que 10 à 30 % des patients traités peuvent être affectés par l'hyperpigmentation de la peau. Ce phénomène est défini comme toute coloration brun-noir sur le parcours traité. Selon l'expérience acquise dans le service de chirurgie vasculaire et de dermatologie, on constate que le traitement empirique avec l'AT est utile dans ce genre de complications.

## Méthodologie

Nous avons conduit une révision systématique des articles de recherche publiés entre 1962 et 2020, disponibles sur les bases de données Pubmed, Web of Science, Scopus, et Google Scholar à partir des termes MeSH ci-dessous : « acide tranexamique » et « sclérothérapie » ou « hyperpigmentation » ou « mélasma ». Après un examen approfondi, on a recueilli l'information pertinente sur l'utilisation de l'AT et sur son mécanisme d'action, ainsi que sur l'hyperpigmentation post-sclérothérapie. L'information pertinente a alors été regroupée avec la compétence des auteurs en matière de pratique clinique.

## Discussion

L'hyperpigmentation représente jusqu'à 10 à 30 % des effets secondaires post-sclérothérapie.

Celles-ci se situent à l'endroit où la solution a été administrée et/ou au long du trajet du vaisseau **(Figure 1)** [1-3].

Habituellement, elle apparaît dans la troisième à quatrième semaine qui suit la sclérothérapie.

On constate que jusqu'à 70 % des patients présentent une amélioration spontanée au cours des 6 premiers mois [1, 2].

Cependant dans 10 % des cas, la pigmentation peut perdurer au-delà d'un an, détériorant ainsi l'aspect esthétique **(Figure 2)** [3, 4].

L'étiologie de l'hyperpigmentation post-sclérothérapie est sujette à discussion.

Deux théories ont été proposées : d'une part, une élévation des mélanocytes et d'autre part, une augmentation de l'hémosidérine dans la zone affectée.

Goldman *et al.*, ont changé ce paradigme en menant une étude centrée sur l'histopathologie, où ils ont conclu que le phénomène se produit simplement à cause d'une accumulation du niveau d'hémosidérine dans le derme superficiel [5].

L'inflammation de l'endothélium après la sclérothérapie génère une migration des érythrocytes vers le derme, suivie à son tour par les macrophages [3].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises





***FIGURE 1 :** Sujet avec hyperpigmentation post-sclérothérapie au long de la trajectoire du vaisseau du membre inférieur.*

Ceux-ci métabolisent l'hémoglobine en hémosidérine, un métabolite indigeste qui génère un pigment jaune-brun [6].

On a supposé que l'accumulation du fer à niveau local génère une élévation de la formation de radicaux libres, stimulant à son tour la mélanogénèse.

Cependant, on pense que ce phénomène ne se produit pas tôt, cela pourrait être la raison pour laquelle après plusieurs mois, les patients ne s'améliorent pas avec le temps [7].

Les facteurs qui génèrent la dyschromie semblent multiples.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises





***FIGURE 2 :*** ***Sujets atteints d'hyperpigmentation post sclérothérapie délimitant la trajectoire du vaisseau et de la cheville du membre inférieur.***

Parmi ceux-ci, Goldman a identifié :
(1) le type et la concentration de la solution sclérosante,
(2) la technique de sclérothérapie,
(3) les pressions et autres pressions intravasculaires,
(4) la tendance du corps à la pigmentation cutanée, due à la présence de réserves totales de fer dans l'organisme et/ou à l'altération des mécanismes de transport et/ou au stockage du fer, la libération innée d'histamine, la fragilité des vaisseaux sanguins,
(5) la susceptibilité à l'hyperpigmentation post-inflammatoire,
(6) le type de traitement post-sclérothérapie,
(7) le diamètre du vaisseau,
Et (8) les médicaments dont dispose le patient, comme le cas de la minocycline [7].

Jusqu'à présent, il n'y a pas un consensus concernant le traitement plus approprié pour ces patients.
- Il est toutefois recommandé de privilégier le temps, puisque plusieurs patients se remettent spontanément au cours de la première année.
- Plusieurs recommandent également de porter des bas de compression et de pratiquer la microthrombectomie, pour laquelle, il est connu qu'ils accélèrent la résolution de l'hyperpigmentation [1, 3].
- D'autres types de traitements recommandent la thérapie au laser Q-Switched avec une lumière pulsée intense associée à la radiofréquence, laquelle a montré une régression partielle [1, 4].
- Des agents exfoliants tels que l'acide trichloracétique et l'acide mercaptoacétique sont utilisés, avec l'hypothèse

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



que l'hémosidérine est soluble dans le milieu acide, toutefois avec le risque de formation de cicatrices et l'hypopigmentation permanente.
- L'acide rétinoïque a également été utilisé avec l'hypothèse qu'il favorise l'élimination de l'hémosidérine par les fibroblastes [1, 7].
- Certains auteurs soulignent l'importance de la mise au point d'une technique adéquate afin de réduire la pression intravasculaire au moment de l'injection et d'éviter l'extravasation des érythrocytes [2].

