

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2015

Thèse N° 158/15

VITILIGO

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/10/2015

PAR

Mr. BARJJJ Imad

Né le 26/11/1988 à Khénifra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES : VITILIGO – ETUDE RETROSPECTIVE – 100 CAS

JURY

M.	EL HAOURI Mohamed.....	PRESIDENT
	Professeur de dermatologie.....	RAPPORTEUR
M.	MOUDDEN Mohamed Karim.....	} IUGES
	Professeur de médecine interne.....	
M.	HARMOUCH Taoufiq.....	
	Professeur d'anatomopathologie.....	
M.	GALLOUJ Salim.....	
	Professeur de dermatologie.....	

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب والصيدلة بفاس



أطروحة رقم 158/15

سنة 2015

البهاق

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 13/10/2015

من طرف

السيد بارجيج عماد

المزداد في خنيفرة ب 26/11/1988

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: البهاق- دراسة استعادية- 100 حالة

اللجنة

الرئيس
المشرف

أعضاء

السيد الهوري محمد
أستاذ في طب الجلد.....
السيد مودن محمد كريم.....
أستاذ في الطب الباطني.....
السيد هرموش توفيق
أستاذ في التحليل الدقيق.....
السيد كلوج سليم.....
أستاذ في طب الجلد.....

VITILIGO

Expérience

de l'HMVI - Meknès



RESUMES

Résumé

Le vitiligo est une maladie mystérieuse ayant, principalement, comme cible les mélanocytes épidermiques, et accessoirement ceux oculaires, méningés et auriculaires. Cette dermatose a la capacité de se propager dans certaines zones alors que des mélanocytes prolifèrent dans d'autres et repigmentent ainsi la peau d'une façon normale. Comment les mécanismes pathogènes peuvent être actifs dans un site, tandis qu'ils sont inactifs dans d'autres ? Ce phénomène reste un puzzle à résoudre.

L'idée et l'initiative de réaliser ce travail découle du fait qu'il n'ait pas une data base structurée et assez solide concernant les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du vitiligo ; portant un timbre marocain. A travers une étude, recrutant les patients vitiligineux du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès (HMMI-Meknes), nous souhaitons établir le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif du vitiligo au Maroc.

Notre approche d'investigation fait appel à une étude rétrospective recrutant 100 patients consultant en dermatologie pour vitiligo. Cette étude est pilotée au sein du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès, sur une période de 5 ans (1^{er} Janvier 2010 - 31 Décembre 2014). Sur les 100 malades étudiés, un mélange de générations a été analysé le long de cette enquête. La variance d'âge débute à partir de 3 ans jusqu'à l'âge de 91 ans. L'unanimité des patients étaient des adultes (75% des cas), dans laquelle un pic de 21% a été constaté chez les tranches d'âge jeunes comprises entre 17 et 29 ans. Le pourcentage infantile n'était pas négligeable et représentait un taux de 25%, soit le ¼ de l'échantillon. Le moyen d'âge était 34.54 ans chez les deux sexes. En effet, et plus spécifiquement, l'âge moyen chez le sexe

féminin était 27,77 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 38,18 ans. Le sexe masculin faisait la une entre les rangs des patients étudiés avec un taux de 65%. L'effectif féminin représentait un pourcentage de 35% et par conséquent, le sex-ratio H/F était à l'ordre de 1,85. La forme non segmentaire a battu le record, et marquait une prédominance nette par rapport aux autres formes. Le caractère familial était plus prononcé (21%), l'auto-immunité était plus ou moins marquée, le phénomène de Koebner occupait une place importante dans l'échantillon (32%) et le phénomène de Sutton était modestement exprimé (15%). Le visage, le tronc et les membres supérieurs paraissaient être la localisation du choix du vitiligo. Sur le plan thérapeutique, la photothérapie UVB semblait être la modalité thérapeutique qui a donné de bons résultats avec moins d'effets secondaires. La combinaison, antioxydants + vitaminothérapie + corticothérapie topique + inhibiteurs de la calcineurine topique, enregistrait également d'excellents résultats. Néanmoins, les effets indésirables ne sont pas négligés ; dont il faut prêter attention. Ainsi, les corticoïdes classe I et II doivent être limités à 2 ou 4 mois, et ils doivent être instaurés en alternance avec les autres classes ayant une activité plus faible par rapport à celles ayant une action potentiellement agressive.

Summary

Vitiligo is a mysterious disease, which mainly targets the epidermal melanocytes, and incidentally the ocular, meningeal and auricular melanocytes. This skin disease has the ability to spread in some areas while in others, melanocytes proliferate and so repigment skin in a normal way. How the pathogenic mechanisms may be active in a site while they are inactive in others? This phenomenon remains a puzzle to solve.

The idea and initiative to realize this work stems from the fact that it has not a structured data base and strong enough concerning epidemiological, clinical and therapeutic data of vitiligo; carrying a Moroccan stamp. Through a study recruiting vitiliginous patients from dermatology department of military hospital Moulay Ismail in Meknes, we wish to establish the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary profile of vitiligo in Morocco.

Our investigative approach uses a retrospective study recruited 100 patients consulting in dermatology for vitiligo. This study is controlled within dermatology department of military hospital Moulay Ismail in Meknes, over a period of 5 years (1 January 2010 – 31 December 2014). Of the 100 patients studied, a mix of generations was analyzed along this investigation. The age variance starts from 3 years up to the age of 91 years. The unanimity of the patients were adults (75% of cases), in which a peak of 21% was found among younger age groups between 17 and 29 years. The infant percentage was not negligible and represented a rate of 25%, or $\frac{1}{4}$ of the sample. The mean age was 34.54 years for both sexes. Indeed, and more specifically, the average age in females was 27.77 years, while the male stood at approximately 38.18 years. The male was the first between the rows of patients studied with a rate of 65%. The female workforce represented a percentage of 35%

and therefore, the sex ratio M/F was the order of 1.85. The non-segmental shape broke the record, and marked a clear predominance over other forms. The family character was more pronounced (21%), autoimmunity was more or less marked, the Koebner phenomenon was prominent in the sample (32%) and the phenomenon of Sutton was modestly expressed (15%). The face, the trunk and the upper limbs appeared to be the location of choice of vitiligo. From the therapeutic point, UVB phototherapy seemed like the therapeutic modality that has given good results with fewer side effects. The combination, antioxidant + vitamin therapy + topical corticosteroid + topical calcineurin inhibitors, also recorded excellent results. However, side effects are not neglected; which requires attention. Thus, corticosteroids class 3 and 4 must be limited to 2 to 4 months, and they must be introduced alternately with the other classes having a lower activity compared to those with a potentially hostile action.

ملخص

البهاق أو البرص هو مرض غامض يستهدف بشكل رئيسي الخلايا الصباغية البشرية، وبشكل ثانوي العين والسحايا والأذن. هذا المرض الجلدي لديه القدرة على الانتشار في بعض المناطق بينما في حالات أخرى الخلايا الصباغية تتكاثر وتلون الجلد بطريقة طبيعية. كيف يمكن أن تكون الآليات المسببة لهذا المرض نشطة في بعض المواقع بينما تكون غائبة في مناطق أخرى؟ لا تزال هذه الظاهرة لغزا محيرا يصعب حله.

الفكرة والمبادرة لتحقيق هذا العمل تنبع من مسألة عدم وجود قاعدة بيانات، وبائية وسريية وعلاجية، منظمة وقوية بما فيه الكفاية خاصة بالبهاق تحمل طابعا مغربيا. من خلال دراسة استهدفت مرضى البرص بقسم الأمراض الجلدية في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس، ارتأينا تحديد الطابع الوبائي والسريي والعلاجي والتطوري للبهاق في المغرب.

من اجل تحقيق هذا العمل قمنا بتبني مقاربة تعتمد على دراسة استيعادية لمائة مريض مصاب بالبهاق جاؤوا لاستشارة طبية في مصلحة طب الجلد بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس، على مدى 5 سنوات (1 يناير 2010 - 31 ديسمبر 2014). من بين مئة مريض الذين تمت دراستهم، مزيج من الأجيال قمنا بالتعرف عليه وتحليله على طول هذا الاستقصاء، حيث يبدأ التباين العمري من 3 سنوات حتى سن 91. وقد كانت نسبة البالغين هي الحائزة على الأغلبية بنسبة 75%، حيث تركزت اساسا في صفوف الشباب الذين تتراوح أعمارهم ما بين 17 و 29 سنة وذلك بنسبة 21%. معدل الأطفال لم يكن مستهاننا به وكان يشكل نسبة 25%، أي ما يعادل ¼ من العينة المدروسة. وكان متوسط العمر هو 34.54 سنة بالنسبة للجنسين. في الواقع، وبشكل دقيق، كان متوسط عمر الإناث هو 27.77 سنة. في حين بلغ المؤشر ذاته حوالي 38.18 سنة بالنسبة للذكور. كانت نسبة الذكور طاغية بشكل كبير بين صفوف المرضى حيث حققت معدل 65%. نسبة الإناث ناهزت 35%، وبالتالي، فإن نسبة الجنس ذكر/أنثى كانت في حدود 1.85. وشكل النموذج الغير جزئي النموذج السريي الذي حطم الرقم القياسي، حيث أنه حصل على الأغلبية الساحقة بالتالي طغى على النماذج السريية الأخرى. كان الطابع الاسري واضحا (21%)، وأمراض المناعة الذاتية حاضرة، وكانت ظاهرة كوبنر بارزة في العينة 32%، وكان

حضور ظاهرة سوتون متواضعا %15. الوجه والجذع والأطراف، هذه المناطق تبدو أنها مفضلة للبهاق ويستهدفها بشكل كبير. على المستوى العلاجي، يبدو أن العلاج بالأشعة فوق البنفسجية UVB هو الاسلوب الاستشفائي الذي أعطى نتائج مشرفة مع تأثيرات جانبية أقل. التركيبة الطبية، التي جمعت بين العلاج بالفيتامينات ومضادات الأكسدة والكورتيكوستيرويدات الموضعية ومثبطات الكالسينيورين الموضعية، سجلت كذلك نتائج متميزة. وعلى الرغم من ذلك، لا يمكن إنكار الأضرار الناجمة عن هذا البرتوكول العلاجي، الأمر الذي يتطلب الحيطة والحذر عند التعامل مع هذا النوع من العلاجات. وبالتالي، استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية ذات الدرجة 3 أو 4 يجب أن يقتصر على 2 إلى 4 أشهر، ويجب انتهاز سياسة التناوب وذلك باستعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية ذات الدرجات الأقل نشاطا بالمقارنة مع اللواتي يتمتعن بدرجات عالية والحاملة في طياتها أضرارا جانبية وخيمة.

VITILIGO

Expérience

de l'HMMI - Meknès



SOMMAIRE

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	15
II. PARTIE THEORIQUE :	20
✓ Chapitre I : Aperçu général sur la maladie	20
A. Définition	20
B. Aspects historiques et anthropologiques du vitiligo	22
C. Epidémiologie	32
D. Classification	44
✓ Chapitre II : Compréhension de la maladie	52
A. Rappels	53
a. Mélanogenèse	53
B. Histopathologie du vitiligo	62
C. Physiopathologie du vitiligo : Théories de la dépigmentation	73
a. Théorie auto-immune	73
b. Théorie neurale	87
c. Théorie oxydative	94
d. Théorie génétique intrinsèque	97
e. Théorie des pro-opiomélanocortines (POMC)	104
f. Autres hypothèses	110
g. Facteurs environnementaux	113
➤ Phénomène de Koebner	113
➤ Facteurs chimiques	116
h. Synthèse physiopathologique	119
D. Histoire naturelle	124
✓ Chapitre III : Présentation clinique et diagnostic	127
A. Vitiligo généralisé	127
B. Vitiligo segmentaire (VS)	134
C. Vitiligo universalis	137

D.	Vitiligo muqueux.....	143
E.	Poils et vitiligo.....	146
F.	Localisations extra-cutanées du vitiligo.....	150
a.	Atteinte oculaire.....	150
b.	Atteinte méningée.....	153
c.	Atteinte auriculaire.....	153
G.	Vitiligo de l'enfant.....	155
H.	Phénomène de Sutton et vitiligo (halo nævus).....	161
I.	Vitiligo et maladies auto-immunes.....	166
J.	Impact psychologique du vitiligo.....	185
✓	Chapitre IV : Diagnostics différentiels et évolution.....	189
A.	Diagnostics différentiels.....	189
B.	Evaluation et scoring.....	200
C.	Pronostic.....	207
✓	Chapitre V : Traitement.....	209
A.	But.....	209
B.	Moyens.....	209
a.	Thérapies topiques.....	209
➤	Dermocorticoïdes.....	209
➤	Inhibiteurs de la calcineurine (IC).....	211
➤	Analogues de la vitamine D.....	213
b.	Traitements systémiques.....	215
➤	Corticostéroïdes.....	215
➤	Autres immunosuppresseurs.....	217
c.	Antioxydants et vitamines : Topiques et systémiques.....	218
d.	Traitements empiriques, traditionnels et alternatifs.....	221
e.	Photothérapies.....	225
➤	Puvathérapie.....	225
➤	La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm).....	231
➤	Microphotothérapie.....	233
➤	Laser excimère.....	235

➤	Laser néon-hélium.....	236
➤	Lasers pigmentaires	237
f.	Traitement chirurgical	238
➤	Greffes tissulaires	239
➤	Greffes cellulaires.....	244
g.	Autres.....	249
➤	Thérapies combinées pour le vitiligo.....	249
➤	Camouflage	251
➤	Photo-protection	254
➤	Agents dépigmentants	254
➤	Mesures d'hygiène	254
➤	Psychothérapie.....	256
C.	Indications	257
III.	ETUDE DE CAS :.....	259
✓	Objectifs.....	260
✓	Matériels et méthodes.....	260
A.	Type, lieu et période d'enquête.....	261
B.	Echantillon	261
a.	Critères d'inclusion.....	261
b.	Critères d'exclusion.....	261
C.	Méthodologie.....	262
a.	Fiche d'exploitation	262
b.	Analyse statistique.....	265
✓	Résultats.....	266
A.	Analyse épidémiologique.....	266
B.	Analyse clinique	270
C.	Etude biologique	285
D.	Etude anatomopathologique	286
E.	Analyse thérapeutique	287
✓	Discussion	293
A.	Données épidémiologiques.....	293

B.	Antécédents pathologiques.....	302
C.	Données cliniques.....	308
D.	Données biologiques	313
E.	Données histopathologies	314
F.	Données thérapeutiques	315
✓	Limites et perspectives.....	323
IV.	CONCLUSION	325
V.	ANNEXES :	328
VI.	LISTE DES FIGURES :	339
VII.	LISTE DES TABLEAUX :	343
VIII.	ABREVIATIONS :	346
IX.	REFERENCES :	350

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

Le vitiligo est une maladie énigmatique qui a fasciné à la fois les dermatologues, les anatomopathologistes, les biologistes, les biochimistes, les généticiens et ceux qui s'intéressent au mystère de la peau. Cette dermatose qui a le pouvoir de détruire les mélanocytes épidermiques, oculaires et éventuellement

auriculaires, et qui a également la capacité de se propager dans des zones alors que des mélanocytes prolifèrent dans d'autres et repigmentent ainsi la peau d'une façon normale. Comment les mécanismes pathogènes peuvent être actifs dans un site, tandis qu'ils sont inactifs dans d'autres ? Ce phénomène reste un puzzle à résoudre.

Le phénomène de dépigmentation existe aussi dans le modèle animal, notamment chez les espèces mammifères, et qui ressemble au processus pathogène du vitiligo humain et qui a permis de déchiffrer certaines énigmes du sujet du système pigmentaire.

Le vitiligo a été, jusqu'à récemment, une zone plutôt délaissée en dermatologie et en médecine d'une façon générale. Les patients se plaignent de cette situation handicapante, pour certains d'entre eux, en leurs causant un état de sous-estime de soi, et qui a offert des chances d'arnaque aux charlatans, et menant à un statut proche d'une maladie orpheline. D'autant plus, qu'il existe certains praticiens qui ne considèrent pas le vitiligo comme étant une véritable maladie cutanée, mais, juste un simple problème esthétique.

Les effets de cette maladie, qui défigure cosmétiquement la peau, sur la qualité de vie n'ont pas été largement étudiés pour évaluer les troubles émotionnels causés par cette dermatose ; et les facteurs qui différencient les patients qui font face à cette problématique par rapport à ceux qui s'adaptent mal à ce stress.

Un autre trait frappant, c'est l'absence de consensus de définitions, de nomenclatures, de prise en charge, de recommandations et d'évaluation de résultats du vitiligo. Sauf l'initiative récente prise par un groupe de dermatologues européens qui ont lancé un groupe de recherche appelé : *the Vitiligo European Task Force (VETF)* (le groupe du travail européen du vitiligo).

Le vitiligo affecte, en moyenne, 1% de la population mondiale avec des proportions égales chez les deux sexes et chez toutes les races. Il existe deux

formes principales de vitiligo : le vitiligo généralisé (VG) qui commence habituellement par des dépigmentations symétriques, et le vitiligo segmentaire (VS) qui est une entité dans laquelle la maladie affecte moins de 20% de la surface corporelle totale. L'évolution du VG est caractérisée par une progression lente et intermittente au cours des années. Parfois, le VG mènera à une dépigmentation totale, c'est le cas du vitiligo universalis. D'autres fois, une rémission spontanée et une repigmentation totale sont constatées. Le VS, la deuxième entité majeure, à l'inverse du généralisé, a une tendance à se propager rapidement au sein d'une partie donnée de la peau [4].

Tandis que la plupart des personnes ne pensent pas que le vitiligo puisse être une maladie de l'enfance, 50% des patients développent leurs premières lésions avant l'âge de 20 ans et 25% avant l'âge de 10 ans avec une possibilité d'apparition des lésions avant l'âge de 6 mois. Minimum de données existent dans la littérature concernant le vitiligo de l'enfance, mais il semble y avoir des différences marquées entre le vitiligo chez l'adulte et chez l'enfant. Bien que le VG soit le type le plus fréquent chez les enfants et les adultes, le pourcentage d'enfants ayant un VS est sensiblement plus grand que les adultes. L'association avec des maladies auto-immunes est possible et plus marquée chez les enfants que les adultes. Mais, les enfants ont rarement des signes cliniques [6, 9].

Selon une méta-analyse de plusieurs données et essais thérapeutiques rapportés dans plusieurs travaux scientifiques en matière du vitiligo, les dermocorticoïdes sont le traitement de choix chez l'enfant, et la photothérapie, semble le traitement qui a donné des résultats satisfaisants chez l'adulte, seule ou en association avec les dermocorticoïdes. La psychothérapie fait partie bien évidemment de la prise en charge globale du vitiligo, ainsi que, la photo-protection qui est un élément thérapeutique important, par tous les moyens possibles (timing,

moyens physiques et chimiques) en évitant ainsi le risque aigu de coups de soleil et le risque chronique du développement des cancers cutanés et du photo-vieillessement [109].

Nous avons le plaisir de piloter ce travail, qui regroupe la plupart des études scientifiques rapportées à ce jour en matière du vitiligo, notamment, la compréhension ancienne et actuelle des mécanismes pathogéniques, les nouvelles approches épidémiologiques, les aspects cliniques, les critères d'évaluation et de pronostic ainsi que les anciens et les nouveaux essais thérapeutiques adoptés jusqu'à maintenant.

Nous avons également le plaisir de mener une étude au sein du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès afin d'étudier le profil épidémio-clinique et thérapeutique, et confronter nos résultats avec les données de la littérature.

VITIUGO

Expérience

de l'HMMI - Meknès

PARTIE THEORIQUE



PARTIE THEORIQUE

II. PARTIE THEORIQUE :

✓ Chapitre I : Aperçu général sur la maladie

A. Définition

Le vitiligo est une forme de leucodermie qui se manifeste spécifiquement par une dépigmentation de l'épiderme. Le vitiligo est mieux défini comme étant une maladie acquise qui se caractérise par une destruction progressive et sélective de certains ou de tous les mélanocytes résidant dans l'épiderme interfolliculaire et occasionnellement dans les follicules pileux. Les mécanismes par lesquels les mélanocytes disparaissent peuvent être multiples, mais ils ne sont pas encore identifiés d'une manière distincte [435].

Le vitiligo se manifeste cliniquement par une ou plusieurs lésions maculaires hypochromes. La dépigmentation peut être localisée, modérée ou étendue, voire une perte complète de tous les mélanocytes interfolliculaires. Rarement, la destruction mélanocytaire intéresse à la fois les zones folliculaires et interfolliculaires aboutissant à une coloration blanche de la peau et des cheveux [435].

Plusieurs recherches cliniques ainsi que plusieurs nouveaux concepts ont été développés. Par conséquent, une nouvelle définition de vitiligo doit être adoptée en conformité avec les nouvelles approches. Afin d'adopter une nouvelle définition, certaines controverses relatives à la définition ou la nomenclature du vitiligo devraient être discutées. Une question importante est de savoir si le vitiligo est un trouble pigmentaire cutané ou un trouble systémique du système pigmentaire. Les systèmes pigmentaires, auriculaires et oculaires, subissent des changements dégénératifs chez certains patients atteints de vitiligo. Des zones discrètes de dépigmentation au niveau de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire rétinien, ainsi qu'une uvéite active, ont été observés chez 40% des patients atteints du vitiligo

[10, 11]. Un pourcentage non négligé de patients vitiligineux présentent certaines anomalies audiométriques telles que, l'hypoacousie neurosensorielle, qui peuvent être liées à l'implication des mélanocytes de l'oreille interne [12]. Les syndromes de Vogt-Koyanagi-Harada et d'Alezzandrini sont des exemples sévères de l'atteinte du système pigmentaire cutané et oculaire. Même si certains auteurs considèrent ces deux syndromes comme deux entités indépendantes du vitiligo [435].

Une seconde question consiste à déterminer si les dépigmentations chimiques ou professionnelles, qui se produisent surtout suite au contact d'un agent phénolique ou l'éther monobenzyle de l'hydroquinone, ont en fait une pathogénie commune avec le vitiligo ? [435].

Une troisième question qui doit être abordée, c'est de savoir si les halo-nævi sont une forme de vitiligo. La réponse est inconnue. Cependant, il existe des différences frappantes entre le vitiligo et les halo-nævi. Ces derniers ont tendance à avoir une repigmentation spontanée et ils ne se propagent pas d'une manière anarchique sur tout le corps [435].

Une quatrième question, c'est le fait de savoir si les cheveux gris ou blancs sont une forme de vitiligo. Certains auteurs considèrent que le phénomène des cheveux gris, dépend du vieillissement des mélanocytes des follicules pileux. En revanche, les cheveux blancs signifient généralement une absence totale de mélanocytes au niveau du follicule pileux [435].

La cinquième question réside dans le fait qu'il y ait une association de certaines dépigmentations avec d'autres troubles [10, 11, 13], comme l'apparition des lésions dépigmentaires chez des patients atteints du mélanome malin. Ce phénomène a été suggéré, qu'il pourrait être un signe de bon pronostic chez les patients atteints de mélanome métastatique [16]. Il faut mentionner aussi que la

distribution des dépigmentations associées au mélanome est différente de celle du vitiligo ainsi que leur mode d'extension.

En conclusion, le vitiligo est une forme de leucodermie qui devrait être définie comme une dermatose acquise, progressive avec une évolution totalement imprévisible, qui touche essentiellement la peau et qui affecte probablement le système pigmentaire d'autres organes, et dont le mécanisme ressemble ou diffère des autres dépigmentations telles que les chimiques, les professionnelles ou celles associées au mélanome.

B. Aspects historiques et anthropologiques du vitiligo

a. Vitiligo dans les écrits avant Jésus-Christ (av. J.-C) : avant l'apparition du terme "Vitiligo"

Même si le terme du vitiligo apparus dans le premier siècle de notre ère, les descriptions de la maladie, maintenant connue sous le nom du vitiligo, peuvent être trouvées dans les anciens écrits médicaux du deuxième millénaire av. J.-C [17, 27, 28, 34]. La première référence de la maladie fut trouvée en 2200 ans avant J.-C dans la période d'Aushooryan, selon l'ancienne littérature d'Iran (*Tarkh-e-Tibble*) [26].

Le Papyrus Ebers (environ 1500 ans av. J.-C) (*fig. 1*) [8], parle de deux types de maladies qui affectaient la couleur de la peau. L'une d'elles est associée à des tuméfactions, et elle fut destinée à être laissée évoluer spontanément "*Tu dois rien faire*" (selon la traduction des écrits) : probablement la lèpre. L'autre, qui se manifestait seulement par des changements de couleur est susceptible d'être le vitiligo.

Des années av. J.-C, le vitiligo fut mentionné dans les anciens livres sacrés indiens, tels que l'*Atharva Veda* (1400 ans av. J.-C) et le livre sacré du bouddhisme *Vinay Pitak* (224-544 ans av. J.-C). *Atharva Veda* fournissait une description du vitiligo et de nombreuses maladies achromiques ou hypochromiques sous différents noms tels que "*Kilasa*", "*Sveta Khista*", "*Charak*". Le mot "*Kila*", dérivait de "*kil*" qui signifie blanc. Donc "*Kilas* voulait dire "*qui jettent la couleur*"; le terme "*Sveta Khista*" voulait dire la lèpre blanche et le vitiligo fut confondu probablement avec la lèpre maculeuse. Le terme "*Charak*" fut utilisé par les villageois signifiant "*qui se propage ou qui est secret*". Dans le livre bouddhique "*Vinay Pitak*", le terme "*Kilas*" fut utilisé également pour décrire les taches blanches de la peau [7,27, 28, 31,38, 41].



Figure 1 : Papyrus Ebers (Musée de Leipzig)

Les descriptions du vitiligo et des autres leucodermies peuvent également être retrouvés dans les autres écrits médicaux indiens, tels que le "*Charaka Samhita*" (800 ans av. J.-C) (*médecine*) qui mentionnait une maladie appelée "*svitra*",

un mot sanscrit qui signifie "*diffusion de blancheur*", et dans "*Amorkasha*" (600 ans av. J.-C) [2]. L'indien Manu Smirti (200 ans av. J.-C) décrivait "*Sweta kushtha*", qui signifie "*maladie blanche*", comme des lésions cutanées qui étaient probablement en rapport avec le vitiligo [18]. Il existe aussi des références, d'une maladie avec des lésions cutanées blanches, dans les premiers écrits classiques de l'Extrême-Orient. Dans "*Makataminoharai*", un recueil de prières shinto (datant d'environ 1200 ans av. J.-C), qui parlait d'une maladie appelée "*chira-bito*" qui signifie littéralement "*l'homme blanc*". Cela pourrait également avoir été un vitiligo [27, 28].

La notion de "*taches blanches*" a été rapportée dans la littérature grecque ; Hérodote (484-425 ans av. J.-C), historien grecque, écrit dans son livre *Clio* que les étrangers qui souffraient de ces lésions devaient avoir fait "*un péché contre le soleil*" et devaient quitter le pays immédiatement [21].

Bien que le vitiligo, ait été reconnu dans les temps anciens, il était souvent confondu avec la lèpre. Même Hippocrate (460-355 ans av. J.-C) ne différençia pas le vitiligo et la lèpre, et inclus le lichen, la lèpre, le psoriasis et le vitiligo dans la même catégorie.

b. Les références bibliques du vitiligo

La Bible mentionne certaines maladies de la peau en utilisant le mot hébreu "*Zara'at*" dans *Lévitique XIII* dans l'Ancien Testament. Ce terme, en réalité, fait allusion à de nombreuses affections cutanées. Certaines d'entre elles ont été interprétées comme le signe d'un péché, qui dans la théologie hébraïque symbolise un châtement envoyé par Dieu. Le terme "*Zara'at*" dans la Bible désigne "*taches blanches*", mais cela ne signifie pas nécessairement le vitiligo [17]. Les origines de cette controverse des différentes interprétations de "*Zara'at*" pourraient être dues aux événements qui se produisaient autour de années 250 ans av. J.-C, lorsque le

roi *Ptolémée II* demanda la traduction de la Bible en grecque afin de le rendre compréhensible par un grand nombre de la population. Dans l'Ancien Testament de la Bible, le mot hébreu "*Zara'at*" a été traduit dans les versions grecques de la Bible comme "*la lèpre blanche*" (*Lévitique Chap. XIII*). Selon les dermatologues et les théologiens modernes, la lèpre biblique ne représentait pas une maladie spécifique, mais désignait un groupe de maladies cutanées qui ont été classées en cinq catégories (*tableau 1*)[17, 26, 27, 28, 34, 35].

Description de la lésion	Interprétation
➤ Des taches blanches en soi	➤ Vitiligo
➤ Des taches blanches associés à une inflammation	➤ Leucodermie post-inflammatoire ➤ Lèpre (?)
➤ Taches blanches associées aux squames	➤ Psoriasis ➤ Lèpre (?)
➤ Taches blanches associées à une atrophie	➤ Morphée ➤ Lèpre (?)
➤ Taches blanches associées à la repousse des poils devenant blancs	➤ Pelade

Tableau 1 : classification et interprétations de «taches blanches» dans la Bible

c. Références arabes et musulmanes du vitiligo

"Bohak", "Al-Baras", "Alabras" ce sont les nominations arabes utilisées pour décrire le vitiligo. "Al-Baras", signifie «peau blanche». Dans le Coran, sourate AL IMRANE (La famille d'Imran) (fig. 2) chapitre 3, verset 48, ALLAH dit : " et Il sera le messenger aux enfants d'Israël, [et leur dira] : En vérité, je viens à vous avec un signe de la part de votre Seigneur. Pour vous, je forme de la glaise comme la figure d'un oiseau, puis je soufflé dedans ; et, par la permission d'Allah, cela devient un oiseau. Et je guéris l'aveugle-né et le vitiligineux, et je ressuscite les morts, par la permission d'Allah. Et je vous apprends ce que vous mangez et ce que vous amassez dans vos maisons. Voilà bien là un signe, pour vous, si vous êtes croyants !".

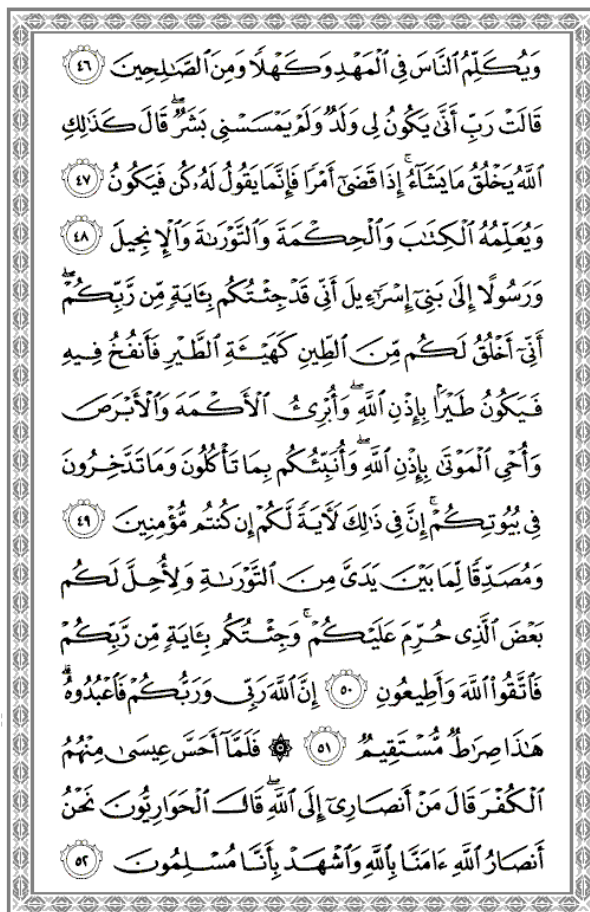


Figure 3 : extrait de sourate AL IMRANE (La famille d'Imran)

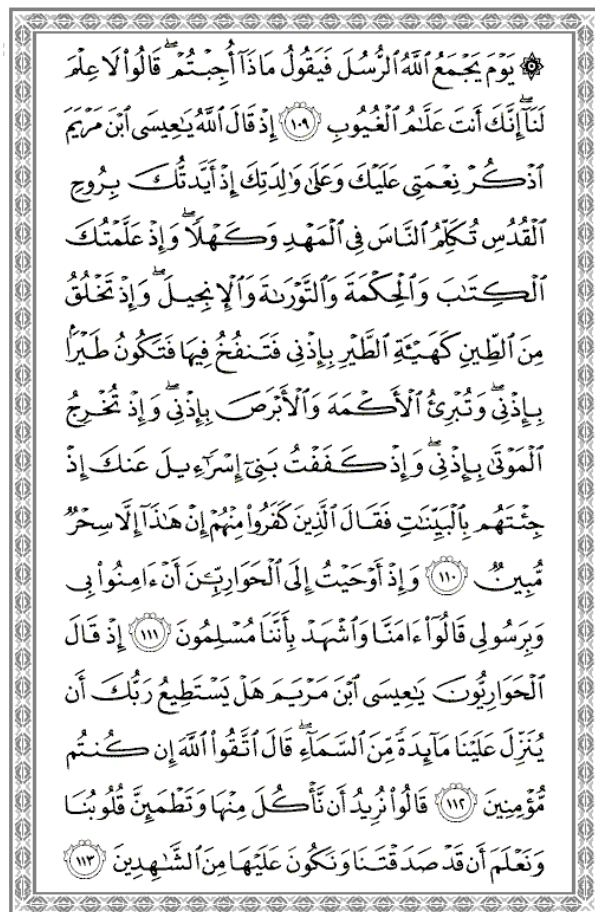


Figure 2 : extrait de sourate Al Mâ'idah (La Table Servie)

ALLAH dit : "Et quand Allah dira : «Ô Jésus, fils de Marie, rappelle-toi Mon bienfait sur toi et sur ta mère quand Je te fortifiais du Saint-Esprit. Au berceau tu parlais aux

gens, tout comme en ton âge mûr. Je t'enseignais le Livre, la Sagesse, la Thora et l'Évangile ! Tu fabriquais de l'argile comme une forme d'oiseau par Ma permission ; puis tu soufflais dedans. Alors par Ma permission, elle devenait oiseau. Et tu guérissais par Ma permission, l'aveugle-né et le vitiligineux. Et par Ma permission, tu faisais revivre les morts. Je te protégeais contre les Enfants d'Israël pendant que tu leur apportais les preuves. Mais ceux d'entre eux qui ne croyaient pas dirent : «Ceci n'est que de la magie évidente»". Le mot "Alabras" a été traduit par la lèpre dans plusieurs langues. Cependant, Tahar Ben Achour [3], en 1973, a expliqué que "Alabras" désignait le vitiligo. Pour ce théologien, l'étiologie du vitiligo dans le Coran était inconnu mais héritée et non contagieuse.

d. L'origine du mot vitiligo

Le mot «vitiligo» a été utilisé la première fois par le médecin romain Celse (*Aulus Cornelius Celsus*) dans son classique médical latin "*De Medicina*" dans le premier siècle de notre ère. Concernant les racines du terme de «vitiligo», il semble y avoir une différence d'opinion entre les lexicographes et les dermatologues. Certains suggèrent que le mot *vitiligo* a une origine latine provenant des cuirs de veau, car les taches blanches ont un aspect ressemblant au blanc du cuir des veaux "*vituli*". D'autres suggèrent qu'il peut être dérivé de "*Vitellius*" [34], mot latin signifiant "*veau*" en raison de la présence des plaques blanches dans la fourrure des veaux. Certains des premiers écrivains, comme *Hieronymus Mercurialis* écrivain du seizième siècle, croyaient que le mot vitiligo constitue une imperfection ou un défaut qui est appelé en latin "*vitium*". Enfin, le *Lexique de la Langue Latine (Lexicon of the Latin Language)* publié par Facciolati et Forcellini à Boston en 1841, n'a pas précisé l'origine de la terminologie. Au lieu de régler la confusion, ce lexique a aggravé le problème en déclarant que «Vitiligo» (*vitium*) : est une sorte de lèpre ou

une éruption cutanée constituée de taches, parfois noirs, parfois blancs, appelées morphée [436].

e. Vitiligo au 19ème siècle

Vers la fin du 19ème siècle, lorsque les maladies de la peau ont été encore présentées par ordre alphabétique dans de nombreux manuels de dermatologie, le vitiligo a été défini comme une dystrophie pigmentaire. En outre, Louis Brocq (1856–1928) a noté l'absence de pigmentation (*achromie*) dans les lésions vitiligineuses combinées à une augmentation de pigmentation (*hyperchromie*) dans la périphérie de la lésion introduisant ainsi la notion de "*dyschromie*" [437]. Moritz Kaposi (1837–1902) est l'un des premiers ayant fait la description des caractéristiques histopathologiques du vitiligo. Il a déclaré que le seul changement anatomique dans la peau vitiligineuse est le manque de granules pigmentaires dans les cellules épidermiques profondes. Cependant, en périphérie de la lésion, il s'agit d'une augmentation de la pigmentation [19, 20].

f. Statut social des patients atteints du vitiligo à travers les âges

L'histoire du vitiligo révèle beaucoup d'informations au sujet de la stigmatisation sociale des patients souffrant de cette maladie. Dans la littérature bouddhiste (624–544 ans av. J.-C), on peut lire : "*les hommes et les femmes souffrant de la maladie nommée Kilasa (Vitiligo) n'étaient pas admissibles à obtenir une ordination*" [38]. La stigmatisation sociale de cette maladie est également bien documentée dans «*Rigveda*» (livre indienne) "*les personnes souffrant de switra (Vitiligo) et leur progéniture sont disqualifiés d'épouser les autres*" [7, 31].

Hérodote (484–425 ans av. J.-C) dans son livre «*Clio*», a écrit "*si un Persan a la lèpre ou la maladie blanche, il n'est pas autorisé à entrer dans une ville ou d'avoir des relations avec d'autres Perses, il doit avoir péché contre le soleil. Les étrangers*

souffrant de ce trouble sont obligés de quitter le pays ; même des pigeons blancs sont souvent chassés, comme coupables de la même infraction ".

Dans le Lévitique (XIII, 34), les maladies aboutissant à des taches blanches sont considérées comme un châtement envoyé par Dieu : *"N'importe qui avec ces affections de la peau doivent porter des vêtements déchirés et avoir des cheveux ébouriffés, il doit cacher sa lèvre supérieure, et crier impur, impur. Tant la maladie persiste, il doit être considéré comme pratiquement impur et vivre seul en dehors du camp"*. Pendant de nombreux siècles, la stigmatisation de la lèpre et du vitiligo a été renforcée par les anciens édits et lois cruelles [17].

En 1943, selon l'initiative du pape Pie XII et le bureau catholique américain (the American Catholic Office), l'église a ajouté la note suivante en référence à Lévitique XIII : *"Différents types de défauts de peau ont été traités ici, qui ne sont pas contagieux, mais simplement disqualifient les sujets porteurs de ces maladies pour qu'ils s'associent avec les autres, jusqu'à ce qu'ils seront déclarés purs. Le terme hébreu utilisé ne fait pas référence à la maladie de Hansen, actuellement appelée lèpre "*. Donc ce propos fait allusion au vitiligo [17, 34].

Les théologiens islamiques considèrent qu'*Al-Baras* est un défaut esthétique permettant ainsi, au mari ou à la femme, la possibilité de demander le divorce. Il est rapporté que les rois arabes parlaient aux patients ayant le vitiligo derrière un écran, tel que rapporté par le poète Harith bin Hilliza [3].

g. Historique thérapeutique du vitiligo

Deux médicaments ont été mentionnés dans l'*Atharva Veda* (1400 ans av. J.-C), à savoir *"asikni"* et *"shyama"* (ce qui signifie bronzage de la peau), l'application topique de ces deux agents, peut produire une repigmentation de la peau. Ces médicaments provenaient probablement de certaines plantes et ont fait l'éloge dans l'hymne ci-dessous [5, 28, 42].

*"Né en toi l'art de nuit, O plante
Foncé, noir, sable, fait de toi
Que l'art riche en couleurs, tache
Cette lèpre et les taches gris-blancs.
La même couleur est le nom de ta mère,
La même couleur est le nom de ton père.
Toi, la plante qui produit la même couleur,
Tache cet endroit, afin d'uniformiser la couleur"*

Selon les livres de médecine indiennes, les deux herbes les plus couramment appliqués et qui ont prouvé plus d'efficacité étaient "*Malapu*" (*Ficus hispida*) et "*Bakuchi*" ou "*Bavachi*" (*Psoralea corylifolia*) (fig. 4 a)[7, 25, 40, 41]. Ces herbes ont été administrées "*par voie orale ou topique suivies par l'exposition au soleil jusqu'à ce que la transpiration soit produite. Des ampoules seront ensuite produites dans la peau et après leur rupture, une repigmentation cutanée sera assurée*".

Dans le Charaka Samhita, on peut lire :

"Il doit s'exposer aux rayons du soleil selon sa capacité"

Les Egyptiens se servaient des fruits secs de la plante "*Ammi Majus*" (fig. 4 b) qui pousse librement dans la vallée du Nil. La première référence à l'utilisation d'*Ammi Majus* [7, 39] se trouve dans le livre arabe "*Mofradat El-adwiya*", écrit par *Ibn El Baitar*, qui a vécu au 13^{ème} siècle de notre ère. Les herboristes égyptiens utilisaient ces herbes sous forme de poudre qu'ils ont nommé "*Aatrillar*".



Figure 4 : (a) *Psoralea corylifolia* (pousse en Inde). (b) *Ammi majus linneaus* (pousse dans toute la vallée du Nil) [109].

Le pronostic du vitiligo a également été décrit en détail dans les livres anciens. Vagbhata écrivait dans "Ashtanga Hridaya" (600 ans après JC), qui est une compilation de l'ancienne médecine indienne :

"Swtra (vitiligo) peut être guéri :

- a. si les cheveux sur ces taches ne sont pas devenus blancs*
- b. si les taches ne sont pas nombreuses*
- c. si les taches ne sont pas connectées entre elles*
- d. si les taches sont récemment produites, et*
- e. si les taches ne sont pas causées par des brûlures"*

Une autre affection nommée comme "*Kilasa*" [38], se référant à un type plus grave des leucodermies que *svitra*, (difficile de savoir si ce fut aussi un vitiligo), a été considérée comme étant "*incurable si les taches étaient présentes dans les régions*

génitales et anales, les paumes et les lèvres, même si ces taches étaient récentes. Les patients ne doivent jamais être traités si le médecin veut réussir dans la vie".

Hippocrate dans son ouvrage classique "*pronostic*" a également observé que "*ces plaintes (vitiligo) sont faciles à guérir si elles sont plus récentes, chez des patients jeunes, et localisées dans des parties charnues du corps*" [436].

La période entre 1974 et 1988 correspondait à la période de la photo-médecine. Les UVA en association avec des psoralènes ont prouvé une efficacité en matière du traitement du vitiligo, le psoriasis et d'autres maladies de la peau [14, 27, 29]. L'utilisation de PUVA a diminué au cours des 20 dernières années en raison des effets du photo-vieillessement et de la photo-carcinogénèse liés à cette technique, et le développement parallèle des dispositifs d'irradiation UVB à bande étroite.

De nombreux chercheurs ont essayé d'introduire des techniques de repigmentation chez les patients atteints de vitiligo ne répondant pas aux traitements médicaux, avec des moyens de greffes et de transplantations. Les greffes dermo-épidermiques ont été introduites par *Behl* [1]. Les mini-greffes ont été proposées en 1983 par *Falabella* [11] chez trois patients atteints de vitiligo segmentaire. L'utilisation, de suspensions épidermiques pour repigmentation des macules de vitiligo stable, a été initialement décrite en 1992 par *Gauthier* et *Surlève Bazeille* [15]. Cette méthode a été améliorée en 1998 par *Olsson* et *Juhlin* [30]. En 1992, des suspensions de mélanocytes pures ont été cultivées et implantées chez des patients atteints de vitiligo par *Olsson* et *Juhlin* [31]. Une nouvelle approche pour simplifier le transport des mélanocytes cultivés via un support de délivrance cellulaire, a été proposée par *Mac Neil* et *Eves* [24].

C. Epidémiologie

a. Epidémiologie descriptive

➤ Données générales et incidence du vitiligo

Le vitiligo est une affection répandue dans le monde entier, sa prévalence globale est estimée entre 0,1% et 2% avec une grande variabilité selon les groupes ethniques [22, 23, 29]. D'autres études internationales montrent que l'incidence du vitiligo varie de 0,1 jusqu'à plus de 8,8% [32, 33, 36, 37, 43, 44, 45]. La plus forte incidence de la maladie a été enregistrée chez les Indiens du sous-continent indien, suivis par le Mexique et le Japon (*tableau 2*). Le pourcentage des patients consultants est dominé par le sexe féminin sans doute en raison de l'impact psychosociale de cette maladie [2].

Auteurs	Année	Ville ou Région/ Pays/ Continent	Incidence (%)
▪ El Mofty 1	▪ 1968	▪ Egypte / Afrique	▪ 1
▪ Panja	▪ 1947	▪ Calcutta / Inde / Asie	▪ 6
▪ Levai	▪ 1958	▪ Vellore / Inde / Asie	▪ 4
▪ Punshi & Thakre	▪ 1969	▪ Amravati / Inde / Asie	▪ 8
▪ Behl & Bhatia	▪ 1972	▪ Delhi / Inde / Asie	▪ 8.8
▪ Sehgal	▪ 1974	▪ Goa / Inde / Asie	▪ 2.9
▪ Koranne & Sachdeva	▪ 1988	▪ Delhi / Inde / Asie	▪ 1.25
▪ Howitz			
▪ Grunnet	▪ 1977	▪ Danemark / Europe	▪ 0.38
▪ Dawber	▪ 1970	▪ Danemark / Europe	▪ 1.44
▪ Perrot	▪ 1968	▪ Angleterre / Europe	▪ 0.15
▪ Fornara	▪ 1973	▪ France / Europe	▪ 3.0
▪ Canizares	▪ 1941	▪ Italie / Europe	▪ 0.3

▪ Ruiz-Maldonado	▪ 1960	▪ Mexique / Amérique du Nord	▪ 4
▪ Fitzpatrick	▪ 1977	▪ Mexique / Amérique du Nord	▪ 2.6
	▪ 1974	▪ Massachusetts / Etats-Unis / Amérique du Nord	▪ 8
▪ Arakawa			
▪ Khoo	▪ 1941	▪ Japon / Asie	▪ 1.64
	▪ 1962	▪ Malaisie / Asie	▪ 0.7

Tableau 2 : les taux d'incidence globale du vitiligo

➤ **Prévalence du vitiligo**

De nombreuses études ont été menées à travers le monde entier concernant les caractéristiques épidémiologiques du vitiligo, en particulier l'implication des facteurs raciaux, ethniques et culturels sur sa prévalence.

• **Europe**

- **Danemark**

La prévalence du vitiligo est de l'ordre de 0,38% dans une population de 47033 personnes au Danemark. Les deux sexes ont été affectés d'une façon égale, sans différences significatives entre 5 municipalités différentes ou entre les zones urbaines et rurales. Des nouveaux cas du vitiligo ne cessent pas d'augmenter avec l'âge, leur apparition est le plus souvent entre l'âge de 40 et 60 ans. La prévalence par rapport à l'âge augmente de 0,09%. Il a été suggéré que ces caractéristiques du vitiligo au Danemark s'appliqueraient également sur l'Europe du nord-ouest [47].

- **Royaume-Uni**

Selon une étude, colligeant 41 adultes présentant un vitiligo, menée au CHU de Sheffield du Royaume-Uni. Sur les 41 patients étudiés, il y avait 29 femmes (70,7 %) et 12 hommes (29,3 %). Les auteurs ont rapporté que l'âge de début est avant 20 ans chez 41,5 % des patients ($n = 17$), tandis que l'âge moyen était de 28 ans. Le plus âgé était de 74 ans. Chez ces patients, la durée moyenne de la maladie était de 16 ans. La thyroïdite auto-immune était présente chez 34,1% des cas ($n = 14$). Seulement 17% ($n = 7$) des patients ont rapporté la notion d'antécédent familial du vitiligo [48].

- **Amérique du Nord**
 - **Etats-Unis**

Les estimations de prévalence, qui ont été obtenues par le programme de la santé nationale et de l'enquête d'examen de la nutrition "*National Health and Nutrition Examination Survey*" (HANES étude I) organisé par les Instituts Nationaux de la Santé "National Institutes of Health" au cours de la période 1971-1974 aux États-Unis, basé sur un recrutement d'un échantillon représentatif de 7514 personnes âgées de 1-74 ans, ont montrées que la prévalence du vitiligo a été estimée à 4,9 cas pour 1000 habitants (3,8 cas par 1000 hommes, 6,2 cas pour 1000 femmes). Lors de l'étude, la prévalence du vitiligo est passée de 0,6 cas pour 1000 à l'âge de 1-5 ans à 13,6 cas pour 1000 après 65 ans [49].

Dans une autre étude, toujours aux États-Unis, 160 familles ont été étudiées avec au moins un membre souffrant du vitiligo, l'âge moyen de début a été estimé à l'âge de 19 ans chez les hommes et à 24 ans chez les femmes [50].

- **Sous-continent indien**
 - **Inde**

Dans une vaste étude de patients atteints du vitiligo ($n = 998$), 43% étaient de sexe masculin ($n = 429$) et 57% étaient des femmes ($n = 569$). L'âge moyen de début pour les hommes est de 23,3 ans, et de 17,4 ans pour les femmes. Le premier âge d'apparition a été jugé à la naissance et le plus tardif à 73 ans. Sur les 998 cas, 272 (27,3%) avaient un ou plusieurs parents atteints du vitiligo. Parmi ceux-ci, 207 (76,1%) avaient un seul parent touché alors que 65 (28%) avaient plus d'un parent atteint [51].

- Mumbai

A Mumbai, les dossiers de 33 252 nouveaux patients fréquentant le service de dermatologie entre Juin 2002 et Juin 2008 ont fait l'objectif d'une méta-analyse montrant que le nombre total de patients atteints du vitiligo était de 204 avec une pseudo-égalité chez les deux sexes. Des antécédents familiaux de vitiligo ont été observés dans 3,43% des cas. Les troubles auto-immuns associés ont été observés chez 2,94% des cas et dominés essentiellement par la sclérodermie, la pelade, le lupus discoïde et le pemphigus vulgaire, à l'exception d'un cas qui présentait la maladie de Graves [52].

• Moyen-Orient

- Arabie Saoudite : La région de Qassim

Dans un échantillon aléatoire de patients atteints de vitiligo dans la région de Qassim de l'Arabie saoudite, un tiers de ces cas avaient la notion de consanguinité parentale. L'histoire familiale a objectivé que 57,1% d'entre eux avaient deux parents affectés voire plus. L'âge moyen était 31 ans chez les cas familiaux (groupe 1) et 33

ans chez les autres sans antécédents familiaux (groupe 2). L'âge de survenue était avant l'âge de 20 ans chez 19% du groupe 1 et chez 36% du groupe 2 [53].

- Koweït

Dans un échantillon de 88 patients atteints du vitiligo pédiatrique l'âge d'apparition était entre 8 et 12 ans chez 51% de ces patients. Des antécédents familiaux positifs ont été observés chez 27,3% des cas. Le vitiligo vulgaire était la forme clinique la plus fréquente. 3 patients, cliniquement asymptomatiques, avaient par ailleurs des anticorps antithyroïdiens positifs [54].

• Afrique

- Tunisie

Une étude rétrospective de 503 patients sur une période de 5 ans a montré que le pourcentage du vitiligo chez les 2 sexes était de 57,3% chez les femmes et de 42,7% chez les hommes. L'âge moyen d'apparition était de 28,2 ans et la notion des antécédents familiaux a été retrouvée chez 27% des cas [55].

- Nigeria

Un groupe d'étude de 351 patients atteints du vitiligo, était composé de 153 hommes (43,6%) et 198 femmes (56,4), soit un sex-ratio de 1: 1,3. Le pic d'incidence et de prévalence du vitiligo était dans la deuxième et la troisième décennie de la vie. La composante familiale était présente chez 18% des sujets [56].

- Maroc

Les données épidémiologiques du vitiligo chez la population générale au Maroc sont encore pauvres et limitées.

Une étude rétrospective colligeant 492 cas de vitiligo consultant au service de Dermatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca durant une période allant de Janvier 1994 à Décembre 2004. Sur les 492 patients, 137 sont hommes (38,3%) et 216 sont femmes (61,2%). La moyenne d'âge était de $32,9 \pm 14,76$ ans. Un facteur favorisant a été noté dans 55 cas (stress, choc affectif, phénomène de Koebner...). Les formes cliniques se sont réparties comme suit : vitiligo généralisé 123 cas (34,8%), vitiligo limité 113 cas (32%), vitiligo acrofacial 79 cas (22,4%), vitiligo segmentaire 28 cas (8%) et vitiligo universel 10 cas (2,8%). Un bilan biologique a été réalisé chez 120 cas, comportant un bilan thyroïdien qui a été positif chez 14 cas, une recherche d'anticorps anti-nucléaires chez 11 cas et d'anticorps anti-DNA chez 1 cas revient négative [57].

Une autre étude prospective a été réalisée au sein du service de Dermatologie du CHU de Rabat sur une période de 5 ans (2007—2012) portant sur 46 enfants dont l'âge ne dépassait pas 15 ans. Les critères étudiés ont été : l'âge d'apparition, le sexe, le phototype, la distribution des lésions, les antécédents familiaux, les pathologies associées, le bilan d'auto-immunité et la réponse aux différents traitements. Les résultats ont montré que le vitiligo segmentaire semble être le plus fréquent, la prépondérance féminine semble aussi plus marquée, le caractère familial est plus prononcé et l'auto-immunité est plus ou moins marquée [58].

Selon un screening et une méta-analyse de plusieurs études et données de la littérature, on peut extrapoler les résultats regroupés dans les deux tableaux et la figure ci-dessous (*tableau 3, tableau 4 et fig. 5*).

Pourcentage (%)	Pays	Nombre de population étudiée	Agés (ans)	Références
-----------------	------	------------------------------	------------	------------

0.0	Finlande	100	19-23	128
0.06	Iles Féroé	10 984	Tous les âges	116
0.09	Chine	42 833	Tous les âges	106
0.10	Etats-Unis	136 816	Moy de 59.8	129
0.13	Mozambique	Appr 780	Tous les âges	130
0.15	Romanie	2 021	Tous les âges	121
< 0.17	Ethiopie	3 979	Tous les âges	131
0.17	Italie	34 740	18 ans seulement	132
0.2	Etats-Unis	423	1-40	133
0.21	Mexique	50 000	Tous les âges	134
0.27	Tanzanie	1 114	Tous les âges	135
0.28	France	18 137	Tous les âges	136
0.32	Arabie Saoudite	1 520	18-45	137
0.38	Danemark	47 033	Tous les âges	108
0.46	Inde	15 685	Tous les âges	107
0.49	Etats-Unis	20 749	1-74	114
0.51	Irak	6 666	Tous les âges	138
0.57	Allemand	350	14-86	139
0.6	Iran	61 137	Tous les âges	120
0.7	Italie	3 660	>44	140
0.9	Népal	878	1-80	141
1.13	Inde	9 065	Tous les âges	119
1.2	Danemark	584	>50	142
1.2	Sri Lanka	1 806	Tous les âges	143
1.22	Egypte	8 008	Tous les âges	117
1.2	Australie	1 037	Adultes	144

1.5	Etats-Unis	194	20-80	145
1.7	Ouzbékistan	16 398	Tous les âges	146
1.9	Chine	47 490	Tous les âges	118
2.28	Romanie	1 710	Tous les âges	147

Tableau 3 : la prévalence du vitiligo dans la population générale (en pourcentage)

Pourcentage (%)	Pays	Nombre de population étudiée	Âges (ans)	Références
0.0	Taiwan	4 067	6-11	148, 149
0.0	Arabie Saoudite	2 788	Age scolaire primaire	150
0.0	Finlande	100	7-9	128
0.04	Brasil	9 955	6-16	123
0.05	Chine	8 532	10-19	106
0.09	Taiwan	3 273	6-11	149
0.12	Danemark	14 824	0-19	108
0.17	Inde	12 481	4-15	124
0.22	Egypte	1 356	5-16	151
0.23	Mali	1 729	<15	152
0.24	Etats-Unis	20 749	1-17	114
0.27	Romanie	1 114	6-12	153
0.4	Tanzanie	820	6-19	154
0.4	Suède	8 298	12-17	126
0.4	Arabie Saoudite	2 239	6-17	155


0.43	Arabie Saoudite	230	6-18+	156
0.59	Turquie	682	14-25	157
0.6	Inde	666	0-14	158
0.67	Italie	3 125	12-17	159
0.7	Tanzanie	420	6-19	160
0.9	Inde	3 835	2-14	161
0.94	Inde	531	-	162
1.0	Inde	201	11-19	163
1.51	Inde	3 697	5-14	164
1.65	Inde	2 613	0-15	119
2.16	Inde	12 586	6-14	125

Tableau 4 : la prévalence du vitiligo chez les enfants et les adolescents (en pourcentage)



Figure 5 : la répartition géographique des taux de prévalence du vitiligo à travers le monde entier (cases blanches : population générale ; cases jaunes : enfants / adolescents).

- Les chiffres exprimés en pourcentage (%)

- Le design est réalisé par BARJIJ Imad 

b. Epidémiologie analytique

La causalité du vitiligo est un phénomène complexe, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Dans la plupart des études, environ 20% des personnes atteintes de vitiligo signalent un parent du premier degré souffrant d'un vitiligo. Le risque relatif du vitiligo pour les parents du premier degré est élevé, soit 7 à 10 fois [59]. Dans une autre étude, le risque du vitiligo par rapport à la population générale était, respectivement, 7 fois plus élevée chez les parents ayant un enfant atteint, 12 fois plus élevé chez les frères et sœurs, et 36 fois plus élevée chez les enfants du malade [60].

Il a été proposé que plusieurs allèles récessifs à différents loci autosomiques doivent interagir de façon épistatique pour développer un vitiligo [61]. Un certain nombre d'études, s'intéressant de l'association du vitiligo avec des complexes majeurs d'histocompatibilité (HLA), ont été réalisées, mais elles ne sont pas concluantes. Ce qui suggère, en plus, l'existence des associations hétérogènes chez les différents groupes ethniques : une association positive avec HLA-DR4 et une négative avec DR3 chez les Noirs, une association positive avec BW-35 chez les Juifs yéménites, une association positive avec DR6 dans la population néerlandaise, et une association positive avec l'antigène DRW12, qui est qualifiée de rare, chez la population allemande [62].

L'association du vitiligo avec les maladies auto-immunes (*tableau 5*), est-elle due au hasard ? Il reste à savoir si cette association a un jalon scientifique pour dire que le vitiligo est aussi une maladie auto-immune comme il le pense certains auteurs [63].

Aucune étude analytique formelle a incriminé ou innocenté le rôle potentiel des facteurs environnementaux dans le développement du vitiligo. Il convient de noter que, même si aucune donnée épidémiologique de confirmation n'est disponible, l'apparition de la maladie est souvent associée à des événements

stressants de la vie et / ou sur des sites de traumatismes physiques de la peau (phénomène de Koebner).

Désordres auto-immuns
✓ Pelade
✓ Diabète milletus
✓ Anémie pernicieuse (Biermer)
✓ Thyroïdite auto-immune
✓ Nævus congénital mélanocytaire
✓ Maladie d'Addison
✓ Déficit sélectif en IgA
✓ Syndrome MELAS (Encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux)

Tableau 5 : les principales maladies auto-immunes associées au vitiligo.

D. Classification

L'ambiguïté du vitiligo, qui réside dans l'absence d'une origine tangible et d'une physiopathologie bien élucidée, se continue avec l'absence d'une

classification standard, uniforme et conforme qui peut être adoptée par tous praticiens, et qui peut donner des informations précieuses non seulement pour différencier le vitiligo des autres désordres pigmentaires, mais aussi dans le traitement du vitiligo avec des modalités appropriées et prédire le pronostic jusqu'à un certain degré.

a. Classification selon la topographie

Cette approche définit si le vitiligo est généralisé ou localisé selon la distribution topographique des lésions sur le corps. Le type localisé est subdivisé en 3 sous-types : segmentaire, facial et muqueux. Tandis que le type généralisé est subdivisé en acrofacial, vulgaire, et universel. Un chevauchement, de plusieurs types ou sous-types, peut être classé dans la rubrique du mixte (*tableau 6*) [64].

Type	Sous-types
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Localisé</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Segmentaire ✓ Facial ✓ Muqueux
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Généralisé</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acrofacial ✓ Vulgaire ✓ Universel

Tableau 6 : classification du vitiligo selon la distribution topographique des lésions.

b. Classification de Koga

En 1977, Koga a reclassé le vitiligo en type non-segmentaire (type A) et le type segmentaire (type B). Il a suggéré que ces deux types diffèrent dans la pathogenèse et la présentation clinique. La forme segmentaire ne franchit pas la

ligne médiane. La forme non segmentaire se caractérise généralement par des lésions maculaires bilatérales et symétriques. Elle est subdivisée en deux sous-types. Le localisé qui est limité à de petites zones du tégument, et le généralisé qui se caractérise par une dépigmentation généralisée étendue qui se propage au fil du temps. Ce sous-type comprend 3 entités : acrofaciale, vulgaire et universelle. En cas de croisement des deux formes on parle du vitiligo mixte [65].