*L'acide tranexamique est un agent anti-fibrinolytique qui agit en inhibant la liaison de la lysine à la molécule de plasminogène, découverte en 1962 par le couple Okamoto* [8-10].

Depuis cette date, sa principale utilisation a été dans le domaine de la gynécologie pour le traitement de l'hémorragie post-partum et le traitement des hémorragies digestives.

Pourtant, son action s'étend au traitement des hémorragies en cas de traumatisme, de l'urticaire et de l'angioedème.

On a récemment découvert une hausse considérable de son usage dans le domaine de la dermatologie, en particulier dans l'utilisation de l'hyperpigmentation acquise pour laquelle de bons résultats ont été obtenus [11].

Depuis 1979, Nijo a découvert son action de façon inattendue, pourtant ce n'est que ces dernières années que son usage a réapparu dans la pratique clinique, notamment dans l'utilisation du mélasma [9, 12, 13].

Sa sécurité et son efficacité ont été évaluées, avec quelques effets indésirables peu fréquents oscillant entre des effets gastro-intestinaux et des réactions d'hypersensibilité graves [13, 14].

Le mélasma est un trouble de la pigmentation acquis qui se caractérise par des tâches et des plaques brunes sur le visage, le plus souvent chez les femmes en âge de reproduction après une grossesse [9, 15]. Le traitement est inefficace malgré les multiples modalités qui ont été essayées et le risque élevé de récurrence [16].

Depuis quelques années, l'acide tranexamique est le médicament de première ligne pour cette pathologie, et probablement le premier médicament oral efficace pour son traitement [11, 16].

Lee *et al.* mènent une série de cas rétrospectifs avec 561 patients.

Les patients ont reçu 250 mg de TA PO BID pendant 4 mois de traitement.

On observe une amélioration de 89,7 %. Parmi ceux-ci, une réponse a été observée dans les premiers 2 mois, avec un taux de récidive de 27,2 % [17].

Khurana *et al.*, ont recruté 64 patients, 32 ont reçu des micro-injections localisées (4 mg/mL) d'AT tous les mois, tandis que 32 ont reçu de l'AT par voie orale à raison de 250 mg TA PO BID.

Ils ont constaté que la voie orale est efficace, mais les résultats des micro-injections peuvent probablement être améliorés soit en augmentant la fréquence des injections, soit en augmentant la concentration de la préparation [18].

Sharma *et al.*, reporte que l'AT par voie orale et l'AT par des micro-injections intradermiques sont des traitements aussi efficaces, avec une réduction moyenne à 12 semaines.

Le TXA semble être un traitement efficace et sûr pour le mélasma, quelle que soit la voie d'administration [11, 15].

La physiopathologie du mélasma repose sur l'exposition de la peau au soleil qui induit la production de l'activateur de la plasmine, ce qui augmente l'activité de la plasmine dans les kératinocytes.

La plasmine mène à la libération de l'acide arachidonique par la phospholipase A2 ; l'acide arachidonique entraîne la synthèse des prostaglandines E2, qui finalement stimule la mélanogénèse par son effet sur la tyrosine kinase [19].

Une hausse de la plasmine augmente l'hormone de mélanotrope (MSH $\alpha$) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), tous deux sont des forts stimulants des mélanocytes [8].

Parmi les autres modifications du derme, on observe également l'augmentation des vaisseaux sanguins et du nombre de mastocytes dans le derme endommagé [19].

*L'acide tranexamique agit dans la physiopathologie du mélasma en étant un anti-fibrinolytique qui se lie de façon réversible au plasminogène, empêchant ainsi sa conversion en plasmine et la décomposition postérieure de la fibrine.*

Il réduit également l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et de l'endothéline-1 (ET-1), générant un effet anti-angiogénique.

En ce qui concerne son effet anti-mélanogène, on pense qu'il inhibe l'activité de la plasmine induite par la lumière ultraviolette, empêchant la libération des prostaglandines E2 et donc l'activation de la tyrosine kinase [8, 11, 20].

De nouvelles études sur les cellules de la veine ombilicale et les mélanocytes humains suggèrent qu'il inhibe les signaux des récepteurs du VEGF (VEGFR).

Ceux-ci suggèrent une connexion entre les vaisseaux dermiques et la pigmentation de la peau par les récepteurs qui se situent dans les cellules endothéliales et les mélanocytes.

Ces récepteurs sont à la base de l'action anti-angiogénique et anti-mélanogénique de l'acide tranexamique, en particulier par la neutralisation des VEGFR-1 et VEGFR-2, ce qui les rend utiles dans les syndromes d'hyperpigmentation de la peau [16].

Conformément aux observations pratiques de notre centre, on suggère que l'acide tranexamique pourrait être un bon agent dans l'hyperpigmentation post-sclérothérapie.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Néanmoins, à ce jour, il n'existe aucune preuve concernant son utilisation, ni sur la pathophysiologie qui sous-tend que ce médicament pourrait être utile dans ce domaine particulier.

Nous proposons donc deux hypothèses selon lesquelles il pourrait être efficace.

D'une part, son action anti-angiogénique diminue l'expression :

– Du facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF).
– Du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).
– Et de l'endothéline-1.