Selon ces caractéristiques, le vitiligo peut également être classé en trois grands types cliniques : segmentaire (unilatéral), non segmentaire (bilatéral) et mixte (*tableau 7*).

1. <u>Segmentaire (unilatéral)</u>
2. <u>Non segmentaire (bilatéral)</u>
<ul style="list-style-type: none"> i. <u>Localisé</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Focal ✓ muqueux ii. <u>Généralisé</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Acrofacial ✓ Vulgaire ✓ Universel
3. <u>Mixte (segmentaire et non segmentaire)</u>

Tableau 7 : classification du vitiligo selon la notion du segmentaire (Koga)

c. Nouvelles approches

➤ Classification de *Taieb et Picardo* en 2010

Les deux auteurs ont adopté une nouvelle approche pour classification du vitiligo, basée sur le fait que le vitiligo puisse évoluer au fil du temps, par exemple il peut être classé comme acrofacial au début, mais il progressera plus tard pour être

classé comme généralisé. Dans certains cas, le vitiligo non segmentaire peut épargner relativement les extrémités (vitiligo généralisé non acrofacial). Dans d'autres le vitiligo semble avoir un tropisme au niveau des zones de flexion et parfois une prédilection pour les zones d'extension [66].

Dans de rares cas, quand il n'est pas possible de classer certains cas dans les deux principales catégories, vitiligo segmentaire et non segmentaire, la catégorie «non classée» devrait être utilisée [66].

Taieb et Picardo ont considéré que le vitiligo facial peut appartenir soit au segmentaire ou au non segmentaire. Et ils ont conclu à une classification qu'ils ont appelé, classification *provisoire*, schématisée dans le tableau ci-dessous (*tableau 8*) en attendant la découverte de la majorité des mystères du vitiligo [66].

Type	Sous-types	Remarque
✓ Non segmentaire	✓ (Focal) ¹ , muqueux, acrofacial, généralisé, universel	✓ Le sous-typage peut ne pas refléter une nature distincte, mais des informations utiles pour les études épidémiologiques
✓ Segmentaire	✓ Focal ² , muqueux, uni-segmentaire, bi- or multi-segmentaire	✓ Selon la classification des modèles possibles
✓ Mixte	✓ Selon la gravité du	✓ Habituellement, la

<p>✓ Non classifié</p>	<p>vitiligo segmentaire</p> <p>✓ Focal au début, multifocale asymétrique non segmentaire, muqueux (un seul site)</p>	<p>zone du vitiligo segmentaire dans le vitiligo mixte est la plus sévère</p> <p>✓ Cette catégorie vise à permettre, après un temps d'observation suffisant (et après les investigations nécessaires), de faire une classification définitive</p>
------------------------	--	---

Tableau 8 : classification du vitiligo selon Taieb et Picardo.

¹ Déclanchement possible en cas du vitiligo non segmentaire

² Voir le contenu du texte ci-dessous

- **Classification de La conférence des consensus et des questions globales du vitiligo (*The Vitiligo Global Issues Consensus Conference VGICC*), Bordeaux, 2012**

Au cours de la conférence internationale des cellules pigmentaires en 2011 (*International Pigment Cell Conference IPCC*), le groupe européen de recherche du vitiligo (*Vitiligo European Taskforce VETF*) a convoqué une conférence de consensus

et de questions d'importance mondiale en matière de la recherche clinique du vitiligo.

Comme il a été suggéré par le groupe international d'experts, la conférence a étalé plusieurs thèmes : classification, nomenclature, définition de la stabilité de la maladie, définition du phénomène de Koebner et « vitiligo auto-immun ».

La conférence a dégagé plusieurs conclusions notamment le fait de considérer le vitiligo segmentaire comme une entité à part, séparément de toutes les autres formes du vitiligo et que le terme « vitiligo » doit être utilisé comme un terme général pour toutes les formes non-segmentaires du vitiligo, y compris le vitiligo mixte dans lequel le segmentaire et le non segmentaire sont combinés, et qui est considéré comme un sous-type du vitiligo (*tableau 9*) [67].

Types	Sous-types
✓ <u>Vitiligo/ Vitiligo non segmentaire</u>	✓ Acrofacial Muqueux (plus d'un seul site) Général Universel Mixe (associé au vitiligo segmentaire) Variantes rares
✓ <u>Vitiligo segmentaire</u>	✓ Uni-, bi-, ou multi-segmentaire
✓ <u>Vitiligo indéterminé/ non classifié</u>	✓ Focal Muqueux (isolé dans un seul site)

Tableau 9 : classification de VGICC, Bordeaux 2012.

➤ **Classification du vitiligo segmentaire du visage (*Hann*)**

La distribution du VS sur le visage est classée en 5 modèles (*fig. 6*). Le type Ia se représente en lésion maculaire qui débute au niveau du côté droit du front, croise la ligne médiane de la face et se propage vers le bas au niveau du globe oculaire, le nez, la joue et la partie gauche du visage. Type Ib se présente comme une image en miroir du type Ia. La lésion commence à partir du côté gauche de la face et se propage vers le bas du côté droit de la face, en traversant la ligne médiane. Dans le type II, la lésion commence à partir de la zone entre le nez et la lèvre, puis se jette vers la zone pré-auriculaire. Dans le type III, la lésion se déclenche à partir de la lèvre inférieure et s'étend vers le bas du menton et du cou. Dans le type IV, la lésion provient du côté droit du front et se propage vers le bas au niveau du globe oculaire, du nez et de la joue sans franchir la ligne médiane. Dans le type V, la lésion est confinée au niveau de la joue gauche [68].

➤ **Classification du vitiligo segmentaire du visage et du cou (*Gauthier*)**

Récemment, une nouvelle classification simplifiée du VS de la face [69] a été proposée par *Gauthier*, qui varie de la classification précédente d'*Hann* [68]. Avec ce nouveau système, tout VS du visage peut être classé d'une manière aisée et simple.

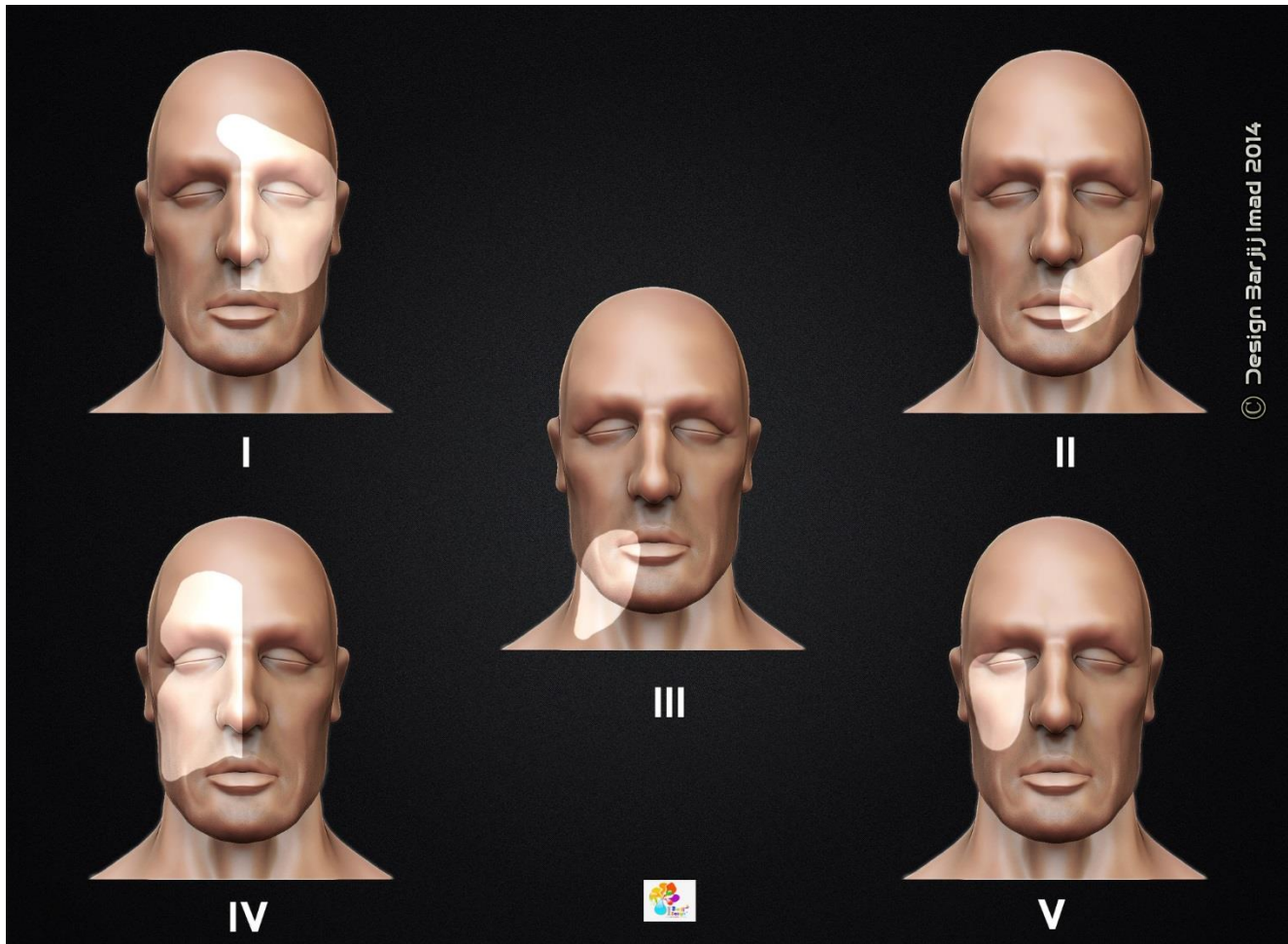


Figure 6 : classification d'Hann du vitiligo segmentaire de du visage.

(Le Design est réalisé par BARJJI Imad )

Le VS a été classé exactement selon les territoires des branches du trijumeau : ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et mandibulaire (V3). Cette classification était également une sorte de projection des territoires de distribution du zona facial.

Dans 64% de cas, le VS, comme le zona facial, ne suit pas le trajet d'un seul dermatome, il peut être deux ou trois. De ce fait, cette classification a été adaptée pour ces cas. Donc elle a été distribuée selon 5 modèles topographiques (*fig. 7*). Le type I, correspondant à la branche ophtalmique V1. Le type II, correspondant à la branche maxillaire V2. Le type III, correspondant à la branche mandibulaire V3. Le type IV, correspondant à la distribution mixte sur plusieurs dermatomes (IVa = V1 +

V2, IVb = V2 + V3 et IVc = V1 + V2 + V3). Et le type V, correspondant à la forme cervico-faciale.

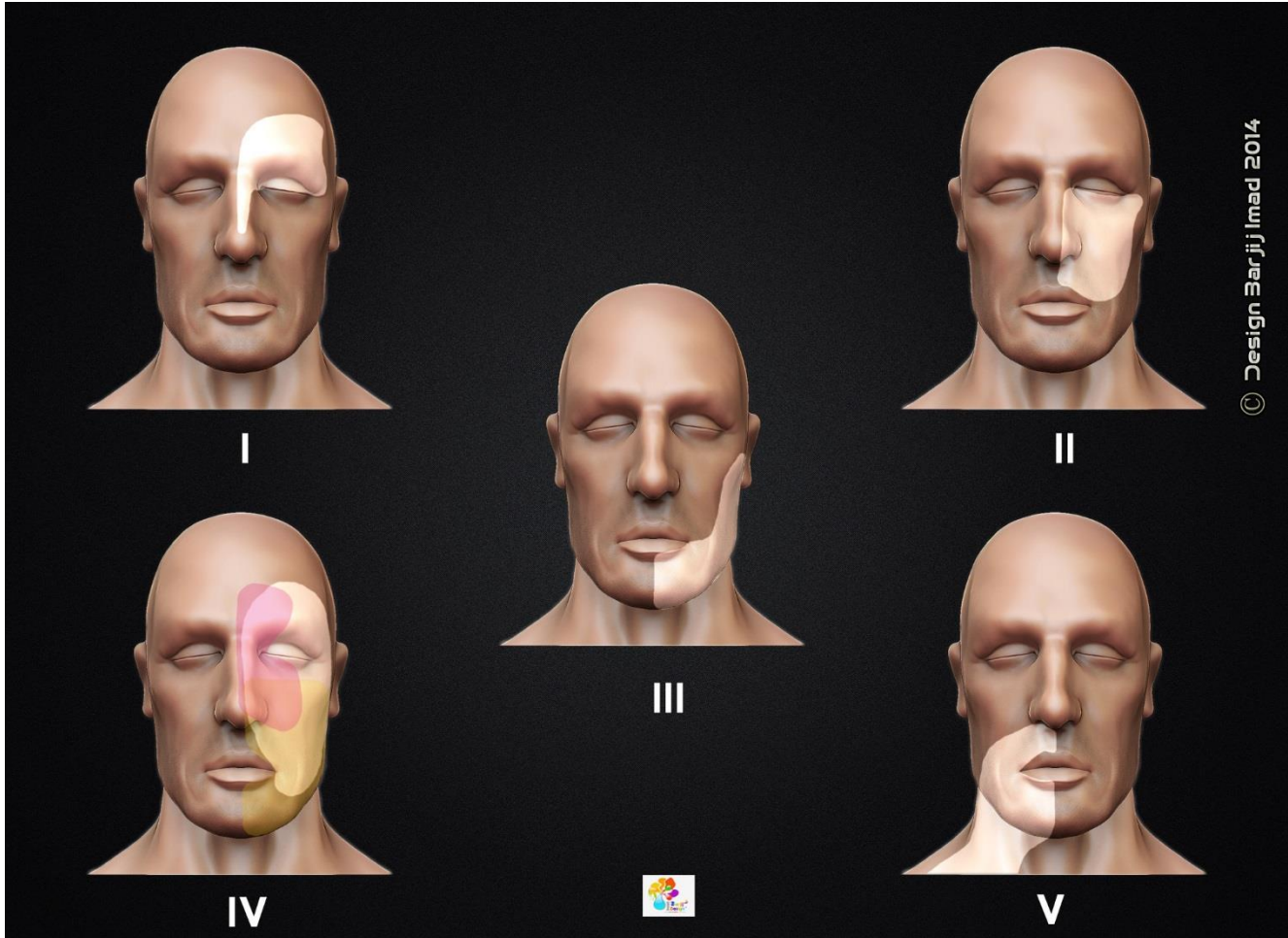



Figure 7 : classification de Gauthier du VS de la face et du cou

- Tache rouge : IVa
- Tache jaune : IVb
- Tache blanche : IVc

(Le Design est réalisé par BARJJI Imad )

✓ Chapitre II : Compréhension de la maladie

A. Rappels

a. Mélanogenèse

➤ Mélanine

La mélanine est le pigment brun / noir, retrouvé dans de nombreux organismes vivants (plantes et mammifères) dont les fonctions varient selon l'espèce. Par exemple, chez les invertébrés, la mélanine fait partie du système immunitaire, et chez le champignon *C. neoformans* détermine la virulence [70, 71].

Chez les mammifères, la mélanine est le principal déterminant de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux, mais on le trouve également dans le locus niger du cerveau sous forme de neuromélanine [72].

La mélanine est synthétisée dans les mélanocytes de la couche basale de la peau, à partir desquels elle est distribuée aux cellules voisines. Les mélanocytes eux-mêmes dérivent des mélanoblastes. Ces derniers, comme les neurones et les cellules gliales, proviennent de la crête neurale au cours du développement embryonnaire [73].

La synthèse et le transport de la mélanine sont assurés par les mélanosomes dont la taille et la morphologie diffèrent selon le phototype. Ces mélanosomes seront finalement transférés aux kératinocytes adjacents (*fig. 8*) [74].

La mélanine correspond à un mélange hétérogène de pigments qui peuvent être divisés en deux familles :

- les phaéomélanines, c'est la couleur jaune-rouge, prédominant chez les sujets roux. Elles contiennent de l'azote et du soufre et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas et elles sont solubles dans les bases [74].

- les eumélanines, pigments noirs ou marron, insolubles et pauvres en soufre, formées par la polymérisation de plusieurs radicaux de phénols oxydés en fonction quinone, elles se cyclisent pour former un corps chimique absorbant totalement la lumière, d'où leur couleur noire ou foncée. Elles prédominent chez les sujets de haut phototype [74].

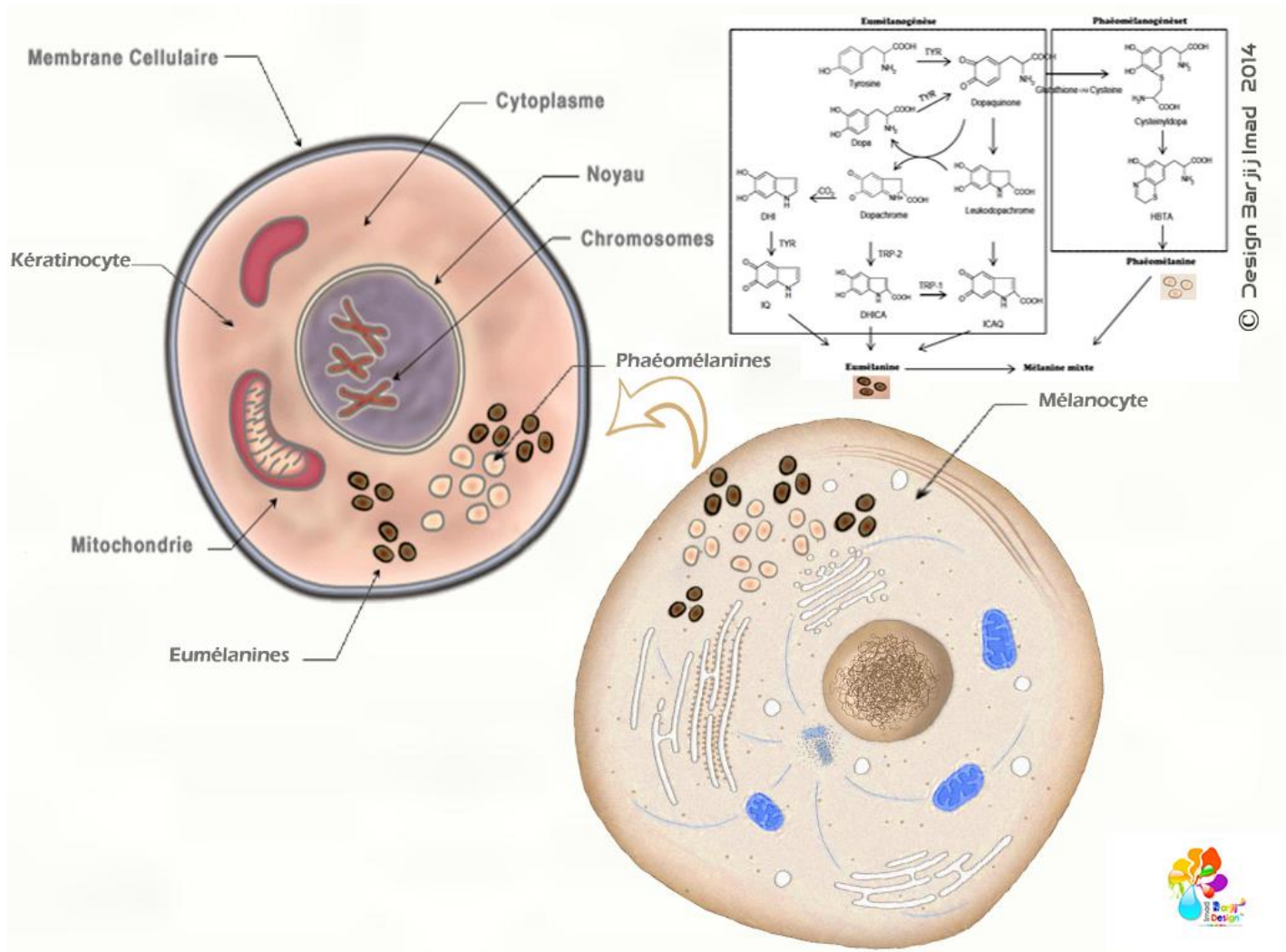



Figure 8 : transport de la mélanine via les mélanosomes depuis les mélanocytes vers les kératinocytes

(Le Design est réalisé par BARJJI Imad )

➤ Biosynthèse de la mélanogénèse

La voie de la biosynthèse de la mélanogénèse a été élucidée. Deux types de mélanine sont synthétisés à l'intérieur de mélanosomes : l'eumélanine et la

phéomélanine (*fig. 9*) [75]. La première étape de la mélanogénèse est initiée par l'oxydation de la tyrosine en dopaquinone. Cette étape est catalysée par l'enzyme clé : la tyrosinase. Après la formation de dopaquinone par la tyrosinase, le composé est converti en dopa et en dopachrome par auto-oxydation [76]. La dopa est également le substrat de la tyrosinase, et qui sera oxydée à nouveau par le même enzyme pour donner la dopaquinone. Enfin, l'eumélanine est formée par une série de réactions d'oxydation du dihydroxyindole (DHI) et l'acide dihydroxy-2-carboxylique (DHICA), qui sont les deux produits de la dopachrome. En présence de la cystéine ou le glutathion, la dopaquinone est convertie en cystéinyldopa ou glutathionyldopa pour aboutir enfin en phéomélanine. Bien que trois enzymes [tyrosinase, la protéine apparentée à la tyrosinase (tyrosinase-related protein 1, 2 TRP1 et TRP2)] sont impliqués dans la voie de la mélanogénèse, il semble que la tyrosinase joue un rôle clé et nécessaire dans ce processus [77, 78].

➤ Rôles de la mélanine

- Pigmentation cutanée

La coloration cutanée est le résultat de l'interférence de 4 couleurs : le jaune des caroténoïdes, le rouge de l'oxyhémoglobine des capillaires dermiques, le bleu de l'hémoglobine réduite des veinules dermiques et surtout le brun de la mélanine dans les kératinocytes. De ce fait la mélanine reste le facteur déterminant de la coloration cutanée. Dans les peaux foncées, les mélanosomes sont plus nombreux, de grande taille et retrouvés dans toutes les couches de l'épiderme. Dans les peaux blanches, les mélanosomes ont une distribution médiocre et retrouvés essentiellement au niveau des couches superficielles de l'épiderme [79]. Le pouvoir colorant de la mélanine se voit au niveau des cheveux et des poils, lorsque l'eumélanine est la dominante on aura des cheveux foncés, en cas du contraire,

lorsque l'eumélanine cede la place à la phaeomélanine on aura des cheveux roux [80].

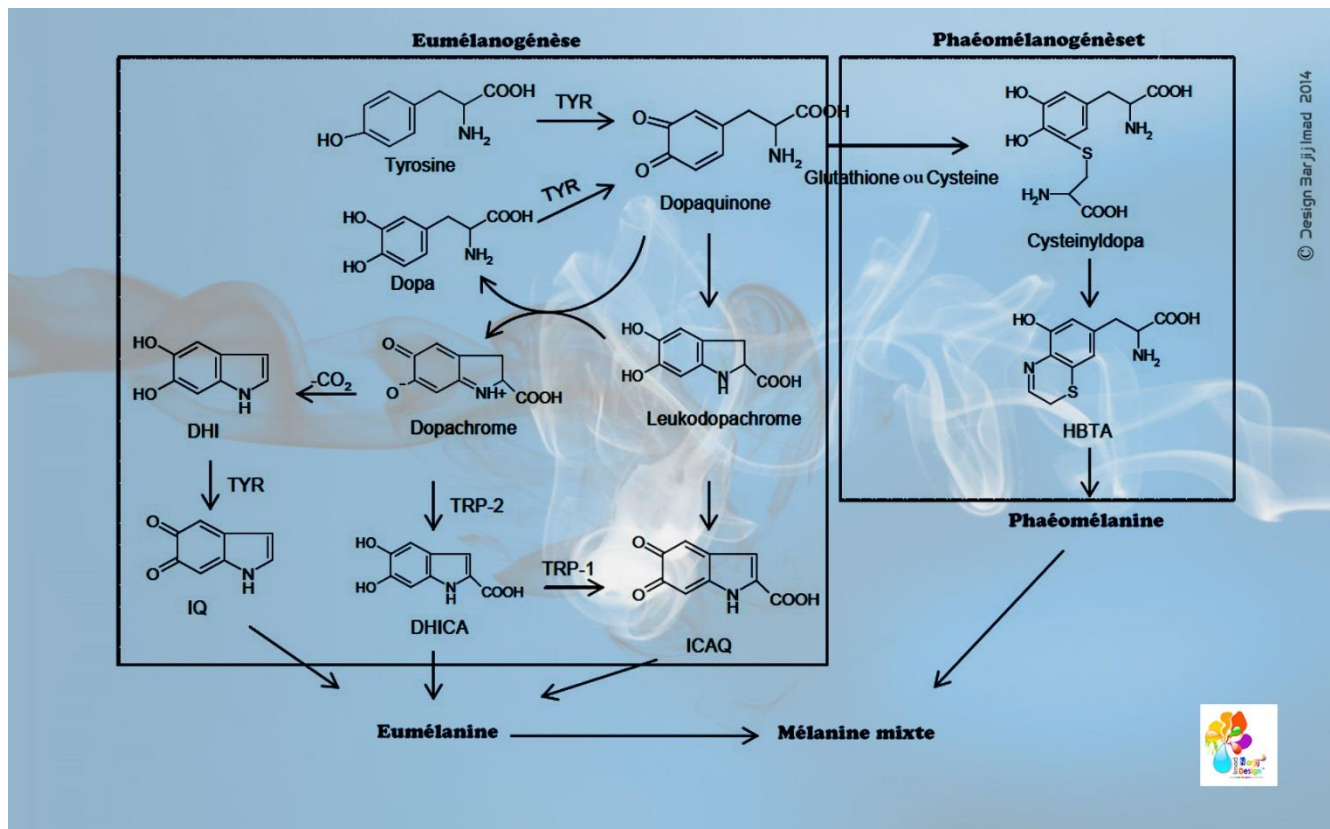



Figure 9 : diagramme biochimique de la mélanogénèse.

(Dopa : dihydroxyphénylalanine ; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique ; TRP : tyrosinase-related protein.)

(Le Design est réalisé par BARJJI Imad )

Cette variation du taux de la mélanine au niveau de la peau a donné naissance à la notion du phototype. La détermination du phototype est une méthode simple pour prédire les réactions de la peau vis-à-vis une irradiation aux UV. Le concept de la classification adoptée par Fitzpatrick repose sur la réaction de la peau suite à une exposition solaire, avec deux possibilités, soit une brûlure ou un bronzage (*tableau 10*).

- Pigmentation facultative (bronzage)


Ce processus se déroule selon deux phases :

+ la pigmentation facultative immédiate suite à une exposition solaire et qui atteint rapidement son maximum et qui commence à disparaître en quelques minutes à quelques jours. Elle ne fait pas appel à une augmentation de synthèse de mélanines, mais à une redistribution des mélanosomes de l'espace périnucléaire vers les dendrites. Le changement de coloration de la peau est en général modeste et n'est pas flagrant chez les sujets à peau claire ;

+ la pigmentation facultative retardée est un phénomène retardé qui apparaît au bout de 3 à 4 jours avec un effet maximal en quelques jours (10 à 28 jours) et persiste plusieurs semaines à plusieurs mois. Elle est due à une augmentation de mélanosomes et par conséquent la mélanine produite. La dose des UV nécessaire pour aboutir à ce phénomène diffère selon les phototypes, bien entendu les sujets ayant un phototype foncé nécessitent des doses moindres par rapport à ceux avec un phototype clair [81].

- Rôle photo-protecteur des mélanines

Ce rôle photo-protecteur réside dans le fait que les sujets ayant un phototype foncé ont une faible incidence des cancers cutanés et de l'érythème solaire, alors que ce chiffre chez les personnes avec un phototype clair est augmenté.

Phototype	Exemple	Carnation	Réaction solaire
 1	Celtiques, irlandais, roux	Blanche	Brulent toujours, ne bronzent jamais






 II	Individus à peau claire	Blanche	Brulent facilement, bronzent peu, avec difficulté
 III	Majorité des caucasoïdes	Blanche	Brulent parfois, bronzent progressivement
 IV	Asiatiques Hispaniques	Mate	Brulent peu, bronzent toujours bien
 V	Indiens Moyen-Orientaux	Brune	Brulent rarement, bronzent intensément
 VI	Africains	Brun foncé a noire	Ne brulent jamais, bronzent intensément et profondément

Tableau 10 : classification des phototypes (selon *Fitzpatrick*).

Ce phénomène se fait en deux façons [82] :

+ la mélanine agit directement comme un filtre solaire. Les mélanosomes se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes et des mélanocytes, protégeant ainsi l'ADN de la cellule (phénomène de capping) ;

+ la mélanine agit également indirectement en éliminant les radicaux libres susceptibles d'endommager les composants cellulaires et d'avoir des effets mutagènes.

- Rôle immunitaire des mélanocytes

Les mélanocytes jouent un rôle de cellules présentatrices d'antigènes par leur complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II [83]. Ils ont aussi un pouvoir phagocytaire et les mélanosomes ont des fonctions proches des lysosomes, ils sont aussi capables de sécréter de multiples cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor (TNF) α* , *transforming growth factor (TGF) α* , les interleukines 1, 3, 6, 8...).

➤ Régulation de la mélanogénèse

La régulation de la mélanogénèse chez les mammifères est contrôlée à plusieurs niveaux, et complexe à chaque niveau [172, 173]. Au cours du développement embryonnaire, les mélanocytes sont initialement dérivés de la crête neurale et migrent aux sites cibles. Les schémas de migration sont sous contrôle génétique strict, et c'est le premier niveau de régulation de la mélanogénèse. Celle-ci est également régulée au niveau cellulaire via le contrôle de la formation des mélanosomes, qui peuvent être produits en différents nombres et tailles, avec des densités variables en fonction de la teneur en mélanine. Enfin, la mélanogénèse est réglementée au niveau subcellulaire par les enzymes liées à la mélanogénèse, y compris la tyrosinase, TRP1 et TRP2. Les voies de signalisation sont déclenchées par une variété d'hormones, notamment les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance, les prostaglandines, et qui déterminent non seulement la quantité mais aussi la qualité de la mélanine synthétisée.

Les hormones libèrent des signaux complexes qui répondent à l'exposition aux UV ou autres stimulations environnementales. La *figure 10* montre les trois voies de signalisation les plus connues impliquées dans la régulation de la mélanogénèse. Les trois voies de signalisation impliquent La protéine MITF (*microphthalmia associated transcription factor*), ce qui est un facteur de transcription qui régule la différenciation et la prolifération des mélanocytes. En plus d'être impliquée dans la survie, la prolifération et la différenciation des mélanocytes, MITF est le régulateur maître de la mélanogénèse via la liaison à la boîte de M d'une région promotrice de l'expression des gènes de la tyrosinase TRP-1 et TRP-2 [174, 175]. La régulation positive de l'activité de MITF active l'expression des enzymes liées à la mélanogénèse, stimulant ainsi la mélanogénèse. En revanche, le contrôle négatif de l'activité de MITF déprime l'expression des enzymes, ce qui inhibe la mélanogénèse.

L'hormone alpha stimulante des mélanocytes α -MSH (alpha melanocyte-stimulating hormone), est un peptide dérivé de la proopiomélanocortine (POMC), régule la mélanogénèse par une adénosine monophosphate cyclique (AMPC) [176, 177]. Lors de la liaison à son récepteur MC1R (melanocortin receptor 1), qui se trouve sur la membrane des mélanocytes, l'hormone active l'adénylate cyclase (AC) pour produire de l'AMPC. L'AMPC active la protéine kinase A (PKA), qui active alors l'expression du gène de la MITF. Enfin, la MITF active efficacement les enzymes liées à la mélanogénèse et stimuler la mélanogénèse. En plus de α -MSH, les autres peptides dérivés de POMC, tels que les β -MSH et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), stimulent la mélanogénèse également par la même voie.

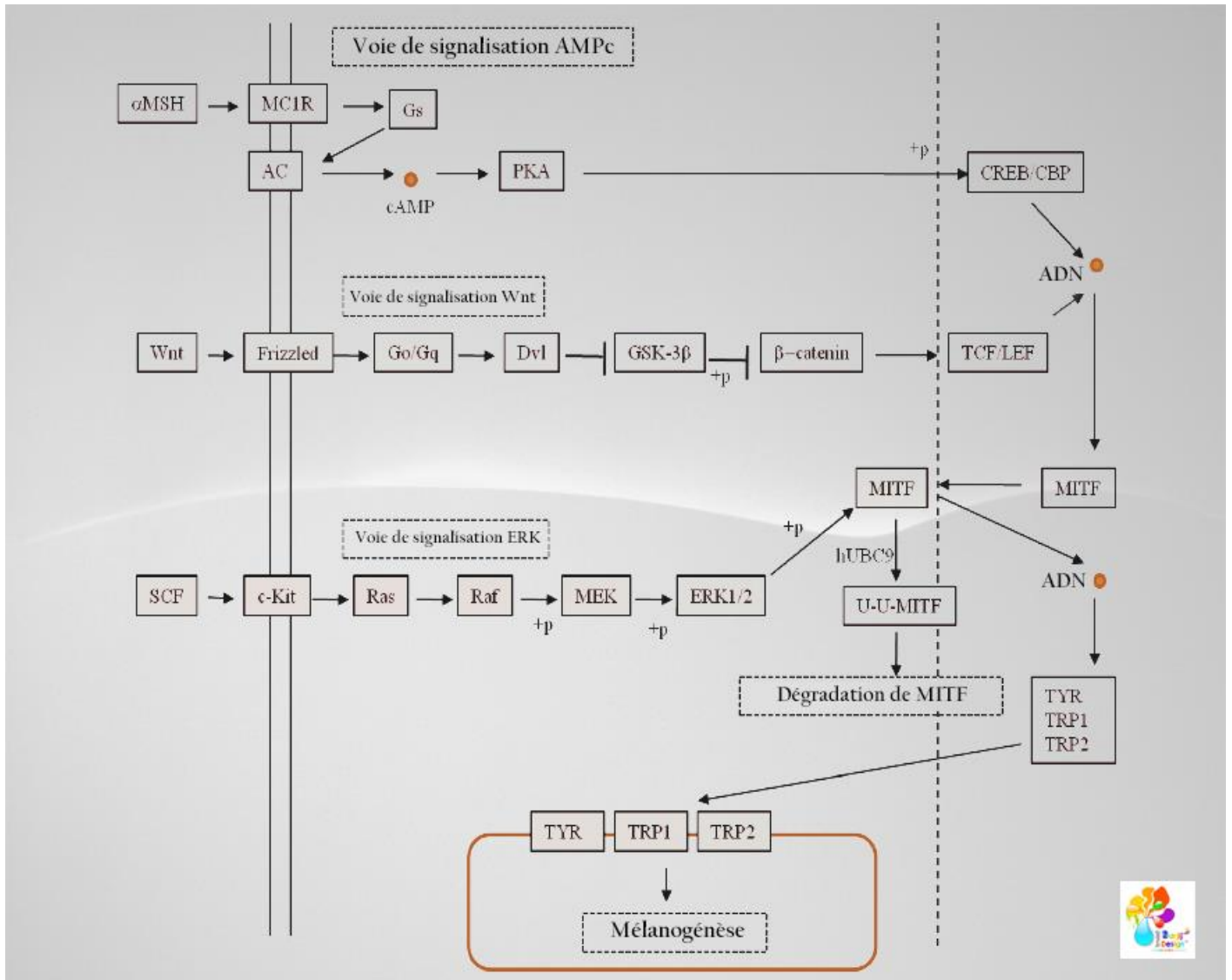


Figure 10 : Les trois voies de signalisation communes impliquées dans la régulation de la mélanogénèse [178].

Une autre voie qui influence également l'expression du gène de MITF est la voie de signalisation Wnt. Le contrôle clé de cette voie est au niveau intracellulaire et assuré par la β -caténine. En l'absence d'un signal Wnt, β -caténine est séquentiellement phosphorylée par le glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β), puis dégradée par la suite. En revanche, l'activation de la voie Wnt régule négativement la GSK-3 β , conduisant à l'accumulation de β -caténine cytoplasmique. Cette dernière est transférée au noyau et active le programme de transcription du gène de MITF

[179, 180]. Au total, l'activation de la voie Wnt stimule la mélanogénèse par la régulation positive de l'activité de MITF.

Une autre voie extracellulaire, la voie ERK (extracellular signal-regulated kinase) régule la mélanogénèse par la dégradation de la protéine MITF [181]. Des études antérieures ont montré que l'activation de la voie ERK phosphoryle la MITF en serine 73, et suivie par une ubiquitination de MITF et la dégradation de celle-ci, médiée par un protéasome [182, 183]. Donc, l'activation de la voie ERK pourrait inhiber la mélanogénèse via la régulation négative de l'activité de MITF.

B. Histopathologie du vitiligo

Les données histopathologiques ont été utilisées pour soutenir les diverses théories concernant l'évolution du vitiligo [90]. Du point de vue anatomo-pathologique, la peau vitiligineuse montre une perte totale de pigments de mélanine

au niveau de l'épiderme et une absence de mélanocytes dans sa couche basale [91]. Du point de vue pratique, le diagnostic de vitiligo peut être réalisé facilement sur des critères cliniques. Exceptionnellement, dans certains cas difficiles, une biopsie cutanée peut être nécessaire afin d'écartier les diagnostics différentiels [92].

a. Règles de biopsie pour une bonne interprétation

La règle générale, lors d'une biopsie d'une lésion hypopigmentée soupçonnée d'être un vitiligo, il est utile d'inclure un fragment cutané sain adjacent dans l'échantillon. Cela permet aux histopathologistes de comparer les deux fragments, pigmentés et non pigmentés, en ce qui concerne le nombre de mélanocytes et la quantité de mélanine dans l'épiderme [93]. L'identification de la zone de transition entre les segments, appelée "bordure lésionnelle", est en général possible. Avant l'analyse d'une biopsie, il est important de savoir si la maladie évolue ou non au niveau de la zone où la biopsie a été effectuée. En comparant les échantillons prélevés chez les patients ayant un vitiligo actif et ceux avec un stable, il a été montré que les modifications dégénératives dans les mélanocytes, les kératinocytes épidermiques et dermiques et l'infiltration lymphocytaires se produisent d'une façon plus marquée dans le vitiligo stable [94].

b. Techniques histopathologiques et immunohistochimiques pour une étude anatomopathologie du vitiligo

Certaines méthodes de coloration permettent la visualisation des mélanocytes et leurs produits sous microscope optique. La formation d'un précipité d'argent

(selon la coloration de Fontana–Masson FM) est la preuve de la présence de mélanine, en raison de sa propriété argentaffine. Elle se produit lorsque le nitrate d'argent ammoniacal est réduit par des groupes phénoliques de la mélanine, aboutissant à la formation d'un précipité noir d'argent [84]. La réaction de DOPA (la réaction de Bloch) est révélatrice du processus de mélanisation. L'évaluation histochimique des zones vitiligineuses révèle une absence totale de DOPA–positif au niveau des mélanocytes, ce qui indique une absence totale d'activité de la tyrosinase [95]. Cependant, cette réaction n'est pas la technique de routine de diagnostic en dermatopathologie.

La détection immunohistochimique des mélanocytes peut être réalisée par plusieurs méthodes, qui ont une sensibilité et une spécificité plus marquée [85, 86, 89]. Le *tableau 11* résume certaines méthodes utilisées pour la détection des mélanocytes et de la mélanine.

Techniques et colorations	Objectif de détection	Commentaires	Références
<ul style="list-style-type: none"> Le nitrate d'argent 	La mélanine (argyrophilique)	Visualisation de taches noires Précipitation d'argent noir	[84]
<ul style="list-style-type: none"> Fontana–Masson 	La mélanine (argentaffine)	L'activité de la tyrosinase convertit la DOPA incolore en	[84]
<ul style="list-style-type: none"> Réaction DOPA 	Mélanocytes	DOPA–mélanine (brun foncé à noir)	[84, 85]
Anticorps	Dirigés contre	Commentaires	Références
<ul style="list-style-type: none"> S–100(P) 	Les mélanocytes	Plus sensibles (dépistage initial), mais manque de	[86, 87]

		spécificité (ces anticorps réagissent avec les cellules de Langerhans)	
<ul style="list-style-type: none"> • Melan-A (A-103)/Mart-1 (GP100 group) 	Les mélanocytes	Haut degré de spécificité des avec une sensibilité intermédiaire (60-80%)	[86, 87]
<ul style="list-style-type: none"> • NKI-beteb 	Les mélanocytes	Haut degré de spécificité	[88]
<ul style="list-style-type: none"> • T311 	Les mélanocytes (anti-tyrosinase)	Sensibilité intermédiaire (80%)	[86]
<ul style="list-style-type: none"> • HMB-45 	Les mélanocytes (mélanosome et antigène cytoplasmique)	Très spécifique Manque de sensibilité	[86, 88]
<ul style="list-style-type: none"> • MEL-5(clone TA99) 	Antigène glycoproteique	Bonne sensibilité	[88, 89]

Tableau 11 : colorants histochimiques et Anticorps couramment utilisés en dermatopathologie, pour détection de la mélanine et des mélanocytes.

c. Lésions histologiques retrouvées au cours du vitiligo

Sur le plan anatomopathologique, le vitiligo est perçu comme un processus inflammatoire, commençant par quelques infiltrations mononucléaires à l'interface derme-épiderme (*fig. 11*). Au début, les mélanocytes sont toujours présents à la jonction dermo-épidermique, mais ils disparaissent progressivement au niveau des

sites touchés. Lorsqu'ils disparaissent complètement, on constate l'absence de mélanine comme en témoigne la coloration à l'argent de FM [96]. L'absence de réaction inflammatoire permet de différencier le vitiligo des autres lésions donnant des hypochromies, telles que le lupus érythémateux, le psoriasis ou l'eczéma [93].

➤ Etapes pathologiques

Les changements histopathologiques du vitiligo varient selon trois phases : (1) des lésions progressives, (2) des lésions établies (3) et des lésions de longue date [85, 93, 97]. L'analyse des lésions maculaires établies (étape 1) montre que la peau à cette phase est apparemment normale, sauf l'absence de pigmentation au niveau de la couche basale de l'épiderme (*fig. 12*). La coloration à l'argent de FM confirme l'absence de mélanine [28]. Comme il peut y avoir aussi des infiltrations superficielles périvasculaires. Ces changements ne sont pas spécifiques du vitiligo et ne permettent pas de poser son diagnostic [92]. Les études histochimiques montrent une perte DOPA-positif dans les mélanocytes au niveau de la couche basale. Sur les bords des macules, les mélanocytes paraissent plus grands avec des prolongements dendritiques contenant des mélanosomes [98].

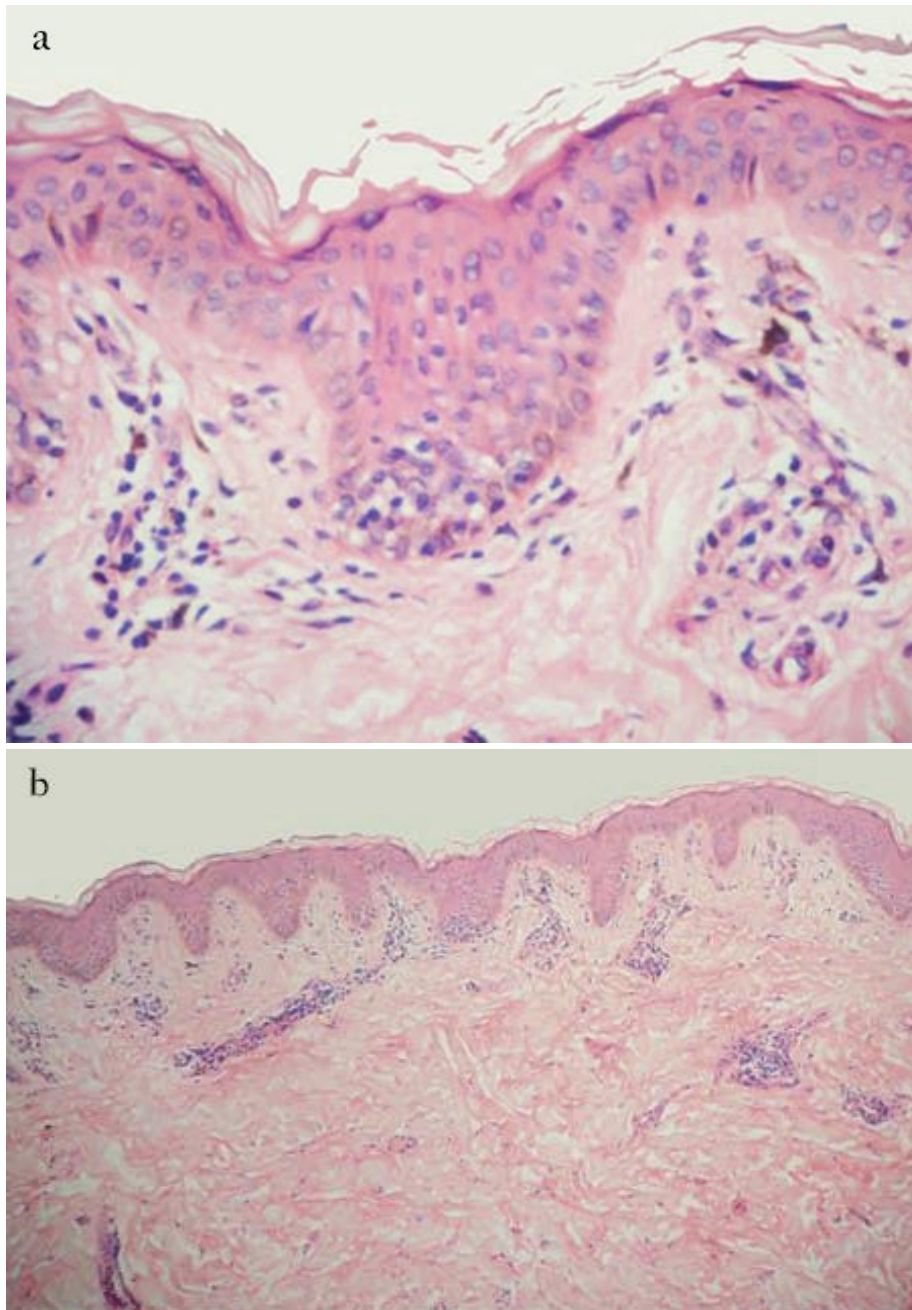


Figure 11: premiers stades du VNS ;

(a) Infiltrats périvasculaires superficiels de lymphocytes et présence de lymphocytes dans l'épiderme (Grossissement de 400X). (b) Infiltration cellulaire périvasculaire superficielle avec des infiltrats épidermiques (Grossissement de 100X) [109].

Les lésions de longue date (*étape 3*) sont caractérisées seulement par une absence marquée de mélanine dans l'épiderme. Les infiltrats inflammatoires ne peuvent pas être démontrés [93]. En revanche, les lésions, à un stade précoce (*étape*

2), se distinguent par une infiltration superficielle périvasculaire de lymphocytes, et parfois un nombre variable de lymphocytes dans la moitié inférieure de l'épiderme. C'est difficile de lier cet aspect au vitiligo sans information clinique appropriée, vu l'interférence avec les dermatoses lichénoïdes [91].

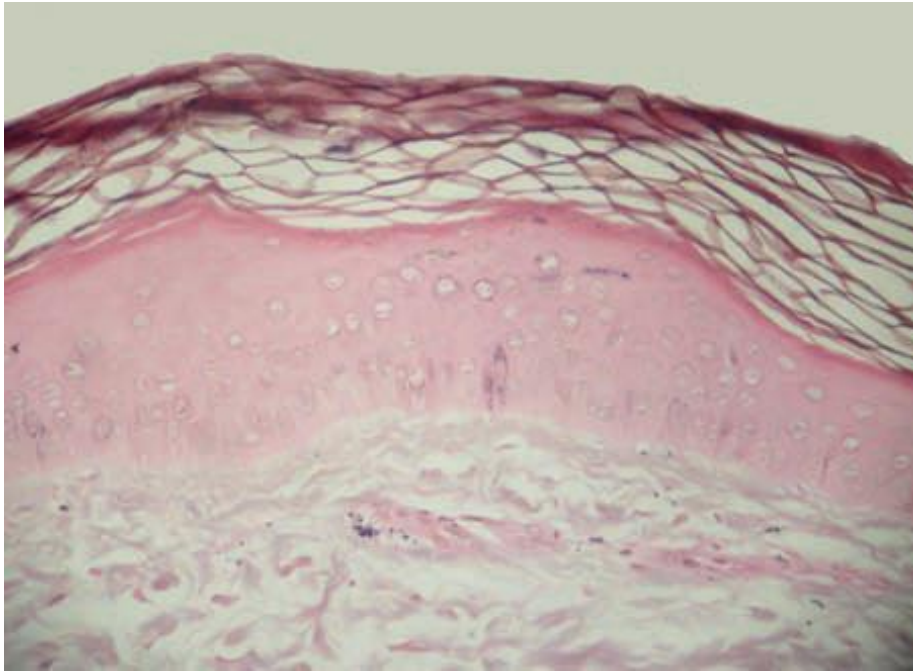


Figure 12 : lésion du VNS montrant une absence totale de pigment dans la couche basale
(Fontana–Masson 400 ×) [109].

➤ **Anomalies au niveau péri-lésionnel et dans les zones éloignées**

Certains auteurs ont décrit que les zones d'apparence normale, à côté de la peau vitiligineuse, présentent des anomalies histopathologiques caractéristiques. Des changements dégénératifs ont été documentés au niveau des kératinocytes et des mélanocytes, non seulement au niveau de la bordure lésionnelle, mais aussi au niveau de la peau adjacente. Cette entité fait l'objet d'une dégénérescence vacuolaire de la couche basale, avec une infiltration mononucléaire [99, 100].

Mosher [101] a mentionné que la peau normalement pigmentée qui se trouve jusqu'à 15 cm des macules achromiques présentent des vacuolisations de la couche basale, des vacuoles kératinocytaires et des dépôts de matériaux granulaires extracellulaires. En revanche, Gokhale et Mehta [102] ont montré que les échantillons de biopsie de la peau normale de patients atteints de vitiligo n'ont pas montré de modifications ou la présence de cellules claires supra-basales dégénératives. En outre, ils ont observé des changements principalement inflammatoires, en plus des changements dégénératifs des nerfs et des glandes sudoripares. Une autre étude immunohistochimique, basée sur la détaction des mélanocytes en utilisant les anticorps spécifiques NKI-beteb, a montré une distribution normale des mélanocytes au niveau de la peau non-lésionnelle des patients atteints de vitiligo, par rapport à celle des témoins normaux, alors que les mélanocytes sont absents ou fragmentés dans les segments de l'épiderme périlésionnel, et totalement absents dans la peau lésionnelle [103].

Plus récemment, un nouveau concept a été développé ; c'est la disparition microscopique des mélanocytes, appelé aussi "microdepigmentation", due à l'infiltration des lymphocytes T au niveau de la jonction dermo-épidermique de la peau cliniquement pigmentée chez les patients atteints de vitiligo [104]. Ce constat a été corroboré par l'observation d'une pigmentation basale épidermique diminuée dans la peau d'apparence normale de patients atteints de vitiligo (*fig. 13*), cette diminution a été statistiquement significative par rapport aux témoins normaux dans les échantillons de peau colorées à l'hématoxyline-éosine et Fontana-Masson. Étonnamment, ces résultats histologiques anormaux incluent des zones la peau pigmentée situées sur des sites encore plus loin des zones touchées [105].

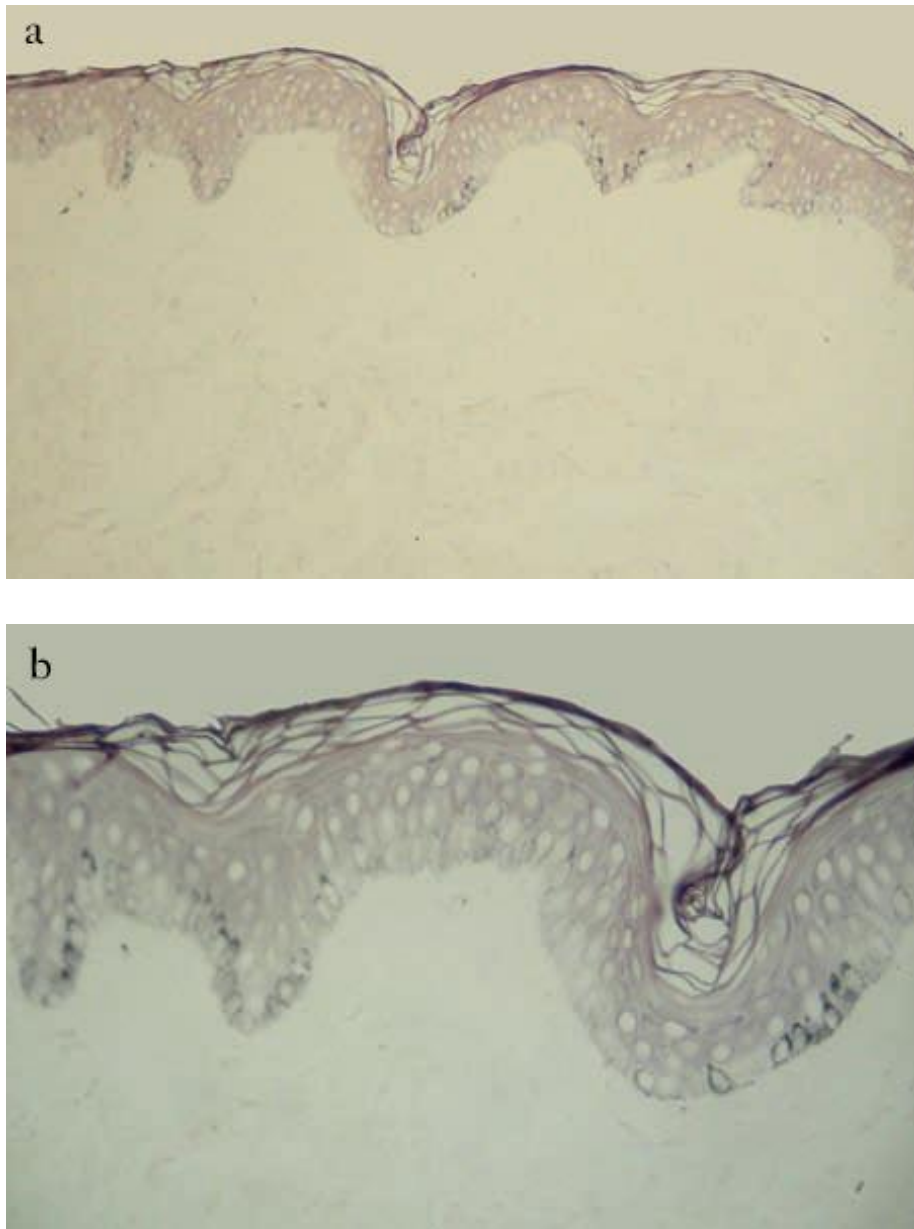


Figure 13 : segment non touché par le vitiligo

Zones de dépigmentation de la couche basale de l'épiderme (Fontana-Masson 100X (a) et 400X (b)) [109].

➤ **Nature de l'infiltration inflammatoire**

La composition de l'infiltrat cellulaire [165], dans la peau des patients atteints du vitiligo, a été étudiée en utilisant des anticorps monoclonaux depuis les années 1990 [166, 167]. Al Badri [438] a trouvé, au niveau des lésions hypopigmentées chez les patients atteints du vitiligo, un grand nombre de lymphocytes T CD3 + et

les cellules CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen) dans l'épiderme et le derme (*fig. 14*). En outre, les lymphocytes CD3⁺, CD8⁺, CLA⁺, et les lymphocytes T étaient plus fréquents que le nombre de lymphocytes T auxiliaires (CD4⁺) dans les lésions actives du vitiligo. Les CLA⁺ et les lymphocytes T étaient plus nombreux dans l'épiderme que dans le derme avec de nombreux lymphocytes exprimant CMH de classe II et de l'interféron gamma, ce qui indique leur activation. Ahn [166] a examiné l'histologie cutanée des patients ayant un vitiligo actif versus ceux avec un vitiligo stable, en utilisant les anticorps ICAM-1, HLA-DR, CD4 et CD8. La principale conclusion était : les ICAM-1 ont été exprimés par les kératinocytes basaux dans les lésions actives, et non plus dans les lésions stables.

Le Poole [168, 169] a étudié l'infiltrat inflammatoire à la fois dans la peau lésionnelle et non lésionnelle chez trois cas de vitiligo. Les principaux résultats d'immunohistochimie ont été l'augmentation du nombre de CD68⁺ et de macrophages, augmentation du rapport CD8 / CD4, avec augmentation de l'expression des CLA. Les lymphocytes T CD8⁺ ont été présentés juxtaposés des mélanocytes restants, ce qui suggère l'implication de l'immunité cellulaire dans l'origine physiopathologique du vitiligo [170].

Certains auteurs ont confirmé l'implication des CD8⁺, CLA⁺, lymphocytes T, et macrophages dans la perte de mélanocytes dans le vitiligo segmentaire [103].

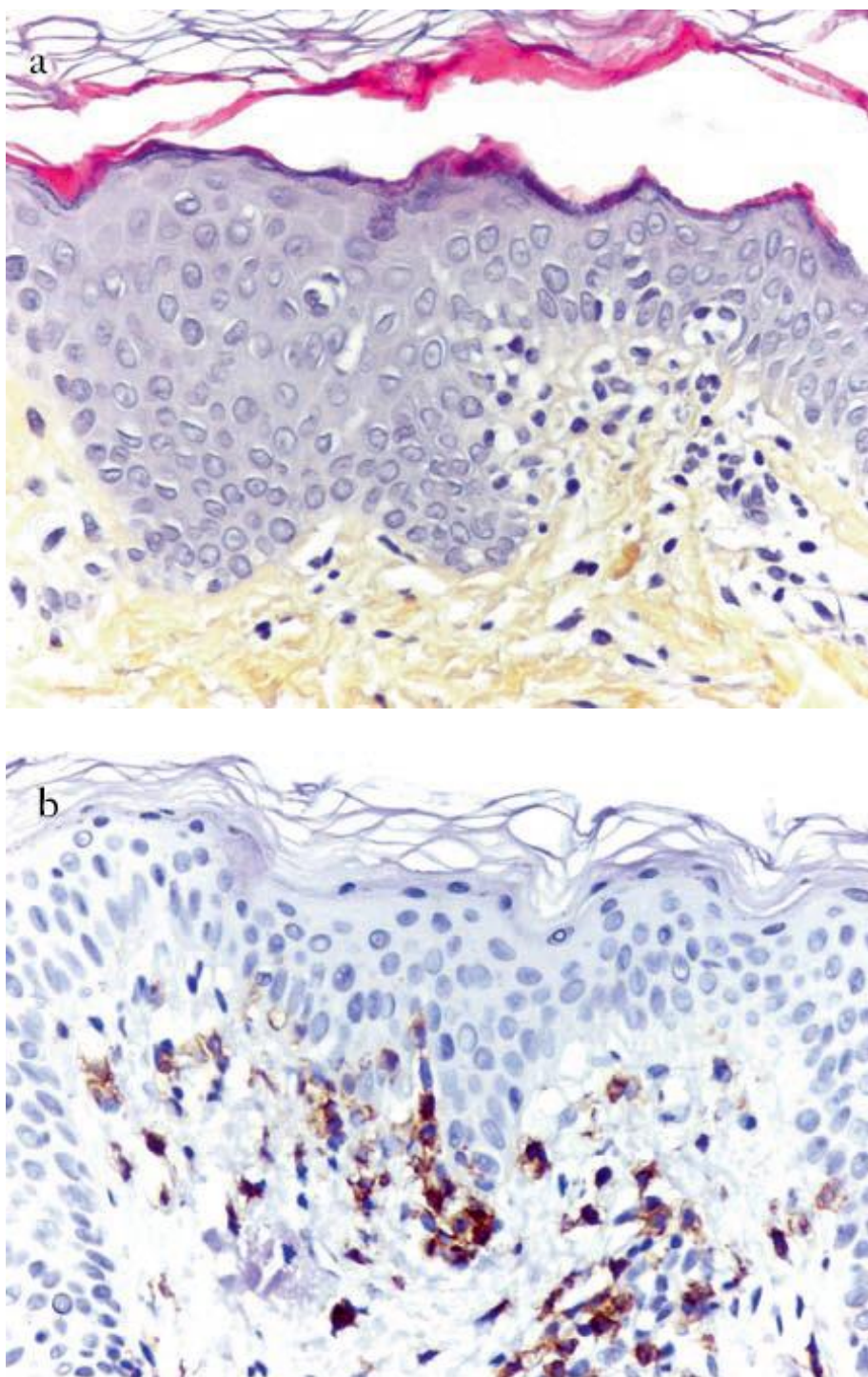


Figure 14 : bordure lésionnelle chez un patient atteint de VNS.