Le VEGF joue un rôle essentiel en raison de son action dans la formation de vaisseaux aberrants et de l'endothéline-1 qui incite au remodelage vasculaire [16].

En outre, on a observé que l'acide tranexamique diminue l'activité et le nombre de mastocytes par un mécanisme inconnu.

Ceux-ci sécrètent à leur tour les mêmes facteurs angiogéniques déjà mentionnés, de sorte qu'il serait possible de renforcer leur activité en diminuant les changements dermiques anormaux observés.

D'autre part, il est suggéré que les patients ayant une hyperpigmentation post-sclérothérapie, qui ne s'améliorent pas après un an de traitement, présentent des modifications dermiques dues à la présence de mélanocytes, et que leur action anti-mélanogène est adéquate dans ces cas [8, 11, 20].

## Conclusion

L'AT a démontré son efficacité dans le traitement du mélasma, en raison de ses propriétés anti-angiogéniques et anti-mélanocytaires.

Ainsi, nous pensons que l'AT peut être aussi efficace pour le traitement de l'HSP.

Devant ses propriétés anti-angiogéniques et anti-mélanogéniques, nous considérons que cet agent est un outil précieux en médecine/chirurgie vasculaire.

Ce projet est le premier pas vers l'évaluation de l'efficacité clinique de l'AT dans l'HSP.

En outre, il est nécessaire d'examiner si l'AT peut également aider à éliminer les résidus d'hémosidérine de l'épiderme dans l'HPS.

## Références

1. Reina L. How to manage complications after sclerotherapy. Phlebolymphology 2017 ; 24 (3) : 130-43.
2. Goldman M.P. Complications and adverse sequelae of sclerotherapy. The Vein Book. Elsevier Inc.; 2007. 139-155 p.
3. Scultetus A.H., Villavicencio J.L., Kao T.C., Gillespie D.L., Ketron G.D., Iafrati M.D., et al. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: Multicenter randomized trial. J. Vasc. Surg. 2003 ; 38 (5) : 896-903.
4. Mlosek R.K., Woźniak W., Malinowska S., Migda B., Serafin-Król M., Miłek T. The removal of post-sclerotherapy pigmentation following sclerotherapy alone or in combination with crossectomy. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2012 ; 43 (1) : 100-5.
5. Kaplan R.P., Duffy D.M. A Histologic Evaluation. 1987 ; (May) : 547-50.
6. Thibault P., Wlodarczyk J. Postsclerotherapy Hyperpigmentation: The Role of Serum Ferritin Levels and the Effectiveness of Treatment with the Copper Vapor Laser. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1992 ; 18 (1) : 47-52.
7. Goldman. Sclerotherapy E-Book: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins. 6th Edition. Elsevier. 2017.
8. Dashore S., Mishra K. Tranexamic acid in melasma: Why and how? Indian J. Drugs Dermatology 2017 ; 3 (2) : 61.
9. Zhang L., Tan W.Q., Fang Q.Q., Zhao W.Y., Zhao Q.M., Gao J., et al. Tranexamic acid for adults with melasma: A systematic review and meta-analysis. Biomed. Res. Int. 2018 ; 2018.
10. Okamoto S., Okamoto U. Amino-Methyl-Cyclohexane-Carbolic Acid: AMCHA. A New Potent Inhibitor of Fibrinolysis. Keio J. Med. 1962 ; 11 : 105-15.
11. Forbat E., Ali F., Al-Niaimi F. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. Clin. Exp. Dermatol. 2019 ; (September) : 445-9.
12. Nijo T. Treatment of melasma with tranexamic acid. Clin. Res. 1979 ; 13 : 3129-31.
13. Litaiem N., Daadaa N., Karray M., Chamli A., Zeglaoui F. Hypopigmentation as a side effect of melasma treatment with tranexamic acid intradermal microinjections. Dermatol. Ther. 2020.
14. Perper M., Eber A.E., Fayne R., et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. Am. J. Clin. Dermatol. 2017 ; 18 (3) : 373-81.
15. Sharma R., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S., Rawat R., Shiny T.N. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. Clin. Exp. Dermatol. 2017 ; 42 (7) : 728-34.
16. Zhu J.W., Ni Y.J., Tong X.Y., Guo X., Wu X.P., Lu Z.F. Tranexamic Acid Inhibits Angiogenesis and Melanogenesis in Vitro by Targeting VEGF Receptors. Int. J. Med. Sci. 2020 ; 17 (7) : 903-11.
17. Lee H.C., Thng T.G., Goh C.L. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2016 Aug ; 75 (2) : 385-92.
18. Khurana V.K., Misri R.R., Agarwal S., Thole A.V., Kumar S., Anand T. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2019 Jan-Feb ; 85 (1) : 39-43.
19. Kim S.J., Park J.Y., Shibata T., Fujiwara R., Kang H.Y. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. Clin. Exp. Dermatol. 2016 ; 41 (5) : 480-5.
20. Na J.I., Choi S.Y., Yang S.H., Choi H.R., Kang H.Y., Park K.C. Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2013 ; 27 (8) : 1035-9.