Montrant un infiltrat intra-épidermique (a), comme indiqué par la coloration hématoxyline-éosine 400X, faite principalement de cellules CD8 + (b) [109].

En ce qui concerne le nombre, les changements et le rôle des cellules de Langerhans dans la peau vitiligineuse, les données sont contradictoires. Il y a une diminution de cellules de Langerhans dans l'épiderme pendant la période d'activation de la maladie et aussi au moment de repigmentation. La réapparition de ces cellules pourrait se produire éventuellement dans le cas du vitiligo stable [103, 171].

C. Physiopathologie du vitiligo : Théories de la dépigmentation

a. Théorie auto-immune

La théorie auto-immune est considérée par beaucoup d'auteurs comme la théorie la plus attractive [185]. Cette théorie suggère que plusieurs modifications du système immunitaire peuvent entraîner la destruction des mélanocytes. Cette auto-immunisation est due à la formation d'auto-anticorps et / ou des lymphocytes T cytotoxiques contre des déterminants antigéniques du système pigmentaire.

L'adoption de cette hypothèse est basée sur un ensemble d'arguments :

- la coexistence, du vitiligo et d'une autre pathologie auto-immune (pathologie thyroïdienne, maladie d'Addison, anémie pernicieuse...) chez de nombreux malades (environ 20 à 30 % des malades), suggère l'implication du système immunitaire dans cette affection, ainsi que la présence, chez les patients vitiligineux d'auto-anticorps spécifiques d'organes (anti-thyroglobuline, anti-thyroxyperoxidase...) avant même le développement d'une maladie auto-immune [184] ;

- le vitiligo est parfois associé à une perte ou un déficit en mélanocytes au niveau de l'oreille interne ou des yeux ainsi que dans d'autres localisations. Cela suppose une atteinte systémique et globale de tous les mélanocytes du corps

humain, et donc l'action du système immunitaire dirigée contre des antigènes communs de tous les mélanocytes ;

- l'efficacité prouvée des traitements immunosuppresseurs topiques (corticoïdes, pimecrolimus...) sur le vitiligo, va aussi dans le sens de l'action du système immunitaire à l'encontre des mélanocytes [186] ;

- la greffe d'une zone dépigmentée d'un patient atteint de vitiligo à des souris nude, se pigmente en 6 à 10 semaines et le nombre de mélanocytes augmente de façon très significative [187]. Ceci conforte la théorie auto-immune et suggère que les mélanocytes ne sont pas atteints d'un dysfonctionnement primaire mais subissent un processus d'altération secondaire ;

- certaines publications rapportent le développement du vitiligo chez des sujets ayant reçus une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de cellules souches issues d'un donneur vitiligineux [188, 189].

Mais il reste à savoir si cette hypothèse est la cause de la destruction des mélanocytes ou si elle n'en est que la conséquence [190, 191].

La théorie auto-immune comprend des mécanismes anormaux humoraux et/ou à médiation cellulaire.

➤ **Immunité humorale : auto-anticorps**

Les anticorps dirigés contre les cellules pigmentaires ont été détectés dans les sérums des patients atteints du vitiligo dans plusieurs études en utilisant une variété de techniques de recherche, y compris l'immunoprécipitation, le western blot WB, et l'immunofluorescence (*tableau 12*) [187, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198]. Les données de ces rapports suggèrent également que les anticorps dirigés contre les mélanocytes peuvent être détectés dans le sérum de sujets sains, mais leur prévalence est inférieure de façon significative (*tableau 13*) [187, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198].

Nombre de patients ayant des anticorps anti-mélanocytaires (%)	Nombre de contrôles (non malades) ayant des anticorps anti-mélanocytaires (%)	Technique de détection	Références
17/19	4/20	WB	Rocha [187]
44/48	14/35	WB	Hann [195]
17/55	0/60	Immunofluorescence indirecte	Farrokhi [194]
24/29	2/28	Immunoprécipitation	Cui [193]
18/23	3/22	Immunoprécipitation	Cui [192]
50/61	Non testé	Immunoprécipitation	Naughton [197]
12/12	0/12	Immunoprécipitation	Naughton [198]
26/28	16/26	WB	Hann [196]

Tableau 12 : les anticorps anti-mélanocytaires dans le vitiligo.

Les anticorps circulants et les dépôts d'anticorps ont été observés au niveau des membranes basales des zones dépigmentées chez les personnes atteintes de la maladie [64]. Les anticorps anti-mélanocytaires sont essentiellement des IgG [187,

192,193, 194, 195, 196, 197, 198, 199] et appartenant aux sous-classes IgG1, IgG2 et IgG3 [200], bien que des rapports ont également suggéré que le vitiligo est étroitement en relation avec des d'anticorps IgA anti-mélanocytaires [439].

- **Antigènes cibles des anticorps anti-mélanocytaires**

Des études d'immunoprécipitation ont montré que les auto-anticorps chez les patients atteints du vitiligo ont été le plus souvent dirigés contre des antigènes de cellules pigmentaires avec des poids moléculaires de 35, 40-45, 75, 90 et 150 kDa [192]. Les molécules de 40-45kDa, 75kDa (VIT 40/75) et 150kDa sont des antigènes tissulaires communs, alors que celles de 35kDa et 90kDa (VIT 90) sont spécifiques des cellules mélaniques. Cette observation suggère que l'atteinte des antigènes communs des cellules mélanocytaires est due à une plus grande sensibilité de ces cellules (par rapport aux fibroblastes ou au kératinocytes) aux dommages causés par le système immunitaire [201]. Bien que ces protéines citées ci-dessus sont les principaux antigènes impliqués, plusieurs auto-antigènes spécifiques dans vitiligo ont été signalés, résumés dans le *tableau 13*.

La tyrosinase, une enzyme intra-mélanocytaire, a été décrite comme un auto-antigène retrouvé chez 61% des patients atteints du vitiligo dans des expériences de WB [202].

Une étude faite en 1997 a rapporté, une fréquence de 5,9% des antigènes type TRP -2 chez des patients atteints du vitiligo [203], alors que 67% des personnes atteintes de la maladie étaient positives aux anticorps anti-TRP-2 dans un autre sondage [204].

La TRP-1 a été démontrée comme un auto-antigène majeur dans le vitiligo [224], comme le cas de la Pmel17 qui a été rapportée comme un auto-antigène humoral dans 5,9% des patients atteints de vitiligo [205]. Fait intéressant, la protéine mélanosomale MelanA / MART1 qui ne semble pas être une cible d'auto-anticorps

dans le vitiligo [207], bien qu'elle soit souvent reconnue par les lymphocytes T cytotoxiques chez les personnes atteintes de la maladie [206].

Antigènes	Nombre de patients avec des anticorps positifs (%)	Nombre de contrôles (non malades) avec des anticorps positifs (%)	Référence
MCHR1	9/55 (16.4)	0/28 (0)	Kemp [208]
MelanA/MART1	0/51 (0)	0/20 (0)	Waterman [207]
Pmel17	3/53 (5.9)	0/20 (0)	Kemp [205]
SOX10	3/93 (3.2)	0/65 (0)	Hedstrand [209]
SOX10	1/93 (1.1)	0/65 (0)	Hedstrand [209]
Tyrosinase	16/26 (61)	0/31 (0)	Song [202]
Tyrosinase	7/18 (39)	0/12 (0)	Baharav [210]
Tyrosinase	5/46 (10.9)	0/20 (0)	Kemp [211]
Tyrosinase	0/54 (0)	0/29 (0)	Xie [212]
TRP-1	3/53 (5.9)	0/20 (0)	Kemp [213]
TRP-2	3/53 (5.9)	0/20 (0)	Kemp [203]
TRP-2	10/15 (67)	0/21 (0)	Okamoto [204]
TRP-2	20/30 (67)	1/35 (2)	Okamoto [204]
35 kDa protein	1/23 (4)	0/22 (0)	Cui [192]
40-45 kDa protein	17/23 (74)	3/22 (14)	Cui [192]
75 kDa protein	13/23 (57)	2/22 (9)	Cui [192]

90 kDa protein	8/23 (35)	0/22 (0)	Cui [192]
150 kDa protein	1/23 (4)	0/22 (0)	Cui [192]
65 kDa protein	8/18 (44)	1/14 (7)	Park [223]
68 kDa protein	7/19 (37)	0/20 (0)	Rocha [187]
90 kDa protein	5/19 (26)	0/20 (0)	Rocha [187]
165 kDa protein	2/19 (11)	0/20 (0)	Rocha [187]
70 kDa protein	32/44 (73)	14/35 (40)	Hann [195]
88 kDa protein	26/44 (60)	4/35 (11)	Hann [195]
110 kDa protein	26/44 (60)	4/35 (11)	Hann [196]
45 kDa protein	13/28 (46)	5/26 (19)	Hann [196]
65 kDa protein	7/28 (25)	0/26 (0)	Hann [196]
110 kDa protein	9/28 (31)	0/26 (0)	Hann [196]

Tableau 13 : les antigènes cibles chez les patients atteints du vitiligo.

Récemment, les facteurs de transcription de mélanocytes SOX9 et SOX10 ont été caractérisés comme des auto-antigènes chez les patients atteints de vitiligo associé au syndrome de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS1)¹ avec une fréquence, respectivement, de 1,1 et 3,2% en cas de vitiligo isolé [209].

Des nouvelles techniques ont permis d'identifier le récepteur de l'hormone MCHR1 comme une cible d'auto-anticorps [214], pour lequel il existerait plusieurs anticorps correspondant à différents épitopes du récepteur [215, 216].

- **Autres anticorps détectés dans le vitiligo**

Les auto-anticorps circulants spécifiques d'organes, en particulier de la thyroïde, des glandes surrénales et des cellules pariétales gastriques, sont communément détectés dans le sérum des patients atteints du vitiligo (*tableau 15*) [216, 217, 218, 219]. En outre, des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde ont été détectés à une fréquence significative chez les patients atteints du vitiligo (*tableau 14*) [194]. Des anticorps intracellulaires anti-kératinocyte qui sont en corrélation avec l'étendue et l'activité maladie ont également été détectés [187], ainsi que des titres d'anticorps élevés contre la structure cyclique benzénique ont été démontrées chez les patients atteints de la maladie vitiligineuse [220], ce qui suggère que l'exposition à de tels composés pourrait jouer un rôle dans l'induction de réponses immunitaires aberrantes retrouvées chez les individus atteints de vitiligo induit chimiquement.

¹ *L'APS1* : est une maladie génétique rare se caractérisant par une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale auto-immune. Elle est parfois associée au vitiligo et à d'autres pathologies auto-immunes. La maladie est due à une mutation du gène AIRE.

Réactivité d'anticorps	Nombre de patients avec des anticorps (%)	Référence
Cellules gastriques pariétales	11/65 (17)	Zauli [216]
Cellules gastriques pariétales	6/20 (30)	Mandry [219]
	17/80 (21)	Brostoff [218]

Cellules gastriques pariétales	13/96 (13.7)	Betterle [217]
Cellules pariétales gastriques	22/80 (28)	Brostoff [218]
Cytoplasme de la thyroïde	10/20 (50)	Mandry [219]
Peroxydase thyroïdienne (thyroperoxydase TPO)	19/96 (20)	Betterle [217]
Peroxydase thyroïdienne (TPO)	8/20 (40)	Mandry [219]
Thyroglobuline	7/80 (9)	Brostoff [218]
Thyroglobuline	3/80 (4)	Brostoff [218]
Glande surrénale	7/96 (7.2)	Betterle [217]
Cellules d'îlots du pancréas	4/55 (7.3)	Farrokhi [194]
Anticorps antinucléaires	6/55(10.8)	Farrokhi [194]
Facteur rhumatoïde		

Tableau 14 : les autres types d'anticorps détectés chez les patients vitiligineux.

- **Origine des anticorps anti-mélanocytaires dans le vitiligo**

Comment des auto-anticorps attaquent les cellules pigmentaires dans le vitiligo reste un phénomène mal élucidé, et plusieurs mécanismes pourraient expliquer leur présence. Les anticorps peuvent résulter d'un dérèglement génétique du système immunitaire des lymphocytes B ou T qui entraîne un manque de tolérance à des antigènes mélanocytaires et l'apparition ultérieure d'auto-anticorps anti-cellules pigmentaires [188, 221]. En particulier, cela peut être le cas chez les

individus avec des mutations du gène AIRE engendrant le vitiligo dans le cadre de l'APS1 [222].

En théorie, une réponse immunitaire humorale à des cellules pigmentaires peut également survenir chez les patients atteints du vitiligo si les mélanocytes exposent des antigènes qui sont semblables aux antigènes d'un agent infectieux ou d'autres cellules cibles visées par les attaques des anticorps. En effet, plusieurs auto-antigènes impliqués dans le vitiligo semblent être exprimés par des cellules autres que les mélanocytes [192, 214].

- **Effets pathogènes des auto-anticorps sur les mélanocytes**

Les anticorps vitiligineux sont capables de détruire les mélanocytes in vitro par une lésion médiée par le complément et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (*antibody-dependent cellular cytotoxicity ADCC*) [225]. La cytolyse médiée par le complément de mélanocytes semble être fréquente chez les personnes ayant un vitiligo actif [226]. En outre, l'action d'ADCC contre le MCHR1 a été détectée chez des patients vitiligineux [227] avec la présence des IgG qui peuvent détruire les cellules pigmentaires in vitro et in vivo [228]. L'immunisation passive des souris nude greffées par la peau humaine permet la détection des IgG aboutissant à la destruction des mélanocytes [229]. En outre, les anticorps IgG anti-mélanocytes peuvent induire l'expression de l'antigène leucocytaire humain HLA-DR et la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1. Ils sont aussi responsables de la sécrétion de l'interleukine-8 par les mélanocytes [230]. De telles modifications ainsi que, la présence du CMH-II à la surface des mélanocytes, fait des mélanocytes des cellules présentatrices d'antigènes ce qui peut induire une réponse immunitaire par une stimulation des lymphocytes T helper et la destruction des mélanocytes.

Globalement, la contribution exacte des anticorps dirigés contre les mélanocytes impliqués dans le développement du vitiligo n'est pas bien élucidée, de ce fait plusieurs hypothèses ont été évoquées :

- la synthèse de ces anticorps pourrait être engendrée suite à une prédisposition génétique ;
- les réactions croisées avec d'autres antigènes exprimés par d'autres cellules ou par des micro-organismes pourraient être leur cause ou augmenter leur production ;
- la réponse immunitaire suite à un dommage intéressant les cellules pigmentaires par un autre mécanisme pourrait engendrer la formation des anticorps qui exacerberaient alors cette situation ;
- les auto-anticorps pourraient aussi découler d'une réaction immunitaire mais sans avoir un rôle dans la pathogénie du vitiligo [231].

Il est probable que dans la plupart des cas, les anticorps dirigés contre les mélanocytes ne sont pas l'agent pathogène primaire de la destruction des mélanocytes, mais ce phénomène résulte d'une réponse immunitaire vis-à-vis les cellules pigmentaires endommagées par des réactions immunitaires [232, 233, 234, 235] ou des mécanismes non immunitaires [189, 232, 236]. La présence d'anticorps anti-mélanocytaires pourrait alors aggraver la perte de mélanocytes ou altère la fonction de ces cellules pigmentaires [226, 227, 228, 229, 237].

La destruction sélective des cellules pigmentaires dans le vitiligo peut se produire parce qu'elles sont intrinsèquement plus sensibles aux lésions à médiation immunitaire par rapport aux autres cellules de la peau, par exemple, les kératinocytes ou les fibroblastes [238].

➤ Immunité à médiation cellulaire

L'infiltration immunitaire cutanée chez les patients ayant un vitiligo actif a d'abord été considérée comme un phénomène rare observé que chez un sous-groupe d'environ 0,5% des patients atteints de vitiligo dit inflammatoire [1]. Parmi ce groupe de patients, les enquêteurs ont signalé la présence d'infiltrats inflammatoires bien avant le développement et la disponibilité des anticorps [243, 244].

Par ailleurs, la destruction des mélanocytes, par le biais des lymphocytes T auto-réactionnels, des cytokines, des macrophages et des cellules de Langerhans, a été mentionnée dans plusieurs études consolidant ainsi la notion de l'apoptose mélanocytaire par la médiation cellulaire [239, 240, 241, 242].

Les cellules B n'ont pas été détectées, en aucun cas, dans l'épiderme des patients vitiligineux, contrairement à leur présence parmi les infiltrats inflammatoires dans les lésions psoriasiques. Celles-ci, pour certains auteurs, ont des traits de ressemblances frappantes avec le vitiligo, avec une permutation des cellules cibles : les kératinocytes par rapport aux mélanocytes. L'absence de lymphocytes B sur place nie, en aucun cas, l'importance de l'activité humorale dans le vitiligo, déjà rapportée dans la section précédente (réponse humorale) [245].

- **Lymphocytes T périphériques**

Les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de Melan-A/MART-1 et de la tyrosinase ont été identifiés dans la circulation générale des patients atteints du vitiligo. Ces cellules expriment l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) typique des lymphocytes qui ont un tropisme cutané alors que cet antigène est absent au niveau des lymphocytes T CD8+ anti-MART1 chez les sujets sains [246]. En outre, des lymphocytes T dirigés contre la protéine gp100 ont été découverts avec un taux de 88% chez des patients vitiligineux [247,248].

Ces cellules sont utilisées dans l'immunothérapie pour détruire les cellules cancéreuses du mélanome. Lors de l'injection de lymphocytes T CD8+ anti-MART1, on constate l'apparition des zones de dépigmentation sur une peau saine [249]. Ce phénomène participe à la compréhension des mécanismes vitiligineux ainsi que le rôle des lymphocytes T dans l'apparition des zones achromiques.

- **Lymphocytes T péri-lésionnels**

En bordure lésionnelle, on retrouve des infiltrats de cellules T activées dans le derme et l'épiderme, mais avec des quantités minimales à cause de la raréfaction des mélanocytes au niveau de ces sites [250]. Les recherches de Pool ont convergé vers la présence de lymphocytes T cytotoxiques et de macrophages en bordure des lésions du vitiligo impliquant le rôle potentiel des cellules T cytotoxiques activées péri-lésionnelles dans le vitiligo généralisé [251].

Dans cet infiltrat cellulaire, on retrouve des lymphocytes T CD4 et des lymphocytes T CD8 avec une prédominance de ces derniers. Les lymphocytes CD4 activés (Th1) sécrètent des cytokines de type 1 (INF- γ) qui améliorent le trafic des lymphocytes T en augmentant l'expression de ICAM-1. Le génocide des mélanocytes par les lymphocytes T est assuré, non seulement, par un phénomène de cytotoxicité, mais aussi par la modification du microenvironnement dermique en cytokines [252]. Les cellules T expriment le CLA, qui est indispensable à la destruction des mélanocytes, et qui leur permet de passer à travers le biais des vaisseaux en se liant à la sélectine E exprimée par l'endothélium pour atteindre l'épiderme.

Les mélanocytes des zones périlésionnelles expriment, non seulement, les molécules du CMH-II et ICAM-1, permettant le recrutement des lymphocytes T helper, mais aussi expriment les molécules du CMH de type I, stimulant alors des lymphocytes T CD8. Les lymphocytes T cytotoxiques sont ensuite retrouvés juxtaposés aux mélanocytes. Ils sécrètent des protéines (Fas, granzyme B et

perforine) capables d'induire l'apoptose des cellules cibles. De plus, la présence de lymphocytes T CD8 spécifiques de l'antigène mélanocytaire melan-1 /MART1 semble être corrélée à l'extension et à la gravité de la maladie [253].

- **Origine des lymphocytes T**

Le mystère du vitiligo se continue avec l'incompréhension de l'origine exacte des cellules immunitaires T.

Plusieurs explications sont avancées :

- cette dérégulation du système immunitaire est due à une prédisposition génétique ;
- la réponse à une stimulation du système immunitaire par des antigènes mélanocytaires relargués hors de la cellule par des mécanismes non-immuns ;
- l'expression d'antigènes par les cellules mélanocytaires ayant une structure proche à ceux d'agents infectieux ou d'autres cellules qui auront été la cible première des lymphocytes [254].

- **Cytokines**

Des données histologiques étonnantes ont impliqué le rôle des cytokines dans la pathogénie du vitiligo, du fait qu'il existe une diminution de l'expression de cytokines dérivées des kératinocytes, au niveau des lésions dépigmentées, notamment GM-CSF (granulocyte and macrophage colony-stimulating factor), bFGF (basic fibroblastic growth factor), endothéline (ET-1) et SCF (stem cell factor) par rapport à la peau saine péri-lésionnelle. Ces trois cytokines jouent un rôle important dans la mélanogénèse, leur baisse étant corrélée à la réduction de la pigmentation [255].

Au contraire de la diminution des cytokines dans les zones lésionnelles, on constate une augmentation des interleukines (Il) 1, 6 et 8 ainsi que le facteur de nécrose tumorale TNF- α . L'Il-6 participe à l'augmentation de la production d'ICAM-1 et des auto-anticorps. La surexpression de TNF- α peut faciliter l'apoptose des kératinocytes, ce qui conduit à une diminution de la production de l'ET-1 et SCF, améliorant ainsi la disparition des mélanocytes [255].

- **Macrophages**

La présence de macrophages a été prouvée en particulier dans la peau péri-lésionnelle [256, 257]. Leur rôle fonctionnel dans le vitiligo peut dépendre de la production de H₂O₂ par l'activité de la NADPH oxydase [258]. Une preuve supplémentaire de l'implication des macrophages actifs dans la pathogenèse du vitiligo est liée à leur expression des récepteurs d'immunoglobulines. Il a été démontré dans un modèle de souris que les macrophages expriment des Fc γ Rs qui peuvent servir de médiateur dans le vitiligo en présence et en absence de fraction C3 du complément [259].

Plusieurs études ont mis en évidence des macrophages CD68+ et CD36+ dans les zones péri-lésionnelles du vitiligo. Il est probable que les macrophages péri-lésionnels sont à l'origine de l'apoptose des mélanocytes, puisque la molécule CD36 est impliquée dans les phénomènes de phagocytose [260, 261].

- **Cellules de Langerhans**

Ces cellules semblent avoir un rôle dans le processus immunologique de destruction des mélanocytes via leur fonction de présentation d'antigènes [254]. Mais la densité de cellules de Langerhans varie selon chaque étude pour certains auteurs diminue ou normale et pour autres augmente [254].

Une autre étude rapporte la notion de déplétion des cellules de Langerhans dans le cas du vitiligo actif alors qu'une repopulation s'effectue en cas du vitiligo stable et lors de la repigmentation spontanée [262].

- **Kératinocytes**

Dans le cas du vitiligo, les kératinocytes sécrètent des cytokines, ce point est déjà détaillé (*voir section Cytokines*), d'une façon inappropriée qui sont responsable du dérèglement du climat mélanocytaire.

Il faut également noter que Les cellules kératinocytaires jouent le rôle des cellules présentatrices d'antigènes ce qui l'impliquent indirectement dans le processus cutané immunitaire [260, 261].

- **Mélanocytes**

L'implication des mélanocytes dans le mécanisme immunitaire du vitiligo réside dans le fait que ces cellules subissent des anomalies, comme nous l'avons vu précédemment. Les mélanocytes expriment des molécules telles que le CMH de classes I et II, des ICAM-1 et des marqueurs macrophagiques CD68 et CD36 responsables d'une série de réactions immunitaires qui pourraient aboutir en fin à la formation du vitiligo [261].

b. Théorie neurale

L'effet anormal des neurohormones et des neuropeptides sur les mélanocytes a été spéculé pour expliquer la perte de ceux-ci aboutissant à la formation du vitiligo, en particulier le VS en raison de sa distribution, qui peut suivre les trajets des dermatomes. La théorie neurogène est soutenue par des arguments cliniques, histologiques et biochimiques.

- **Arguments cliniques**

- **Répartition sectorielle**

16% des cas de leucodermies localisées suivent partiellement ou totalement un ou plusieurs trajets nerveux, telles qu'elles sont décrites par Grant et Haerer [263, 266, 267, 268] (*fig. 15*). La distribution est tout à fait comparable à celle communément observée dans le cas du zona. Le modèle de distribution le plus fréquemment observé, correspond au nerf trijumeau [264, 265, 266, 267, 269] (*voir chap. de Classification de Gauthier du VS*).

- **Distribution mixte : chevauchement sur plusieurs dermatomes**

Dans 64% des cas des macules dépigmentées du vitiligo ne suivent pas un vrai et un seul trajet nerveux. La dépigmentation intéresse partiellement et dans des situations rares un seul dermatome et fréquemment chevauche deux ou trois dermatomes surtout quand il s'agit du VS de la face (*voir chap. de Classification de Gauthier du VS*). L'existence d'une distribution qui ne répond pas exactement aux dermatomes précis n'est pas un argument suffisant contre l'hypothèse neurale. Cette hypothèse est renforcée par l'observation des cas de zona qui ne suivent pas parfaitement les trajets nerveux [270].



Figure 15 : VS suivant le trajet du dermatome du trijumeau (V3).

- **Vitiligo et lésions nerveuses**

De nombreuses observations cliniques ont mis l'accent sur l'apparition des lésions dépigmentées au niveau des zones caractérisées par des lésions nerveuses locales. L'apparition d'un vitiligo au niveau des dermatomes du trijumeau a été signalée chez un enfant ayant une encéphalite virale [271]. Des macules hypochromiques, au niveau de la partie supérieure du bras, la poitrine, les fesses et la région sacrée, ont été constatées chez une patiente de 31 ans suite à un traumatisme du plexus brachial droit [272]. Après un acte de sympathectomie cervicale droite, une femme a développé une coloration grise des cheveux au niveau

des deux côtés gauche et droit [273, 274, 275], ajoutant également l'installation des dépigmentations localisées chez des patients avec une tumeur de la moelle épinière [276, 277].

- **Arguments histologiques**

Plusieurs anomalies du système nerveux périphérique, autour des macules vitiligineuses ont été envisagées soutenant ainsi l'hypothèse neurale [278, 279, 280].

La microscopie électronique a permis d'identifier l'existence d'un contact direct entre les terminaisons nerveuses et les mélanocytes intra-épidermiques [281]. En effet, des changements dégénératifs, au niveau des terminaisons nerveuses cutanées, ont été retrouvés chez des patients vitiligineux [281, 282]. En utilisant des anticorps contre le neuropeptide Y et du peptide relié au gène calcitonine PRGC (*ou CGRP calcitonin gene-related peptide*), plusieurs auteurs ont pu montrer une expression accrue de ces peptides dans la peau lésionnelle et périlésionnelle et fréquemment un nombre accru du PRGC au niveau des fibres nerveuses dans la peau vitiligineuse [283, 284].

- **Résultats expérimentaux sur des modèles animaux**

Des anomalies des neuropeptides et d'autres neuromédiateurs des terminaisons nerveuses pourraient nuire aux mélanocytes de proximité. La stimulation électrique des fibres nerveuses, qui assurent une innervation cutanée adrénérergique, cause un éclaircissement cutané chez les poissons téléostéens. L'application de l'épinéphrine conduit de façon similaire à l'atténuation de la coloration cutanée [285].

Il a été démontré que les mélanocytes ont la même origine embryologique que le tissu nerveux, et chez les grenouilles l'acétylcholine, la noradrénaline, l'adrénaline

et la mélatonine affectent les mélanocytes aboutissant à un éclaircissement cutané [286].

Le porc de Guinée était l'axe d'une étude qui a montré un résultat étonnant qui consiste dans la bonne diffusion des mélanocytes greffés au niveau de la peau dénervée. Ceci pourrait suggérer que les nerfs périphériques pourraient jouer un rôle dans la régulation de la fonction des mélanocytes en particulier dans sa migration. Une autre étude a dévoilé qu'une injection sous-cutanée unique d'épinéphrine à des rats provoque une dépigmentation locale des poils, mais l'interprétation de ce phénomène ne reste pas simple, car il semble probable que la vasoconstriction peut induire une dépigmentation ischémique [279].

- **Arguments physiopathologiques**

La voie de synthèse des catécholamines semble être impliquée dans la physiopathologie vitiligineuse par le biais d'une synthèse accrue de 6-BH4 (tétrahydrobioptérine), qui est un cofacteur essentiel de la phénylalanine hydroxylase et de la tyrosine hydroxylase (*fig. 16*) [287, 288, 289].

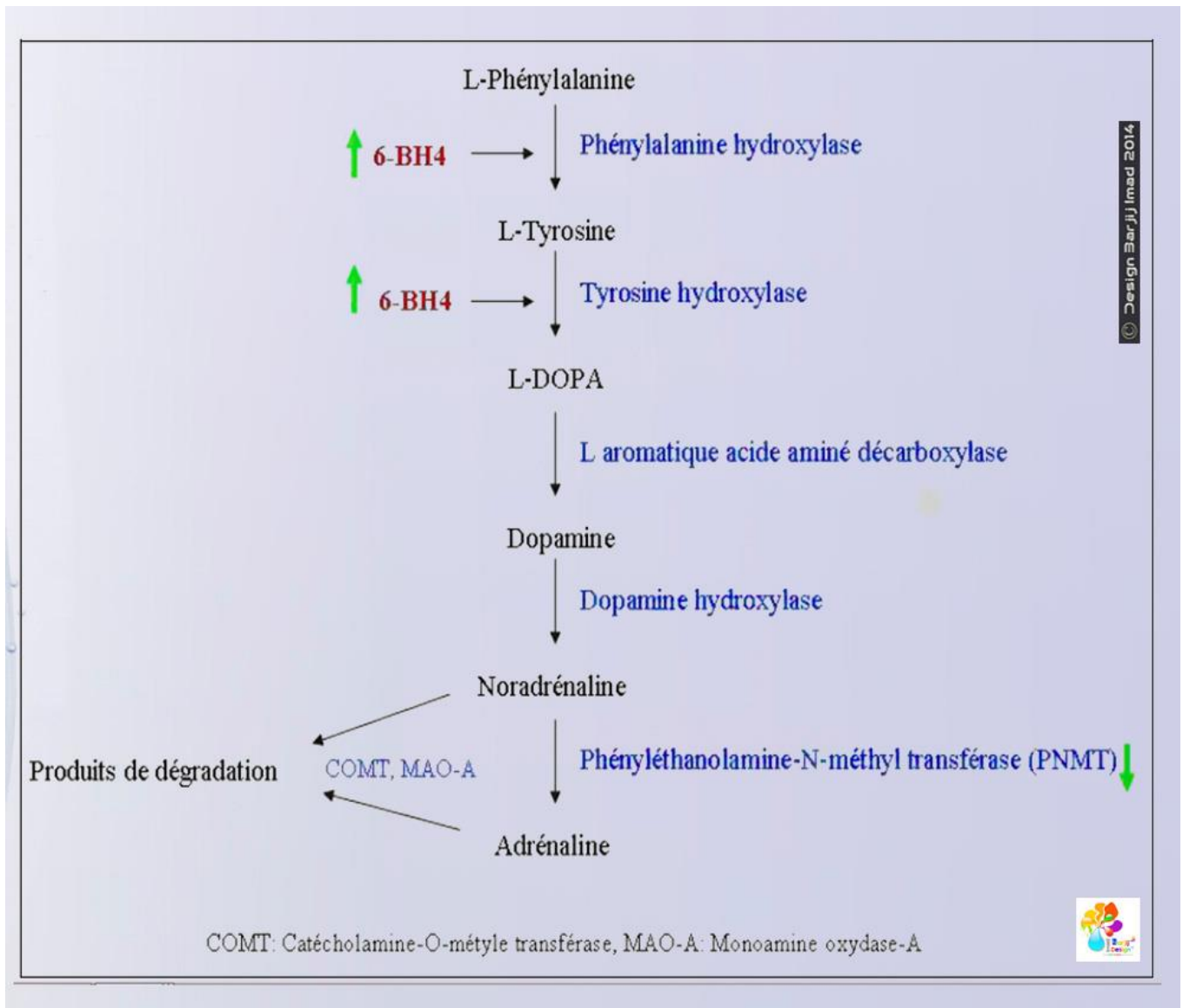


Figure 16 : voie de synthèse des catécholamines et implication du cofacteur 6-BH4.

(Les flèches vertes représentent les modifications retrouvées dans le vitiligo)

Schallreuter, l'un des croyants et des leaders de l'hypothèse neurale, a pu développer un modèle physiopathologique reposant sur un processus complexe qui s'oppose au déroulement normal de la mélanogenèse. Le modèle physiopathologique proposé repose sur une série de réactions qui se base sur le fait qu'il y ait une production accrue et continue de 6-BH4, engendrée par un déficit en 4 α -OH-tétrahydrobioptérine déshydratase (PCD), qui est un enzyme de recyclage et de

reproduction de 6-BH4 avec une forte activité de l'enzyme GTP-CH1, ceci conduit à l'accumulation d'un intermédiaire de synthèse, c'est le 7-BH4 qui est un inhibiteur compétitif de la phénylalanine hydroxylase (*fig. 17*). Celle-ci, qui est un précurseur de la tyrosine, fonctionne alors moins bien et fournit par conséquent moins de tyrosine [288].

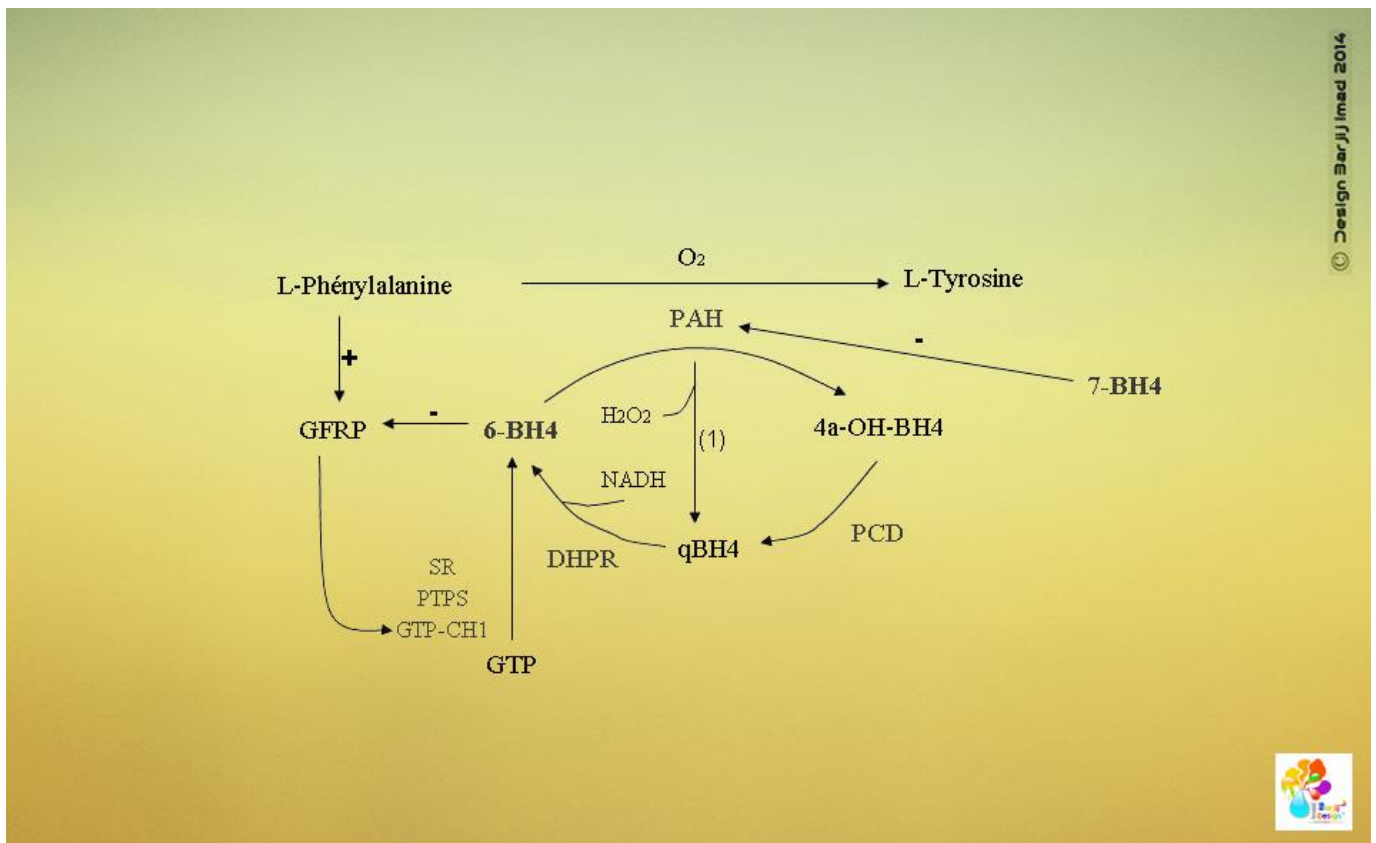


Figure 17 : synthèse, recyclage et régulation du cofacteur 6-BH4.

L'excès de synthèse de 6-BH4 est à l'origine d'une production accrue de catécholamines dans les kératinocytes conduisant à une augmentation des taux de neuropeptides plasmatiques et urinaires chez les patients vitiligineux. De plus, l'augmentation de la synthèse de 6-BH4 provoque une up-régulation et par conséquent la production excessive de la MAO-A et de la COMT. L'activité accrue de

MAO-A et le mauvais recyclage de 6-BH4 sont à l'origine de l'accumulation de peroxyde d'hydrogène [288].

Schallreuter continue : Les kératinocytes et les mélanocytes expriment les récepteurs β 2-adrénergique (β 2-AR) qui sont, selon lui, un intervenant important dans la pathogénie du vitiligo. Ces récepteurs sont d'une part, capables de synthétiser de la noradrénaline (et de l'adrénaline pour les kératinocytes), et d'autre part, la stimulation des β 2-AR mélanocytaires entraîne l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPC et provoque l'accroissement de la mélanogénèse. Ceci est expliqué par le phénomène observé lors de l'administration des β -bloquants qui peut entraîner une exacerbation des lésions hypochromiques du vitiligo. Schallreuter suppose que leur inhibition est à l'origine de la diminution de la synthèse de mélanine. L'augmentation de des taux plasmatiques et urinaires des catécholamines est peut-être expliquée par la diminution du PNMT et l'augmentation de 6-BH4 engendrant une accumulation de la noradrénaline (*fig. 16*) [289].

Pour certains auteurs cette théorie présente beaucoup de failles et considèrent que les perturbations des catécholamines est la conséquence du phénomène de la dépigmentation et non plus la cause, et ils sont aussi convaincus que la concentration des catécholamines au niveau de la peau lésée n'est pas suffisante pour causer des dommages mélanocytaires [287].

c. Théorie oxydative

Plusieurs preuves scientifiques montrent que le stress oxydatif joue un rôle non négligé dans la pathogénie vitiligineuse. Dans le vitiligo, les mélanocytes peuvent être ainsi le théâtre d'un déséquilibre d'oxydoréduction en raison de la production accrue de métabolites oxydatifs et de radicaux libres et toxiques tels que les quinones, les semi-quinones et surtout le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , ou en raison d'un motif antioxydant défectueux [290, 291, 292, 293, 294, 295]. La

génération du stress oxydatif a été associée à l'altération du métabolisme des catécholamines et de la synthèse de mélanine (*fig. 16*) [296, 297, 298, 299, 300].

L'attention portée sur le rôle pathogénique potentiel des catécholamines dans le vitiligo provient du constat de différents auteurs qui ont rapporté la notion de chiffres accrus des taux plasmatiques de la dopamine (DA) et la norépinephrine (NE), et des métabolites urinaires tels que l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanillylmandélique (VMA), dans la phase précoce et active de la maladie [296, 298].

Schallreuter a défini quatre sources du peroxyde d'hydrogène qui assurent son accumulation (*fig. 18 et 19*) :

- la perturbation du cycle de 6-BH₄ provoque un relargage de H₂O₂ ;
- l'excès de production de catécholamines et la forte activité de la MAO-A entraînent la formation et la libération de produits d'oxydation : H₂O₂, quinones et semi-quinones ;
- la diminution de l'action de la glutathion-péroxydase, enzyme à sélénium, qui permet la purification des cellules en radicaux libres notamment H₂O₂ et l'altération de la catalase, enzyme qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène selon la réaction $H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$. Ces perturbations entraînent l'accumulation de radicaux libres toxiques issus de la mélanogenèse et de l'irradiation des UV ;
- le système de la NADPH-oxydase activée lors de situations pro-inflammatoires entraîne la production des radicaux libres tels que H₂O₂ [301, 302].

L'accumulation de H₂O₂ dans les mélanocytes a comme conséquences des altérations structurelles et fonctionnelles protéiniques. Ces conséquences se résument dans le fait que la catalase, la dihydroptéridine-réductase, l'acétylcholinestérase, la ptérine 4a-carbonilamine déshydratase et l'albumine subissent une oxydation par H₂O₂. De la même façon les peptides issus de POMC

(ACTH, α -MSH et β -endorphine contiennent des résidus de méthionine et de tryptophane) subissent également le même essor [303].

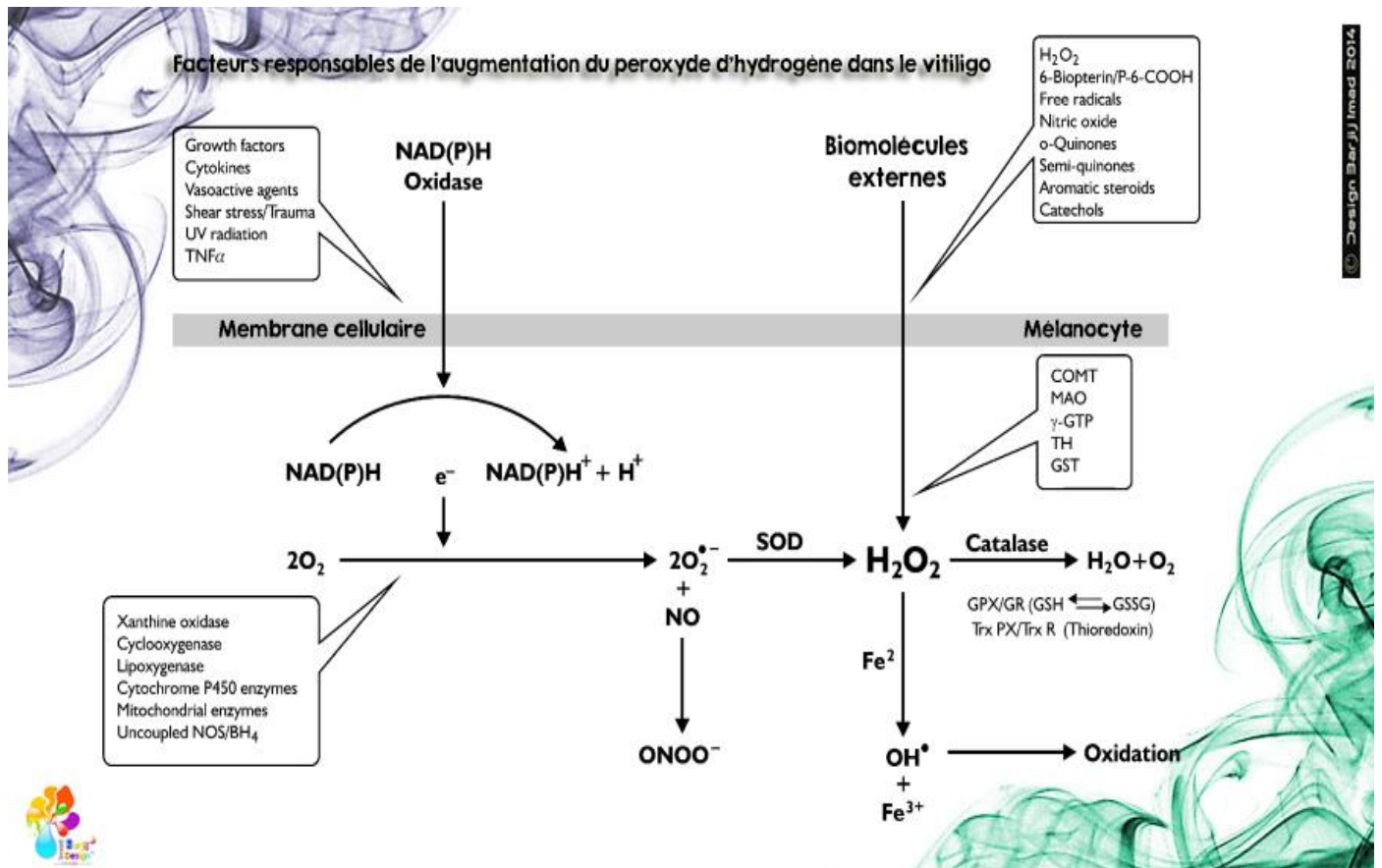


Figure 18 : formation des radicaux libres de l'oxygène.

Des études ont également montré que l'accumulation de H_2O_2 entraîne une oxydation de 6-BH₄ et 7-BH₄ en 6-bioptérine, ce dernier est considéré comme un agent cytotoxique pour les mélanocytes. H_2O_2 serait aussi responsable de la désactivation de l'enzyme clé du recyclage de 6-BH₄, PCD [304].

Le déroulement normal de la mélanogénèse peut être endommagé par des modifications structurelles et/ou fonctionnelles cellulaires suites aux altérations nucléaires causées par la peroxydation [305].

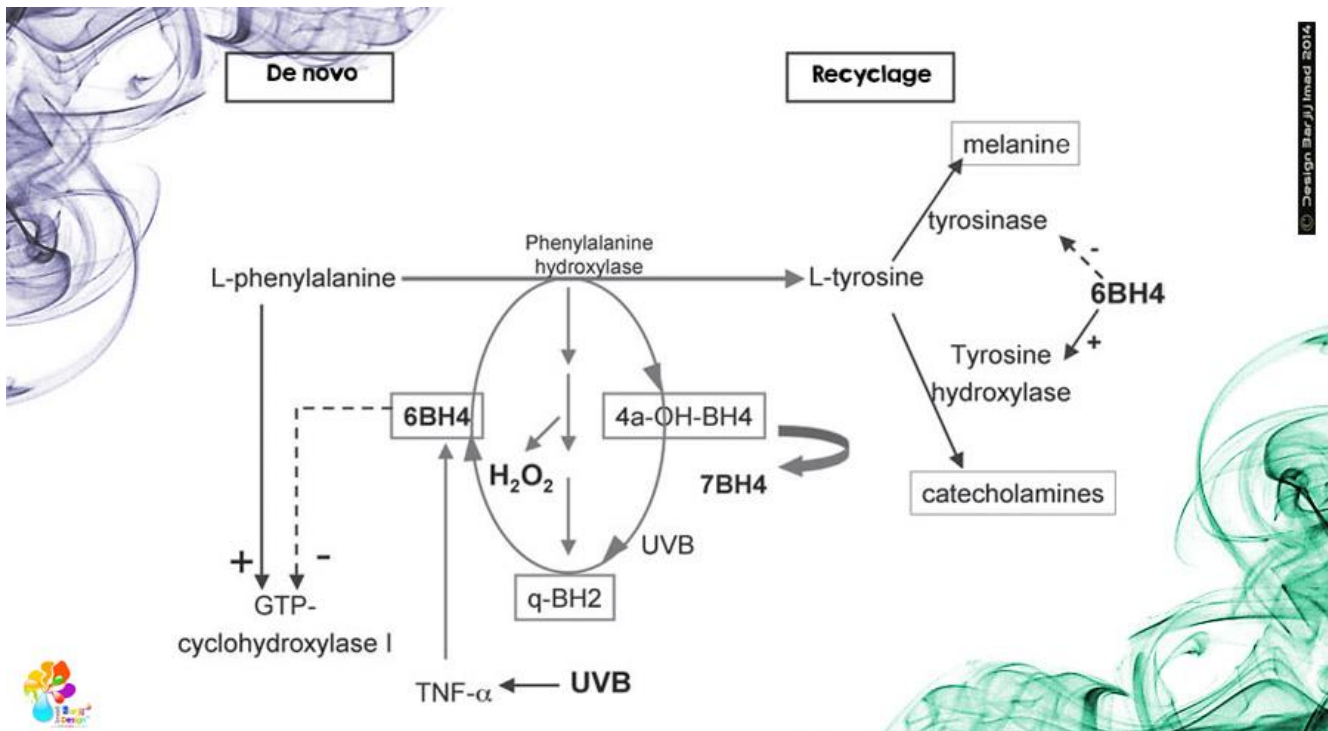


Figure 19 : schéma représentant le métabolisme de la biophtérine.

Le mécanisme d'action des espèces réactives de l'oxygène (*Reactive Oxygen Species ROS*), dans le vitiligo, reste flou mais ils sont impliqués à un certain degré dans le phénomène de destruction mélanocytaire [306].

d. Théorie génétique intrinsèque

Trois approches différentes ont été mises en route pour identifier les gènes qui pourraient médier ou causer la pathologie vitiligineuse : l'approche du gène candidat, l'approche de l'ensemble du génome, et l'approche de l'expression des gènes (résumées dans *le tableau 15*).

➤ Approche du gène candidat

Plusieurs études ont été menées pour établir le lien entre des allèles HLA spécifiques et le vitiligo. Des données récentes ont incriminé HLA-DRB4 et HLA-A2 avec une variation importante selon la population étudiée [307].

Chromosome	Gène ou Locus	Commentaire
<u>1p36</u>		Population chinoise
<u>1p31.3-p32.2</u>	AIS1	Rare, phénotype atypique
		Autosomique dominant, auto-immunité associée
<u>1P13</u>	PTPN22	Confirmé, association à des pathologies auto-immunes
<u>1q31-q32</u>	IL10	
<u>2q33</u>	CTLA4	Données contradictoires
<u>3p21.3</u>	GPX1	
<u>3p14.1-p12.3</u>	MITF	Gène candidat
<u>6p21.3</u>	MHC (HLA-DRB1, HLADRB4, HLA-DQB1)	Association à des pathologies auto-immunes
<u>6p21.3</u>	LMP/TAP	
<u>6p21-p22</u>		Population chinoise
<u>6q24-q25</u>		Population chinoise
<u>6q25.1</u>	ESR	
<u>7</u>	AIS2	Auto-immunité associée, caucasiens
<u>8</u>	AIS3	caucasiens
<u>10q11.2-q21</u>	MBL2	
<u>12q12-q14</u>	VDR	
<u>12q13</u>	MYG1	
<u>14q12-q13</u>		Population chinoise
<u>17p13</u>	NALP1	Confirmé, auto-immunité associée
<u>17q23</u>	ACE	Données contradictoires
<u>21q22.3</u>	AIRE	Cause des syndromes auto-immuns autosomiques récessifs
<u>22q11.2</u>		Population chinoise

22q12	COMT	
-------	------	--

Tableau 15: gènes et régions génomiques impliqués dans le vitiligo [109].

Toujours dans le cadre de l'actualité, des recherches ont établis une association génétique entre le VG et HLA-DRB4 * 0101 et HLA DQB1 * 0303 chez les patients Néerlandais [308], avec les allèles HLA-DRB1 * 03, DRB1 * 04 et HLA-DRB1 * 07 chez des patients Turcs [309], et des séquences microsatellites, situés dans le CMH chez les patients Colombiens [310].

Dans le multiplex Caucasiens, l'haplotype HLA DRB1A * 04- (DQA1 * 0302) - DQB1 * 0301 expose à la fois un risque accru de vitiligo et avec l'apparition de celui-ci relativement tôt [311], et chez les Chinois, l'haplotype HLA A25-Cw * 0602 * 0302-DQA1 est incité dans du vitiligo généralisé [307].

L'association génétique a également été rapportée entre le VG et les gènes de la région de LMP / TAP du CMH [312]. Les associations génétiques du vitiligo avec les allèles de loci du CMH semblent être plus fortes chez les patients et les familles atteints du vitiligo associé à des maladies auto-immunes, par rapport aux patients et aux familles ayant seulement un VG [313, 314].

Des études cas-témoins ont conduit à des conclusions qui parlent d'une association entre le VG et plusieurs autres gènes candidats supposés être impliqués dans l'auto-immunité, y compris CTLA4 [318, 319, 320] PTPN22 [315], MBL2 [316], et IL10 [317], et il a été démontré que le CTLA4 et PTPN22 ont été impliqués dans un certain nombre d'autres maladies auto-immunes [321, 322, 323].

L'incrimination génétique fait également appel aux gènes codant pour le récepteur d'œstrogène 1 (ESR1) [324], la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

[325], le récepteur de la vitamine D (VDR) [326] et la glutathion peroxydase (GPX1) [327]. Ces associations évoquées ne sont pas encore testées par des études de certitude et semblent avoir une validité incertaine.

Dans autres études les conclusions étaient négatives concernant l'implication de certains gènes dans la pathologie vitiligineuse, notamment les gènes : TNFA [328], MC1R [329, 330], et ASIP [329] qui ont fait preuve d'aucune association avec le vitiligo. Le même constat est valable en ce qui concerne la liaison génétique de MITF avec des cas multiples de vitiligo [331].

➤ Approche pangénomique

L'approche pangénomique scanne l'ensemble du génome pour identifier les marqueurs génétiques et les régions génomiques qui peuvent contenir des gènes éventuellement impliqués dans la maladie. Cette approche offre donc la possibilité de découvrir de nouveaux gènes de susceptibilité de la maladie, et qui mettent en évidence de nouvelles voies à la pathologie vitiligineuse.

Les premiers résultats, des études de l'ensemble du génome, pertinents du vitiligo étaient indirects, montrant une liaison génétique entre un locus sur le chromosome 17p13, appelé SLEV1, et le lupus érythémateux disséminé dans les familles atteintes du lupus qui comprenaient au moins, pour certains auteurs, un parent avec un vitiligo [332].

La première analyse de la liaison du génome entier et le vitiligo a été faite chez une très grande famille, unique et au fil de plusieurs générations, dans laquelle le VG et d'autres maladies auto-immunes ont été héritées par un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète apparente. Le vitiligo dans cette famille a été marié à un locus appelé AIS1, situé dans le segment chromosomique 1p31.3–p32.2, tandis que la sensibilité à d'autres maladies auto-immunes, dans le contexte d'une mutation AIS1, a été liée à une région du chromosome 6 incluant le CMH

[333]. Des études détaillées des gènes de la région AIS1, du chromosome 1p dans cette famille, ont identifié un variant promoteur dans FOXD3, qui code pour un facteur de transcription embryonnaire qui régule la différenciation et le développement des mélanoblastes de la crête neurale et certains éléments mésodermiques, y compris les cellules des îlots pancréatiques. Le variant promoteur dans cette famille augmente l'activité transcriptionnelle cellulaires à 50%, et in vivo il pourrait donc interférer avec le processus de survie et de différenciation des mélanoblaste/mélanocytes, prédisposant ainsi au vitiligo [318]. Par ailleurs, il a été démontré chez autres patients atteints du VG qu'il y ait une absence de relation avec les mutations FOXD3, et chez autres familles, leur vitiligo ne semble pas avoir une liaison avec la région AIS1 du chromosome 1p.

Les analyses de l'ensemble du génome chez des petites familles atteintes du VG typique ont révélé un certain nombre de preuves de liaison supplémentaires qui peuvent refléter l'existence d'autres gènes de susceptibilité de la maladie (*le tableau 16*). Chez les Caucasiens, des nouveaux chromosomes impliqués ont été détectés notamment 7 (AIS2), 8 (AIS3), et 17p (SLEV1), avec présence des indicateurs de liaisons suggestives de plusieurs autres chromosomes [334, 335]. Des investigations ont permis la ségrégation de deux chromosomes 7 et 17p incriminés dans le vitiligo et dans d'autres maladies auto-immunes tandis que le chromosome 8 est impliqué seulement dans la dermatose vitiligineuse [335]. Chez les familles chinoises atteintes du VG, les études de liaison génétique ont détecté un ensemble tout à fait différent de types des liaisons génétiques. En particulier l'implication du chromosome 4q13-q21, et également l'inclusion des gènes localisés sur les régions chromosomiques 1p36, 6p21-p22, 6q24-q25, 14q12-q13 et 22q12, dont aucun n'est observé dans les familles caucasiennes, ce qui suggère que des gènes

différents peuvent être impliqués dans la pathogénie du vitiligo chez des différentes populations du monde entier [336, 314].

La liaison pathogénique du chromosome 17p dans la génération du vitiligo et aussi d'autres maladies auto-immunes, a été rapportée chez des familles caucasiennes [335], ce qui coïncide avec l'emplacement de SLEV1 sur ce chromosome. Le SLEV1 a été détecté dans les familles lupiques ayant au moins un cas de vitiligo [332], et confirmé par la suite dans d'autres familles lupiques avec diverses autres maladies auto-immunes [338]. Ces résultats suggèrent que le chromosome 17p porte au moins un gène qui sert de médiateur pour le vitiligo, le lupus et d'autres maladies auto-immunes.

Une analyse ciblée a permis d'identifier le gène NALP1 (également connu sous le nom NLRP1, CARD7, DEFCAP, et NAC), comme un gène de susceptibilité majeur du VG et des autres maladies auto-immunes associées à celui-ci [337]. L'association génétique entre NALP1 et le vitiligo a été ensuite confirmée par une étude cas-témoin dans le nord-ouest de la Roumanie [339]. Le NALP1 code pour un régulateur clé de l'immunité innée qui fait partie du système de surveillance de cellules de Langerhans et les lymphocytes T. En réponse à la liaison bactérienne, y compris éventuellement la liaison avec la molécule muramyldipeptide [340], le NALP1 semble diriger l'assemblage d'un "NALP1-inflammasome" qui active l'interleukine-1 β et éventuellement d'autres voies inflammatoires [341]. Le NALP1 est considéré également comme un acteur dans le processus de l'apoptose cellulaire, bien que ces mécanismes restent largement indéfinis [341, 342]. Ces résultats suggèrent que les composantes bactériennes pourraient initier l'installation du vitiligo, et que, les médicaments qui modulent les voies inflammatoires ou apoptotiques peuvent offrir de nouvelles approches du traitement ou même de la prévention du VG.

➤ L'approche de l'expression génétique

Cette perspective a permis d'analyser et d'identifier les gènes qui sont différentiellement sur- ou sous-exprimés à partir des cellules cultivées ou des tissus provenant des patients atteints de vitiligo par rapport aux contrôles, ou à partir des tissus malades par rapport aux tissus normaux provenant du même patient, en testant les taux d'ARNm spécifiques des gènes ou en dosant les niveaux globaux d'ARNm dans l'ensemble du transcriptome cellulaire. Bien entendu, comme les mélanocytes sont déficients dans les lésions du vitiligo, la comparaison de la peau vitiligineuse versus la peau non vitiligineuse montre des différences dans l'expression de tous les gènes exprimés par les mélanocytes. En outre, les études faites dans ce sens ne peuvent pas distinguer entre les gènes ayant un effet direct primaire sur la maladie primaire et les gènes dont l'expression peut être dérégulée à titre secondaire.

L'expression d'un certain nombre de gènes candidats, y compris les huit gènes du système de la mélanocortine (POMC, MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R, ASIP, AGRP), les gènes TYRP1 et DCT ont été dosés au niveau de la peau lésionnelle versus non-lésionnelle, et chez patients vitiligineux versus un groupe de contrôle sain [343]. Les résultats révèlent un certain nombre de différences d'expression de ces gènes, en comparant la peau lésionnelle et celle non lésionnelle, et chez les deux groupes étudiés, mais il est impossible de dire si l'un de ces gènes est causal du vitiligo.

Récemment des mutations du gène MSH6, ont été signalées chez un seul patient ayant un cancer colorectal à début précoce, le lupus érythémateux disséminé et le vitiligo. Mais ceci ne veut pas dire que ce gène impliqué à 100% dans le vitiligo [344, 345].

Le MYG1 est un gène, situé sur le chromosome 12q13, isolé par hybridation différentielle, et qui semble avoir une expression élevée dans les mélanocytes chez

les patients atteints du vitiligo [346]. De plus, Il n'y a aucune preuve que le MYG1 est causalement impliqué dans la pathogenèse du vitiligo.

e. Théorie des pro-opiomélanocortines (POMC)

La proopiomélanocortine (POMC) est une prohormone et le précurseur pour deux familles de peptides biologiquement actifs, les mélanocortines et les endorphines. Les mélanocortines, ont un effet stimulateur (mélanotrope) sur les cellules pigmentaires et un effet stéroïdogène (corticotrope) sur les cellules corticosurréaliennes. Les mélanocortines comprennent l'adrénocorticotrophine ACTH et les diverses hormones stimulant les mélanocytes (α -, β - et γ -MSH) [347]. Les endorphines, font partie de la famille des opioïdes endogènes, qui sont bien connus pour leur effet anti-douleur dans le système nerveux central, dont le dérivé actif est la β -endorphine (β -ED) [348].

Trois études ont été portées sur les variations des niveaux de concentrations sanguines périphériques de peptides dérivés et apparentés de POMC chez les patients atteints du vitiligo. Les auteurs de cette expérience ont étudié les taux plasmatiques et le rythme circadien de l' α -MSH, la β -ED et la met-enképhaline chez les patients atteints du vitiligo grâce à l'utilisation des techniques de dosage radio-immunologiques. La liste des candidats comporte 12 patients qui ont un VG et 2 patients ayant un localisé. La durée de la maladie varie entre 2 et 30 ans. 8 des 14 patients atteints d'un vitiligo actif. 12 sujets sains ont servi de témoins. Les résultats révèlent qu'il n'y ait aucune modification des niveaux de l' α -MSH chez les patients vitiligineux par rapport aux témoins sains. Toutefois, les taux plasmatiques de β -ED étaient plus élevés dans les prélèvements sanguins des candidats ayant un vitiligo stable par rapport aux témoins sains. En outre, les taux de la met-enképhaline étaient plus élevés chez les patients atteints du vitiligo, en particulier chez ceux au

stade actif de la maladie. Fait intéressant, le rythme circadien, de la β -ED et de la met-enképhaline, a été perdu chez les patients vitiligineux [349].

Dans une autre étude plus récente 40 patients atteints de diverses formes de vitiligo (18 patients ayant un vitiligo focal, 11 patients avec un généralisé, et 11 patients atteints du segmentaire) et 23 contrôles sains ont servi de témoins pour évaluer les concentrations plasmatiques de la β -ED. 23 des patients avaient un vitiligo avec une évolution progressive, 17 cas étaient stables. Les concentrations plasmatiques de la β -ED, chez l'ensemble des patients atteints du vitiligo testés, étaient significativement plus élevées par rapport aux témoins normaux. Toutefois, aucune corrélation n'a été observée entre le niveau plasmatique de la β -ED et la progressivité du vitiligo [350].

Récemment, Pichler a étudié les niveaux plasmatiques à la fois de l' α -MSH et l'ACTH chez 40 patients ayant un vitiligo non segmentaire [351]. 21 patients avaient un vitiligo actif et 19 patients présentaient une maladie stable. 16 des patients avaient des antécédents de maladies auto-immunes supplémentaires telles que la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves. En plus de ce qui précède, le taux de cortisol sérique a été déterminé en outre, pour détecter des altérations possibles de l'axe Hypothalamo-hypophysaire. Comparés avec 40 individus normaux, les patients atteints du vitiligo ont montré un niveau sensiblement diminué de l' α -MSH plasmatique, et un taux plasmatique élevé d'ACTH. Aucune différence n'a été observée dans les niveaux du cortisol sérique matinal. Les données sur les concentrations plasmatiques d' α -MSH sont donc paradoxales par rapport aux conclusions déjà publiées [349].

Lerner et ses collègues ont procédé un test d'efficacité potentielle de mélanocortines chez les patients atteints de vitiligo. Une expérience a été effectuée sur un homme de 29 ans avec un vitiligo étendu dont l'évolution était progressive.

Une dose de 0,33 mg de l' α -MSH a été administrée par voie intradermique pendant une durée de dix jours consécutifs dans trois zones vitiligineuses distinctes du bras droit [352]. Aucun changement n'a été observé dans les zones vitiligineuses ou normales après un traitement par l' α -MSH. En outre, l'examen microscopique des sites injectés et de la peau normale n'ont pas révélé d'augmentation significative du nombre de mélanocytes. Quinze mois plus tard, le même patient a reçu l' α -MSH par voie intramusculaire avec des doses croissantes à partir de 5 à 10 mg deux fois par semaine pour une durée de 23 semaines. Contrairement à la peau non lésionnelle, qui est devenue plus foncée avec une grande quantité de mélanine à l'examen microscopique, aucun changement n'a été observé dans les zones vitiligineuses.

Dans autres études, l'ACTH a été testé pour juger son efficacité sur le vitiligo. En général, ces études étaient des petites études rétrospectives dans lesquelles l'ACTH a été injecté par voie intramusculaire ou intradermique. Dans la première de ces études, 27 patients atteints de vitiligo, résistants à la photochimiothérapie avec psoralène, ont été traités par l'ACTH par voie intramusculaire à raison de 25 à 40 UI deux fois par semaine [353]. 10 à 12 injections ont été réalisées avec un intervalle de 2-4 semaines, à quatre reprises. Après 6 mois, 16 patients ont montré une repigmentation de 80%, 6 patients une repigmentation de 50%, quatre cas, une amélioration de 20% ou moins et un patient n'a pas répondu, signalons par ailleurs qu'aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Dans une autre étude, Hernandez-Pérez [354] a sélectionné 20 patients atteints du vitiligo non segmentaire. Ces malades souffrent de cette affection pendant une période qui dépasse 5 ans, avec une surface corporelle plus de 60%. 40 mg d'ACTH a été administré par voie intramusculaire 2 fois par semaine pendant 5 semaines. Après une pause de 5 semaines, une autre cure a été effectuée. La repigmentation a été classée comme suit : «excellent» (80% et plus de

compensation), «bon» (50 à 80% de compensation), «modérée» (20 à 50 %) et «pauvre» (moins de 20%). Chez 6 patients, la réponse était excellente, parmi ces cas il y avait un avec une repigmentation à 100% et quatre cas ayant au moins 80% d'amélioration. Chez les 14 patients restants, la réponse a été considérée comme pauvre. Malheureusement, la dépigmentation revenait rapidement chez les patients répondeurs après la cessation de la deuxième cure d'ACTH, sans effet thérapeutique supplémentaire après un traitement complémentaire d'ACTH. Comme dans la première série d'étude d'ACTH, aucun effet secondaire n'a été observé.

Dans la dernière série de cas, le tétracosactide a été utilisé comme un moyen thérapeutique, ce composant est un analogue synthétique comprenant les 24 premiers acides aminés d'ACTH. Il a été injecté par voie intra-lésionnelle chez 9 patients atteints de vitiligo. Tous les patients avaient un vitiligo local pendant au moins 6 mois, et non répondants à un traitement antérieur par la photo-chimiothérapie avec psoralène et des topiques cortisoniques de classe IV. Les témoins étaient constitués de deux patients atteints de vitiligo sans traitement. La cure est faite par 1 mg du tétracosactide intradermique dans chaque lésion une fois par semaine pendant 2 mois. Une amélioration statistiquement significative des lésions injectées a été observée consistant à une repigmentation périphérique des sites injectés, laissant souvent une zone dépigmentée centrale [355].

Plusieurs preuves incriminent les POMC dans la pathogénie vitiligineuse (*tableau 16*). Cependant, il reste à clarifier si ces modifications sont la cause ou la conséquence du vitiligo. À l'heure actuelle, les connaissances sur le système POMC cutané dans le vitiligo sont encore très fragmentées en raison du nombre insuffisant de patients et de contrôles examinés, le manque de données solides et quantitatives dans de nombreuses études, et le manque d'une recherche plus orientée fonctionnellement. Il reste à savoir si ces peptides mélanocortines ont une valeur

thérapeutique seule ou en combinaison avec un ou plusieurs traitements anti-vitiligneux actuellement adoptés ? Cette énigme sera résolue dans l'avenir grâce aux essais de l'art médical.

Composants de POMC	Altérations détectées	Conséquences physiopathologiques	Références
<u>β-ED</u>	Niveau plasmatique \uparrow Perte du rythme circadien	Indicateur de stress ?	Mozzanica [349]
<u>β-ED</u>	Niveau plasmatique \uparrow		Caixia [356]
<u>α-MSH</u>		Réduction de mélanogénèse, de cytoprotection et altération des fonctions immunitaires ?	Pichler [357]
<u>MC1R</u>	Fréquence de l'allèle Arg160Trp SNP \downarrow^1	Protection contre le vitiligo ?	Széll [358]
<u>α-MSH</u>	Taux épidermique dans la peau lésionnelle et non lésionnelle \downarrow^2	Réduction de mélanogénèse, de cytoprotection et altération des fonctions immunitaires ?	Thody [359]

<u>α-MSH</u>	Immunoréactivité dans les mélanocytes de la peau péri-lésionnelle ↓		Graham [360]
<u>PC1, PC2</u>	Immunoréactivité dans les mélanocytes de la peau péri-lésionnelle et non lésionnelle ↓		Graham [360]
<u>POMC</u>	Quantité d'ARNm cutanée dans la peau lésionnelle ↑		Kingo [361]
<u>MC-1R, MC-4R</u>	Quantité d'ARNm cutanée dans la peau non lésionnelle ↑	Réponse compensatrice ?	Kingo [361]
<u>α-MSH, β-ED</u>	Immunoréactivité épidermique dans la peau lésionnelle ↑	Réduction de mélanogénèse, de cytoprotection et altération des fonctions immunitaires ?	Spencer [362]
<u>β-ED</u>	Taux de la peau lésionnelle ↑	Indicateur du stress cutané ?	Caixia [356]
<u>ACTH</u>	Immunoréactivité épidermique dans la peau vitiligineuse ↑	Réponse compensatrice	Spencer [362]
<u>FC</u>	Immunoréactivité épidermique dans la	Réduction de mélanogénèse, de	Spencer [363]

	peau lésionnelle et non lésionnelle ↓	cytoprotection et altération des fonctions immunitaires ?	
--	--	--	--

Tableau 16 : altérations du système de POMC et son éventuel rôle physiopathologique dans le vitiligo.

¹ Non confirmé par d'autres [364]

² Seulement deux échantillons analysés (n = 2)

f. Autres hypothèses

A côté des mécanismes pathologiques qui sont largement connus, il existe d'autres théories qui ont été jugées, éventuellement, comme des causes possibles de la disparition mélanocytaires. Ces hypothèses alternatives et innovantes incriminent le phénomène du vieillissement mélanocytaire précoce, les dégâts viraux et les anomalies énergétiques mitochondriales.

➤ Théorie du vieillissement mélanocytaire précoce

Les réserves mélanoblastiques du follicule pileux, ont été étudiées essentiellement chez les souris, ces réserves subissent un processus de différenciation et migration tout en maintenant un stock de cellules indifférenciées. L'épuisement du stock et la sénescence cellulaire auront une incidence sur la prochaine production de mélanocytes. La capacité de réagir à des facteurs de croissance spécifiques, qui semblent être altérés dans le vitiligo, peut déterminer le rythme de production de mélanocytes différenciés et fonctionnels. Selon cette hypothèse, dans le cas du vitiligo, les mélanocytes peuvent présenter des défauts potentiels de prolifération et de différenciation au niveau du follicule pileux. Le

vitiligo ainsi peut être considéré comme un processus de sénescence localisé suite à un mécanisme similaire au "vieillissement dû aux radicaux libres", associé à une perte progressive des mélanocytes du bulbe pileux. Conformément à cette hypothèse, la présence ou non d'un réservoir folliculaire fonctionnel pourrait être un facteur déterminant d'un succès d'une greffe autologue [365].

➤ Hypothèse virale

Certaines données sporadiques, encore controversées, ont été considérées comme sponsor du fait qu'une infection virale pourrait déclencher l'apparition du vitiligo. Ces données épidémiologiques ont montré la prévalence accrue du HTLV1 (*human T cell lymphotropic virus type 1*) chez les patients atteints du vitiligo (0,7% par rapport à 0,22% chez les contrôles) [372]. Un rôle déclencheur de cytomégalovirus (CMV) a été aussi proposé, sur la base de la présence dans les biopsies cutanées d'ADN de CMV chez 38% des patients [369].

➤ Anomalies apoptotiques

Autres données, à considérer avec prudence, suggèrent qu'un jeu déficient de fragmentation apoptotique par la lectine MBL (*Mannose-binding lectin*) peut être impliqué dans la pathogénèse vitiligineuse. La MBL est une lectine dépendante du calcium intervenant dans la phase précoce de l'immunité innée, avant la production d'anticorps. Elle active le complément, favorise opsonophagocytose, module la réponse inflammatoire et induit l'apoptose. Un déficit de corps apoptotiques a été associé à certaines maladies auto-immunes par la perpétuation de l'activation immunitaire. La suggestion ci-dessus peut s'adapter avec l'hypothèse récemment proposée de l'inflammasome. Les débris cellulaires ou les fragments apoptotiques pouvaient activer NALP1, au sein du complexe inflammasome, activant la voie IL1 et alerter le système immunitaire. Chez les patients atteints de vitiligo, un métabolisme

du calcium altéré peut entraîner une baisse de MBL qui est responsable d'un éventuel dérèglement apoptotique [371].

➤ Anomalies membranaires et mitochondriales

Suite aux dommages du stress oxydatif, un lien subtil entre la production de radicaux libres et la structure de la membrane a également été mis en avant. Sur la base de cette hypothèse, les mélanocytes ainsi que d'autres types de cellules peuvent présenter des défauts biochimiques, probablement en raison d'une prédisposition génétique de fond, affectant la structure et la fonctionnalité des membranes. Une membrane compromise pourrait rendre les cellules sensibles de façon différentielle aux agents extérieurs et intérieurs (UV, les cytokines, les catéchols, les produits intermédiaires de la mélanine et les facteurs de croissance), qui sont généralement inefficaces sur l'activité cellulaire normale et la survie. L'arrangement avec les facultés affaiblies des lipides, des acides gras et du cholestérol peut affecter l'emplacement transmembranaire des protéines ayant des activités enzymatiques ou qui jouent le rôle de récepteurs. Ce défaut membranaire pourrait éventuellement causer une activité défectueuse des protéines de la chaîne de transport mitochondriale d'électrons, ce qui entrave la production d'ATP et affecte la survie cellulaire. Le résultat final pourrait dépendre de l'intensité ou de la durée des stimuli, à savoir une agression légère conduisant à une réduction de la production d'ATP ; un plus de stimulus agit comme un agent pro-apoptotique qui affecterait les points de contrôle mitochondriaux ainsi que la survie cellulaire ; enfin, une contrainte majeure pourrait provoquer la mort cellulaire qui serait associée à un infiltrat inflammatoire. Enfin, l'expression altérée et la mal disposition des protéines transmembranaires pourraient servir de base pour l'exposition des antigènes considérés comme non soi par le système immunitaire, ce qui fournit, à son tour, une réponse immunitaire inappropriée. En outre, la production de la protéine hsp70

liée aux dommages membranaire pourrait améliorer la reconnaissance du système immunitaire et qui sera suivie par l'activation de ce dernier [366, 367, 368, 370].

g. Facteurs environnementaux

➤ Phénomène de Koebner

La peau humaine est exposée de manière répétée à des traumatismes mécaniques dont l'importance est souvent négligée. En 1877, Heinrich Koebner (*fig. 20*) [373] décrit un phénomène dans le psoriasis qui porte son nom, et a défini les sites les plus fréquemment touchés. Le phénomène de Koebner a été retrouvé plus tard dans un certain nombre de dermatoses (lichen plan...) y compris le vitiligo. Le phénomène de Koebner (PK) se définit par l'apparition, sur les sites traumatiques, des lésions cutanées correspondant à une dermatose donnée.



Figure 20 : Heinrich Koebner (1838–1904) fondateur de la dermatologie clinique à Breslau (Allemagne, aujourd'hui Wrocław, Pologne). Il a décrit son phénomène en 1872 dans un cas du psoriasis [109].

Le PK résulte suite aux plusieurs lésions cutanées telles que :

- des lésions épidermiques notamment les éraflures [374, 375, 376] (*fig. 22*), les objets de contact très intime (bracelets, bagues, montres...) [376, 377], les blessures, les cicatrices, les brûlures, les abrasions, le laser et d'autres types de cicatrices chirurgicales. Ce type de KP a été rapporté dans la majorité des cas du vitiligo non segmentaire.

• un traumatisme superficiel répété comme la pression continue (l'utilisation continue du téléphone) [379, 376] (*fig. 22*), les frictions [378, 379, 380, 381, 382] (*fig. 21*), le prurit local [383, 381] et l'irradiation UV. Ce type de KP a été observé seulement dans le vitiligo instable et le non segmentaire.

• certaines maladies cutanées telles que le lichen plan et le psoriasis [384].



Figure 21 : PK induit par les frottements répétés [109].



Figure 22 : PK induit par le contact intime et continu [109].

Le mécanisme de la réponse isomorphe de Koebner est mal compris. De nombreuses hypothèses ont été proposées. Les microtraumatismes pourraient engendrer une augmentation de libération de neuropeptides nocifs pour les mélanocytes [385]. En raison d'une anomalie d'adhésion supposée de mélanocytes, les traumatismes mécaniques locaux répétés pourraient induire une perte de mélanocytes par un processus de détachement et d'élimination transépidermique [386, 387].

Plus récemment, une nouvelle théorie incrimine le rôle d'activation de l'inflammasome via l'implication de l'enzyme SCCE (Stratum corneum chymotryptic enzyme ou KLK7 : Kallikrein-related peptidase 7). Les traumatismes mécaniques pourraient activer cette enzyme protéolytique et entraîne la libération de l'interleukine 1 bêta (IL1 bêta) qui pourrait déstabiliser le système d'ancrage de base des mélanocytes [388]. A noter également qu'un traumatisme mineur, de 72h, de la peau normale est capable d'induire la formation de vacuoles autophagiques contenant des polymélanosomes et le détachement de quelques mélanocytes de la membrane basale [389].

➤ **Facteurs chimiques**

Une forme distinctive du vitiligo a été classée comme une forme professionnelle ou autrement dite vitiligo de contact [390, 391, 392]. Cette forme du vitiligo est exceptionnelle, du fait que son apparition semble être corrélée à l'exposition à certains produits chimiques en milieu domestique ou professionnel. Par la suite, la dépigmentation cutanée s'étend du site de contact du produit

chimique et se développe progressivement, aboutissant dans certains cas à un VG [393].

Il existe des preuves expérimentales et bien anecdotiques démontrant que certains produits chimiques peuvent être sélectivement toxiques pour les mélanocytes, et peuvent donc être l'instigateur du vitiligo [393, 394, 395]. Plus précisément, ces toxines environnementales sont des dérivés aromatiques ou aliphatiques de phénols et de catéchols (à savoir l'hydroquinone, l'éther monobenzylrique d'hydroquinone, le 2,4-di-tert-butylphénol (DTBP), le p-tert-butylphénol (PTBP), le p-méthyl-catéchol, le p-isopropylcatechol, le p-crésol, le p-choloresorcinol, la physostingmine et le fluorophosphate de diisopropyle). Ces composés se sont révélés être préférentiellement toxiques pour les mélanocytes à la fois in vitro et in vivo [396, 397, 398]. En fait, ces composés ont été ajoutés aux crèmes dépigmentantes, des produits utilisés pour éliminer les lésions hyperpigmentées. Fait intéressant, ces crèmes ne sont pas toxiques pour tous les individus. Même à des doses élevées, la réponse dépigmentante varie de personne à autre. En revanche, les patients atteints du vitiligo dépigmentent facilement avec une intensité importante. Cette observation suggère que ces agents ne sont pas toxiques pour tous les types de mélanocytes, mais ils sont nuisibles seulement à ceux qui sont génétiquement sensibles (exemple patients vitiligineux).

En plus des dérivés phénoliques/catécholiques, d'autres produits chimiques ont été suggéré susceptibles d'engendrer le vitiligo [399, 400, 401, 402, 403, 404, 405]. Ces composés se résument dans les groupes de sulfhydryles (le chlorhydrate de β -mercapto-éthylamine et la cystéamine dichlorhydrate), les médicaments systémiques (la chloroquine et la fluphénazine) et d'autres (les mercuriels, l'arsenic, les corticostéroïdes, la chloroquine et le résorcinol) (*tableaux 17 et 18*).

Dérivés phénoliques / catécholiques	Sulphydryles	Divers
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Butylphenol ▪ Butylcatéchol ▪ Amylphénol ▪ Hydroquinone ▪ Monobenzylque Éther d'hydroquinone ▪ Phenylphénol ▪ Octylphénol ▪ Nonylphénol ▪ Isopropylcatechol ▪ Methylcatechol ▪ Hydroxytoluène butylé ▪ hydroxyanisole butylé ▪ Crésol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cystamine dihydrochloride ▪ N- (2- mercaptoethyl) chlorhydrate de diméthylamine ▪ β-Mercaptoethyl chlorhydrate de lamine ▪ 3-Mercaptopropy chlorhydrate de lamine ▪ Acide Sulfanilique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arsenic ▪ Acide azélaïque ▪ Alcool benzylique ▪ Chloroquine ▪ Aldéhyde cinnamique ▪ Corticostéroïdes ▪ Diisopropyl fluorophosphates ▪ Triéthylène- thiophosphoramide ▪ Physostigmine ▪ Para-phenylenediamine ▪ Mercuriels ▪ Guano nitrofuracin ▪ Fluphénazine

Tableau 17: les produits chimiques instigateurs putativement du vitiligo professionnel [109].

Zones de travail	Zones domestiques
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Huiles synthétiques ▪ Antioxydants de caoutchouc ▪ Encres d'imprimerie ▪ Plastifiants ▪ Produits chimiques photographiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résines de vernis et de laque ▪ Usines de Valve ▪ Antioxydants de savon ▪ Insecticides ▪ Détergents germicides ▪ Désinfectants

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peintures ▪ Additifs d'huile du moteur ▪ Gants en latex ▪ Résines de formaldéhyde ▪ Papier duplicateur ▪ Emulsifiants utilisé dans les champs pétroliers ▪ Adhésifs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déodorants
---	--

Tableau 18 : sources des dérivés phénoliques / catécholiques [109].

h. Synthèse physiopathologique

L'état actuel de la compréhension des mécanismes pathologiques du vitiligo peut être résumé dans le *tableau 19*. Cette récapitulation peut être divisée en plusieurs domaines et niveaux d'analyses. De toute évidence, les preuves in vivo viennent en premier lieu. Les travaux in vitro, qui s'appuient sur les cultures, doivent être considérés avec plus de prudence en raison des artefacts causés par les

conditions de manipulation et de culture. Certains modèles animaux sont probablement pertinents, mais la preuve définitive fait défaut.

Comme extrapolation des données physiopathologiques déjà détaillées, la théorie immunitaire reste la plus solide et la plus acceptée, mais il existe, éventuellement, des événements possibles survenant en amont de la perte de mélanocytes dans le puzzle vitiligineux (*fig. 27*).

<u>Discipline</u>	<u>Niveau des arguments</u>		
	<u>Bon</u>	<u>Modéré</u>	<u>Limité</u>

Biologie cellulaire

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte de cellules pigmentaires dans l'épiderme et le compartiment folliculaire avec des anomalies structurelles et fonctionnelles, y compris le détachement mélanocytaire induit in vivo par la friction ▪ Anomalies kératinocytaires : les facteurs de croissance des mélanocytes, dérivés des kératinocytes, sont réduits (par exemple SCF, a MSH, ET1) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte d'adhérence mélanocytaire ▪ Sénescence des Mélanocytes et des cellules souches ▪ Défauts fonctionnels des fibroblastes ▪ Défauts PBMC ▪ Déficience mitochondriale ▪ Activité défectueuse des récepteurs des facteurs de croissance ▪ Déficience de MITF-M ▪ Modifications du système de proopiomélanocortine (primaire ou secondaire) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apoptose des mélanocytes ▪ Activation d'inflammasome au niveau de la couche cornée
--	--	---

<p style="text-align: center;">Génétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contexte polygénique ▪ NALP 1 une variante génétique du VNS associés à des maladies auto-immunes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération fonctionnelle par l'inflammasome ▪ Autres variantes génétique causale ou modifications génétiques (AIRE, haplotypes du CMH, régulateurs de stress oxydatif ...) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plusieurs associations de gènes candidats (approches non validé / répliqué) ▪ Défauts du génome mitochondrial (non vérifié) ▪ Expression anormale des gènes de la voie FOXD3 (à confirmer) ▪ Allèles protecteurs MC1-R ▪ Anomalie génétique cutané prédisposant (s'applique surtout au VS)
<p style="text-align: center;">Biochimie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anomalies du métabolisme de catéchols ▪ Anomalies des systèmes antioxydants ▪ Anomalies de la voie bioptérine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Défauts membranaires, y compris les défauts mitochondriaux ▪ Rôle des composés toxiques de l'environnement (phénol, catéchols, etc.) ? (plus d'études épidémiologiques sont nécessaires) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Défaut exclusif de mélanogénèse

<p style="text-align: center;">Immunologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponses immunitaires Humorale et cellulaire dirigées contre les protéines mélanocytaire par les lymphocytes et principalement CD8 + 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cibles cellulaires pertinents de réponses immunitaires pas clairement établies ▪ L'auto-immunité, en catabolites de mélanine ▪ L'infection virale (direct) ▪ Défaut de l'immunité innée aux infections bactérienne (NALP1 ?) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auto-immunité contre la mélanine ▪ Infection virale (direct) ▪ Défaut de l'immunité innée des infections bactériennes (NALP1 ?)
---	--	---	---

Tableau 19 : résumé de certains aspects de la compréhension actuelle de la physiopathologie du vitiligo [109].



Figure 23 : organisation du puzzle des facteurs pathogénique du vitiligo.

D. Histoire naturelle

Le cours naturel du vitiligo est très imprévisible. Le VS a un début précoce et surtout se propage rapidement dans les zones touchées, mais l'activité cesse généralement après une courte durée (*voir chapitre : vitiligo segmentaire*). Le vitiligo non segmentaire s'étend progressivement sur tout le corps le long de la vie du patient, avec des intervalles de rémission possibles, et il est fréquemment de mauvais pronostic (*voir chapitre : vitiligo non segmentaire*). En outre, l'évolution de la maladie varie d'un patient à un autre. Certains patients peuvent développer plus de lésions pendant des mois ou des années et il peut y avoir seulement une légère augmentation de la taille des lésions initiales (*vitiligo lentement progressif*). Cependant, dans une petite proportion de ces patients, il existe quelques épisodes où l'activité se produit relativement plus rapide (*vitiligo lentement progressive avec des exacerbations périodiques rapides*). Dans un autre groupe de patients, la maladie peut se progresser à un rythme beaucoup plus rapide après une lente progression initiale (*vitiligo rapidement progressive*). Ces patients développent généralement plusieurs groupes de lésions et ont tendance à développer des lésions étendues dans une période de quelques mois seulement. Plus rarement, la propagation est extrêmement rapide dès le début, menant à une vaste dépigmentation dans quelques jours à quelques semaines (*vitiligo explosif*). Le cas du vitiligo lentement progressif n'est pas rare (*vitiligo lente mais progressif en continu*). Dans un petit groupe de patients, après la lente progression initiale, la maladie peut devenir statique (*vitiligo stable ou statique*), ou il peut y avoir même une repigmentation spontanée des lésions vitiligineuses (*vitiligo régressif*).

Cliniquement, un patient atteint du vitiligo peut être classé selon trois stades de l'évolution de la maladie, soit en progression, en stabilité ou en régression. La définition des deux scènes soit la progression ou la régression ne pose pas trop de problème, en se basant respectivement sur l'apparition de nouvelles lésions, la taille

et la décroissance des lésions. Néanmoins, la définition du vitiligo stable varie de clinicien à autre. La littérature ne révèle pas la présence d'un consensus sur l'évaluation clinique de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique. Moellman définit la maladie comme active «lorsque les lésions s'élargissent dans une durée de 6 semaines» [430]. Cui la définit comme «le développement de nouvelles lésions ou l'extension des anciennes dans une durée de trois mois» [431]. Uda [432] définit le vitiligo comme actif "lorsqu'il se propager sans régression au cours de 6 mois". Falabella, selon lui, un vitiligo stable est "une condition qui n'a pas progressée pendant au moins deux années" [433]. Un critère objectif, le score d'activité de la maladie vitiligineuse (*the vitiligo disease activity score VIDA*), a été suggéré par Njoo [434] pour suivre le cours des lésions, mais il a ses limites. Il s'agit d'une échelle de 6 point par laquelle l'activité de la maladie est évaluée selon l'apparition de nouvelles lésions ou l'élargissement des lésions préexistantes, et la durée de mesure allant de moins de 6 semaines à 1 an (*tableau 20*).

Durée d'apparition ou d'extension des lésions	Cotation (points)
▪ 6 semaines ou moins	▪ 4
▪ 6 semaines à 3 mois	▪ 3
▪ 3 – 6 mois	▪ 2
▪ 6 – 12 mois	▪ 1
▪ Vitiligo stable 1 année ou plus	▪ 0
▪ Vitiligo stable avec une repigmentation spontanée dans une durée d'un année ou plus	▪ -1

Tableau 20 : score d'activité de la maladie vitiligineuse (the vitiligo disease activity score VIDA).

- ✓ **Chapitre III : Présentation clinique et diagnostic**
 - A. Vitiligo généralisé**
 - a. Caractéristiques cliniques communes**

Bien qu'il n'y a pas une classification uniforme du vitiligo, la plupart des auteurs se sont mis d'accord pour séparer la forme segmentaire du vitiligo de la forme non segmentaire (généralisée) ainsi que les formes mixtes qui sont récemment introduites. En outre, certaines données suggèrent que ces différences phénotypiques résulteraient d'un fond génétique distinct [440]. Selon Picardo et Taieb, le vitiligo non segmentaire comprend le vitiligo acrofacial, le vitiligo vulgaire et le vitiligo universel.

Le vitiligo généralisé se caractérise par des lésions maculaires hypopigmentées (blanches laiteuses) bien circonscrites asymptomatiques, intéressant les deux côtés du corps [441]. Les macules sont rondes à ovales et parfois sont confluentes (*fig. 28 a*). La taille initiale de la lésion varie de quelques à plusieurs centimètres de diamètre. L'épiderme ne montre aucun signe d'atrophie, ni de télangiectasies ou tout autre signe. La présence de l'atrophie épidermique devrait suggérer un autre trouble. Un érythème transitoire, qui peut être cliniquement trompeur, est fréquemment observé après exposition aux UV (*fig. 28 b*). Les bordures lésionnelles peuvent être hyperpigmentées, surtout chez les patients ayant un phototype foncé et/ou après une exposition solaire. Les cheveux sont habituellement épargnés et restent pigmentés, mais dans certains cas la dépigmentation des cheveux peut se produire simultanément, aboutissant, généralement, à la formation des plaques de cheveux gris ou blanc, voire une dépigmentation totale des cheveux. Les poils dépigmentés, au niveau des macules vitiligineuses, sont considérés comme un marqueur de mauvais pronostic de repigmentation [442].



Figure 24 : vitiligo généralisé extensif avec des lésions plus ou moins symétriques chez un enfant (a), et un érythème au niveau des zones photo-exposées chez un adulte (b) [109].

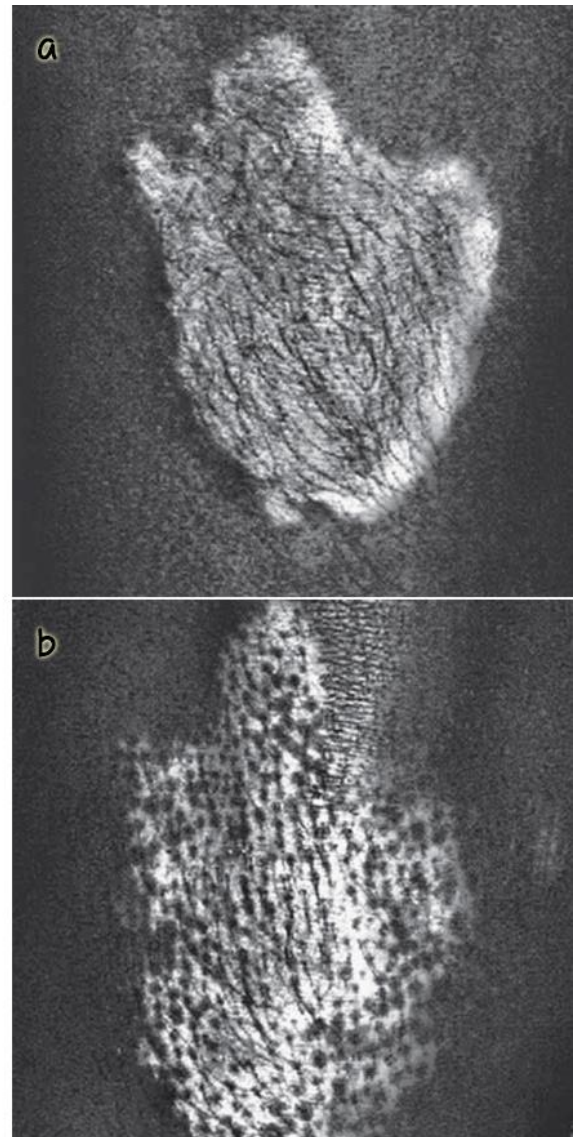


Figure 25 : aspect de lésions vitiligineuses sous lumière de Wood

(a) *persistance d'une teinte grise au centre de la lésion, ce qui suggère un réservoir mélanocytaire restant ; (b) même lésion après photothérapie, avec une repigmentation péri-folliculaire (îlots de repigmentation)* [109].

Les lésions vitiligineuses sont faciles à reconnaître, mais la dépigmentation est parfois difficile à détecter chez les patients ayant une peau très claire. L'examen à la lampe de Wood est très utile pour délimiter les zones atteintes chez les personnes ayant un phototype clair et aussi pour évaluer le réservoir restant des mélanocytes (*fig. 29 a*). Même chez certains cas ayant une

teinte foncée, les paumes et les plantes sont de couleur claire et doivent être examinées par la lampe de Wood. L'examen à la lumière de Wood peut également montrer les premiers signes de repigmentation au niveau de la bordure lésionnelle ou au niveau des zones périfolliculaires (*fig. 29 b*) [109].

b. Distribution

Le vitiligo généralisé peut commencer à n'importe quel site de l'organisme, mais les doigts, les mains et le visage semblent être les premiers sites affectés par cette forme clinique. Il a été rapporté que, lorsque les mains sont les premiers touchés, le vitiligo s'étend, le plus souvent, vers le visage ; ce qui explique la fréquence du vitiligo acrofacial. La même étude suggère que lorsque le tronc postérieur, les mains ou les pieds sont les sites initiaux, le vitiligo tend à avoir une progression plus répandue. Les surfaces d'extension sont fréquemment touchés, y compris les articulations interphalangiennes, les articulations métacarpiennes / métatarsiennes interphalangiennes, les coudes et les genoux. Autres surfaces sont intéressées également, notamment en regard des poignets, des malléoles et du tibia antérieur, l'ombilic, la région lombo-sacrée et les aisselles. Le rôle du phénomène de Koebner dans ce schéma de répartition a été abordé précédemment dans la section : *phénomène de Koebner*. La plupart du temps, la distribution des lésions est clairement symétrique. Les macules vitiligineuses peuvent également être périorificielles intéressant ainsi la peau autour des yeux (*fig. 30 b*), le nez, les oreilles, la bouche (*fig. 30 a*) et l'anus. L'atteinte péri-unguéale peut se produire seule ou en association avec l'atteinte de certaines surfaces muqueuses (les lèvres, la partie distale du pénis et les mamelons). Le vitiligo peut affecter, dans certains cas, presque exclusivement les organes génitaux [443].

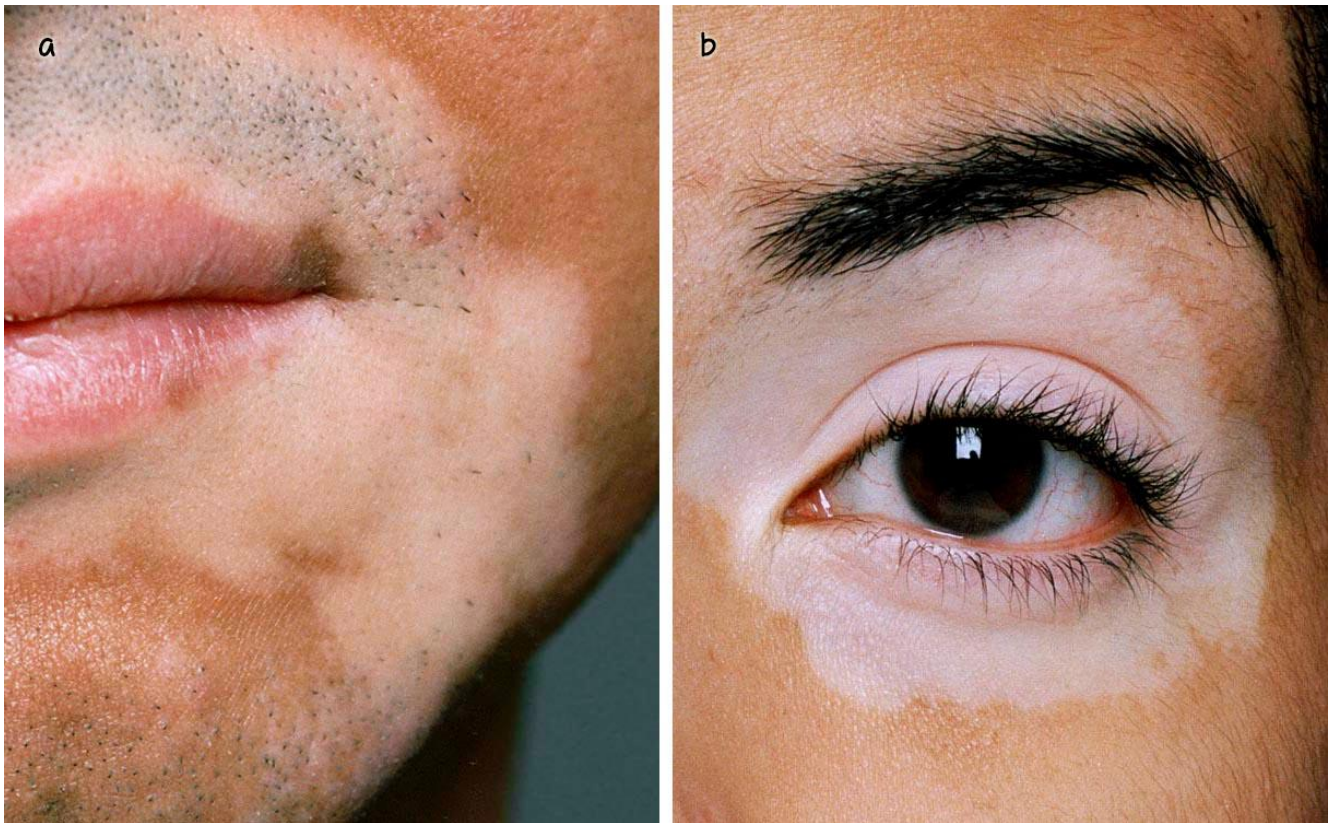


Figure 26 : lésions péri-orificielles du VG intéressant la région péribuccale et les pourtours oculaires.

c. Evolution

L'évolution du vitiligo généralisé est imprévisible ; son histoire naturelle est caractérisée par une survenue brutale, suivie d'une progression plus ou moins lente ; puis une période de stabilité qui peut durer un certain temps, voire des décennies. Ceci peut être suivi plus tard par une autre période d'évolution rapide. Les périodes de progression rapide durent souvent moins d'un an, après il y aura peu d'extension voire une régression. L'évolution vers le vitiligo universalis est rare.

Le cours naturel le plus commun du vitiligo généralisé est l'extension progressive des macules existantes et le développement périodique des nouvelles. Le vitiligo peut se repigmenter spontanément, mais ce phénomène est rare et le plus souvent localisé à certaines lésions. La plupart des repigmentations, "*spontanées*" rapportés, sont corrélées à l'exposition solaire [109].

d. Sous-types cliniques

Le vitiligo généralisé est subdivisé en plusieurs sous-types ; le vitiligo vulgaire est la forme la plus commune du vitiligo généralisé correspondant à plusieurs lésions achromiques réparties symétriquement sur le corps [449]. Ce sous-type représentait 41% des cas de l'ensemble des patients de la Chine [450]. Le vitiligo acrofacial se résume dans l'atteinte distale et l'atteinte des zones du visage péri-orificielles. Le vitiligo mixte est un terme utilisé lorsque les lésions du VS et du VNS sont chez un même patient [451] (*voir classifications*). Le vitiligo universalis est la forme la plus rare du vitiligo et la plus sévère (la fin extrême) du vitiligo non segmentaire.

e. Variantes cliniques

➤ Vitiligo inflammatoire

Les lésions peuvent parfois avoir une bordure érythémateuse soulevée (à noter que l'inflammation de nombreuses lésions en même temps est très rare) [448]. Un léger prurit pourrait être associé. Lorsque l'inflammation disparaît, la peau devient dépigmentée [444, 445, 446, 447]. Cette inflammation est parfois rapportée dans le cas du vitiligo professionnel. Dans ce cas les patients doivent être interrogés sur des éventuelles expositions chimiques.

➤ Vitiligo multichrome

Cette variante est surtout retrouvée chez les phototypes foncés (IV–VI). Au niveau lésionnel il y a une coexistence de zones hypopigmentées et d'autres de couleur normale comme le contraste de la peau du voisinage (*fig. 31*). Dans les zones hypopigmentées, une perte partielle de mélanocyte est observée. Le vitiligo trichrome est couramment utilisé pour décrire cette variante. Mais avec des degrés divers de la teinte de l'hypopigmentation, on peut parler du vitiligo trichrome,

quadrichromie ou pentachrome [452, 453]. Ainsi, pour éviter toute confusion, le terme "Multichrome vitiligo" doit être préféré.

➤ **Vitiligo mineur (*Vitiligo Minor*)**

Bien que rarement signalé, ce tableau clinique n'est pas assez rare chez les personnes ayant un phototype foncé. Il est caractérisé par une lésion homogène légèrement hypopigmentée (*fig. 32 a, b*).



Figure 27 : vitiligo multichrome au niveau de la jambe [109].



Figure 28 : (a) vitiligo mineur de la face ; (b) son évolution vers une dépigmentation complète 6 mois plus tard [109].

➤ Vitiligo bleu

Il correspond à une hyperpigmentation post-inflammatoire conduisant à une coloration bleue des lésions maculaires (cette variante a été rapportée dans le cas du vitiligo inflammatoire) [454].

B. Vitiligo segmentaire (VS)

a. Définition

Le VS est défini du point de vu descriptif comme le VNS, sauf pour sa distribution unilatérale «*vitiligo asymétrique*» qui peut correspondre totalement ou partiellement à un segment cutané défini ; comme un dermatome. Le terme focal (vitiligo focal) est préférable pour parler d'une lésion limitée correspondant à une petite macule (10–15 cm²) sans un modèle de distribution évident [109].

Autres modèles de distribution de VS peuvent être rencontrés ; comme ceux qui traversent plusieurs dermatomes, ou correspondent à des zones larges délimitées par les lignes de Blaschko.

Certaines caractéristiques sont présentes, comme le généralisé, à savoir un début rapide et une atteinte du système pigmentaire des follicules pileux. La dépigmentation suit un segment unique chez la plupart des patients, mais l'atteinte de deux ou de plusieurs segments avec une distribution homo ou controlatérale, peut être retrouvée chez une tranche limitée de patients [109].

En outre, il y a encore un débat sur la subdivision clinique du VS. Cette sous-classification porte essentiellement sur la localisation et l'importance des dermatomes atteints et / ou les anomalies associées (*voir section : classifications*).

b. Caractéristiques cliniques

La lésion typique n'est pas très différente de celle observée dans le cas du VNS. Il s'agit généralement d'une macule totalement amélanotique bien limitée entourée par une peau normalement colorée. La coloration maculaire est habituellement un blanc pur ou ressemble à celle de la craie blanche. Cependant, comme le VNS, une variation d'hypopigmentation multichrome peut être observée [467]. Dans certains cas, tels que le cas d'un phototype clair, les lésions ne sont pas facilement décelables sous une lumière normale, d'où la nécessité d'un examen sous lumière de Wood. Certains auteurs ont constaté l'existence d'une ressemblance entre les territoires de distribution du VS et ceux du zona. Les lésions dépigmentées sont confinées dans un dermatome plus ou moins défini d'une manière totale ou partielle [457]. Dans des cas particuliers, on constate un chevauchement sur plusieurs dermatomes et parfois un franchissement de la ligne médiane (*fig. 33*).



Figure 29 : aspect typique du VS du visage avec une poliose traversant soit ; légèrement la ligne médiane (a), ou d'une façon plus marquée (b) [109].

Dans la majorité des cas, la dépigmentation s'étend au sein d'un segment le long d'une courte période, puis la progression s'arrête. Ainsi ce segment cutané devient partiellement ou totalement dépigmenté. Il est rare, qu'un patient présentant un VS évolue vers la forme généralisée. Un tel phénomène est, probablement lié à une association rare du VS et du VNS, appelé « vitiligo mixte » [459].

La tête est une cible potentielle du VS à l'ordre de plus de 50% des cas. Par ordre décroissant de fréquence, le tronc, les membres (*fig. 34*), les extrémités et le cou sont les cibles de deuxième intention [455, 456, 458, 460, 461, 464]. Chez le sexe féminin, le cou est plus fréquemment touché que les extrémités. Lerner [465] a rapporté que le VS se présente essentiellement sous forme d'une lésion unique chez 75% des patients, ce constat est confirmé par une autre étude menée par Hann et Lee [460], qui ont rapporté un pourcentage de 87% des patients ayant uniquement une seule lésion.



Figure 30 : VS du membre supérieur gauche [109].

Il n'existe pas de sélectivité de distribution entre les deux côtés droit et gauche du corps. Certains patients présentent des lésions au niveau des deux dermatomes unilatéraux différents ; le plus souvent dans le territoire du nerf trijumeau [460, 462].

La dépigmentation pileuse est couramment rapportée au cours du VS, au niveau des lésions dépigmentées, notamment les cheveux, les sourcils et les cils (VS situé sur le territoire de la branche ophtalmique du nerf trijumeau). Les autres sites ne sont pas exclus y compris le pubis et les aisselles [460, 461].

Des antécédents familiaux du vitiligo ont été rapportés chez environ 12% des cas du VS [456, 460, 461]. El Mofty [458] et Koga [463] ont suggéré que le VS n'est pas significativement associé à d'autres maladies auto-immunes. Ce constat est encore débattu. Park [466] a montré que 9,5% des cas du VS sont associés à d'autres maladies. De même, Hann et Lee [460] ont rapporté que 6,7% des patients, atteints du VS, présentent une autre maladie associée, soit allergique ou auto-immune. Les maladies courantes associées au VS sont la dermatite atopique et le halo nævus (associées aussi au VNS).

C. Vitiligo universalis

a. Définition et épidémiologie

C'est d'une dépigmentation acquise complète ou quasi-complète de la peau (et parfois des cheveux). C'est la forme la plus étendue du vitiligo. Il peut commencer sous forme du VNS et progresser pour aboutir à une dépigmentation étendue et large de la peau et des cheveux. La forme typique du VS n'évolue pas vers le VU. Dans le cas du VNS, les facteurs déclenchants, qui catalysent la cascade de dépigmentation pour donner naissance au VU, sont mal connues [109].

Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant le VU [468]. Ce dernier est certainement la manifestation clinique la plus rare du vitiligo et semble se

produire dans le monde entier. Le VU est reconnu plus facilement chez les personnes ayant un phototype foncé. Bien que le vitiligo puisse survenir à tout âge, le VU est très rare à l'âge de l'enfance.

Dans une étude menée par Song [469], il a été rapporté qu'il y avait juste un seul cas du VU entre 1315 patients atteints du vitiligo. Dans une étude rétrospective réalisée au centre national de la peau (*the National Skin Centre*), à Singapour [470], 1,4% des cas avaient un VU. Le ratio homme-femme du VU semble être identique. Il reste à dire qu'il faut plus de données pour confirmer ces observations.

b. Caractéristiques cliniques

Pour parler du VU, il faut que la quasi-totalité de la peau devienne complètement dépigmentée. Cependant, au niveau des zones photo-exposées, la pigmentation peut persister et parfois reste discrète (*fig. 35, 36, 37*). Les aréoles et les organes génitaux peuvent dépigmenter tôt ou tard le long de l'évolution de la maladie. Certains patients peuvent présenter des zones de dépigmentation partielle qui apparaissent cliniquement comme un vitiligo trichrome. Cependant, ces zones résistantes peuvent perdre leur couleur et deviennent uniformément dépigmentées au cours de la progression de la maladie. Les cheveux et les poils peuvent être affectés ou épargnés. Certains patients conservent des cheveux foncés au stade précoce de la maladie. La dépigmentation des poils pubiens et axillaires est variable selon les cas. Les poils corporels sont souvent touchés et surtout ceux qui nichent au niveau des zones dépigmentées. Le pigment de l'iris est généralement respecté, mais des exceptions peuvent être observées. Chez certains patients ayant le VU présentent des uvéites associées qui peuvent évoluer vers la cécité. Les muqueuses, en particulier les lèvres et les gencives peuvent être partiellement ou totalement dépigmentées [471]. Des troubles auditifs mineurs à type d'hypoacousie légère sont également rapportés [472]. Ces symptômes oculaires et auditifs, chez ces patients

atteints de ce vitiligo étendu, sont susceptibles d'être due à la perte mélanocytaire au niveau de ces organes (exemple du syndrome de Vogt-Koyanagi Harada).



Figure 31 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées [109].



Figure 32 : VU avec un érythème solaire avec sur les épaules après exposition aiguë au soleil [109].



Figure 33 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées dispersées en aile de papillon (modèle lupique) [109].

c. Facteurs déclenchants et progression

Il n'y a pas de facteur environnemental certain et bien établi responsable de la progression du VNS vers le VU. De même, il n'existe pas de données génétiques suffisantes disponibles qui pourraient déterminer le risque du VU chez un nouveau cas du VNS [109].

Parfois l'évolution vers le VU peut se produire rapidement après une période de stabilité apparente. La dépigmentation peut se propager à partir des bords des lésions existantes ou à partir de nouvelles macules. Dans certains cas, avant la dépigmentation complète, les frontières entourant la peau pigmentée peuvent montrer des signes inflammatoires, tels que l'érythème. L'évolution post-inflammatoire se caractérise par l'installation d'une dépigmentation complète. Chez un autre cas, un vitiligo généralisé stable a progressé rapidement vers le VU après un épisode de diarrhée et de vomissements, suite à une intoxication alimentaire. De même, la grossesse, les traumatismes physiques, le mélanome malin et le stress émotionnel ont été incriminés comme des «déclencheurs» de la progression et l'extension du vitiligo. Mais il n'est pas clair si ces associations sont des véritables associations ou bien des simples coïncidences [471].

d. Diagnostic

Habituellement, le diagnostic du VU est simple et repose essentiellement sur l'histoire et les caractéristiques cliniques. La biopsie cutanée n'est pas nécessaire sauf d'un but de recherche. Dans certaines situations, il existe des formes d'albinisme oculo-cutané qui peuvent être confondues avec le vitiligo, surtout si l'apparition de la maladie et de l'histoire ne sont pas claires, et également s'il y a d'autres signes cliniques associés y compris le nystagmus et la photophobie qui

rentrent dans le cadre de l'albinisme oculo-cutané. Une biopsie cutanée est utile dans ce cas montrant la présence de mélanocytes non fonctionnels [109].

Des investigations approfondies dans le cadre du VNS ne sont pas nécessaires. Or, dans le cas du VU, certains examens sont indispensables (*tableau 21*). Beaucoup de patients ayant un VU ont des anticorps sériques anti-mélanocytaires [473], antithyroïdiens, anti-cellules pariétales et antinucléaires positifs. A noter que les anticorps anti mélanocytes sont introuvables dans tous les cas du vitiligo, et ils peuvent être trouvés dans d'autres situations (exemple de la candidose cutanéomuqueuse). Par conséquent, ce test ne fait pas partie des examens de routine [109].

Domaines d'investigations	Bilans demandés
<u>Hématologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NFS
<u>Endocrinologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glycémie à jeun ▪ Thyroxine libre ▪ THS ▪ PTH
<u>Immunologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac antithyroïdiens ▪ Ac antinucléaires
<u>Autres</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen ophtalmologique ▪ Tests audiométriques

Tableau 21: investigations recommandées en cas du VU [109].

D. Vitiligo muqueux

a. Définition

Le vitiligo impliquant la muqueuse buccale et / ou génitale est désigné comme un vitiligo muqueux (VM). Il peut se produire dans le cas du vitiligo généralisé comme il peut se produire isolément. Le statut du VM pur n'est pas très clair dans la littérature, et de nombreux auteurs ne considèrent pas cette forme comme une entité à part du vitiligo. Même, selon la dernière classification établie par *the Vitiligo European Task Force (VETF)*, il n'y a pas un type nommé VM, car il n'y a aucune preuve tangible qu'il s'agit d'un trouble distinct [474].

Une autre question, importante qui reste sans réponse, est de savoir si oui ou non tous les types du vitiligo, y compris le VM, partent d'un fond génétique commun ?

b. Muqueuse buccale

Chez les personnes ayant un phototype clair, la muqueuse buccale est légèrement pigmentée malgré la présence de mélanocytes au niveau de l'épithélium buccal. Le nombre de mélanocytes dans les muqueuses est égal à celui de la peau. Cependant, au niveau muqueux, leur activité est réduite. C'est pour cette raison, le vitiligo buccal a été longtemps considéré comme assez rare. Selon Coulan et Esquier [476], le VM est une situation très rare. Casals [481] a mentionné que le VM est plus fréquent chez la population africaine noire. Costa [475] a rapporté la présence de nombreux cas du VM dans la communauté brésilienne. L'examen à l'éclairage diascopique et à la lumière de Wood peuvent aider la détection des macules vitiligineuses cliniquement subtiles.

L'atteinte labiale est caractéristique et commune chez les patients vitiligineux ayant un phototype foncé, et son incidence varie entre 20 et 50% [474, 478, 485]

(fig. 38). Selon une étude récente, la muqueuse est le site initial d'apparition du vitiligo chez 7,84% des cas [479]. Dans une autre étude, chez des patients ayant un vitiligo tardif, 2,2% des cas avaient une atteinte muqueuse pure [482] et l'atteinte muqueuse associée aux autres variantes cliniques (vulgaire ou acrofaciale) a été observée chez 17% des cas. L'incidence exacte du vitiligo de la muqueuse buccale ou gingivale n'est pas connue et les études dans ce sens sont pauvres [483].



Figure 34 : vitiligo au niveau des lèvres.

Généralement, le VM intéresse le vermillon et épargne la muqueuse labiale humide [478]. Une distribution inverse peut se produire mais, exceptionnellement [477]. Chez certains patients, l'herpès labial et le PK peuvent induire une réponse vitiligineuse isomorphe au niveau de la lèvre [480]. Cette situation doit être différenciée des dépigmentations induites par les épisodes récurrents de l'herpès labial. Ces dépigmentations correspondent aux zones vésiculaires. En l'absence de lésions vitiligineuses dans d'autres sites, il est difficile de trancher si il s'agit d'un VM ou bien d'une réponse isomorphe. Il n'y a pas beaucoup d'études contrôlées dans la littérature qui relient l'atteinte muqueuse avec la progression de la maladie. Cependant, une étude rapporte qu'il y ait une progression significative du vitiligo chez les patients présentant une atteinte muqueuse ; ainsi la manifestation muqueuse pourrait être un facteur de mauvais pronostic [484].

c. Muqueuse génitale

La muqueuse génitale n'échappe pas également de la colonisation vitiligineuse. Le gland, le vagin et la muqueuse anale sont des cibles potentielles du vitiligo. Chez la plupart des sujets atteints, généralement les lésions muqueuses sont associées à d'autres lésions cutanées dans d'autres parties du corps. L'atteinte muqueuse isolée est possible en l'absence de lésions cutanées à distance [109]. Dans une étude de 5000 nouveaux cas atteints du vitiligo de sexe masculin, 22 patients avaient un vitiligo au niveau de la muqueuse génitale [486, 487].

L'atteinte de la muqueuse vulvaire ou vaginale est moins rapportée dans la littérature [109]. Le lichen scléro-atrophique (LSA) génital, à son stade précoce, peut être confondu avec le vitiligo. Les lésions extra-génitales du LSA situés sur le cou, les épaules, le tronc et les extrémités peuvent être présentes et peuvent aussi orienter le diagnostic ; dans ce cas un examen anatomopathologique est utile pour

trancher entre le LSA et le VM, et parfois pour signaler une atteinte génitale simultanée du LSA et du VM [488].

Une analyse rétrospective, menée par Picardo et Taieb, des données de 3300 patients vitiligineux au cours de 10 ans, a abouti aux résultats suivants : les antécédents familiaux de vitiligo étaient positifs chez 6,4% des patients. Les sites muqueux touchés par ordre de fréquence décroissant sont ; les deux lèvres à l'ordre de 30,5%, la lèvre inférieure à 25,4%, le gland à 13,5%, le prépuce et les commissures labiales à 11,8% chacun et les petites lèvres à 1,6%. Trois patients ont une atteinte simultanée au niveau de plusieurs sites [109].

E. Poils et vitiligo

La dépigmentation vitiligineuse affecte principalement la structure épidermique, or les cheveux et les poils sont épargnés au stade précoce de la maladie (c'est l'aspect commun du vitiligo) (*fig. 39*). Après une évolution prolongée, la dépigmentation pileuse, au niveau des zones touchées, peut se produire donnant ainsi un aspect de poliose ou de leucotrichie (*fig. 40*) [489].

La leucotrichie se produit rapidement lorsqu'il s'agit du VS, alors que dans le cas du NSV s'effectue généralement à un rythme plus lent. En outre, la dépigmentation pileuse peut se développer arbitrairement au niveau lésionnel ou dans le cadre de certaines situations particulières notamment dans les syndromes de Vogt Koyanagi et d'Alezzandrini. La poliose du scalp est la manifestation la plus fréquente de la dépigmentation pileuse. Dans une étude, 355 (27%) sur 1350 patients atteints de vitiligo avaient une leucotrichie ; le cuir chevelu était la zone la plus touchée chez 63,7% des patients (*fig. 41*), suivi par les sourcils chez 13,8% des cas, les poils pubiens à l'ordre de 8,4%, et les poils axillaires chez 2% des personnes touchées [490].



Figure 35 : poils pigmentés au sein des lésions dépigmentées du VNS [109].

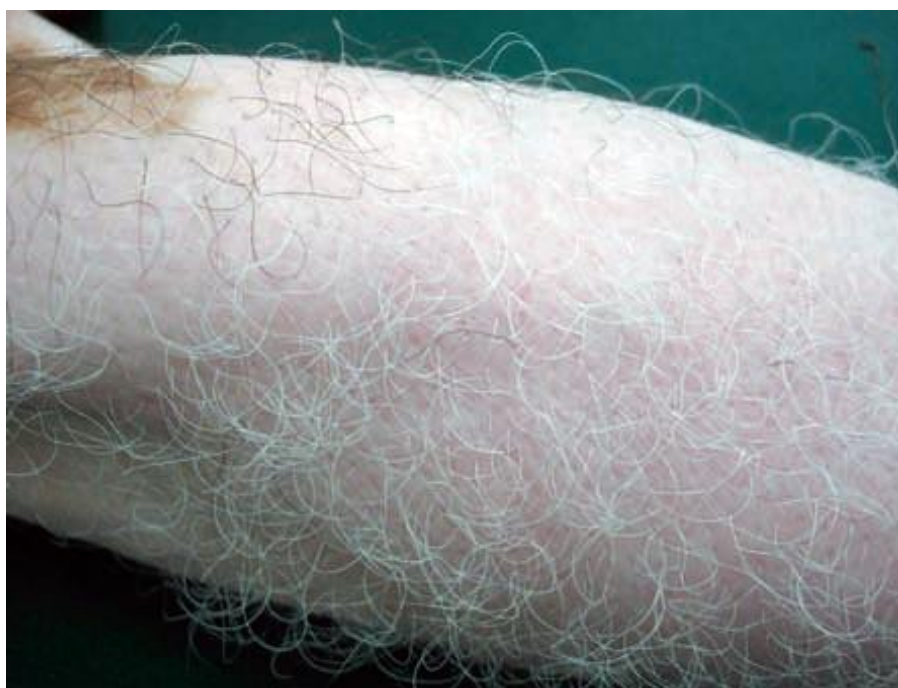


Figure 36 : poils dépigmentés au sein d'une macule du NSV [109].

L'incidence de leucotrichie corporelle peut être aussi élevée de 60% [491] ou aussi basse de 10% [110]. Dans le cas du VS, la tête et le cou sont souvent les sites les plus impliqués. La poliose a été trouvée à l'ordre de 48,6% chez un groupe de

101 patients [492] ; les sites cibles, les plus fréquents, sont les sourcils, les cils et en plus quelques zones du cuir chevelu. Une dépigmentation étendue des cheveux se produit fréquemment chez des patients ayant un vitiligo du scalp, alors que chez les individus ayant des lésions cutanées étendues voire un VU peuvent garder une coloration normale des cheveux. Concernant les résultats histologiques, les cheveux dépigmentés, suite à un processus vitiligineux, ne montrent pas de traces de mélanocytes, or dans le cas du grisonnement ou du blanchissement des cheveux suite au processus de vieillissement, des mélanocytes anormaux peuvent être observés au niveau du follicule pileux [493].



Figure 37 : poliose au sein d'une lésion vitiligineuse du scalp [109].

Normalement les cheveux pigmentés sont la principale source de repigmentation, car ils constituent un réservoir important de mélanocytes. Lorsque la leucotrichie s'installe, les possibilités de repigmentation sont minimales voire nulles

parce que la perte mélanocytaire des cheveux est généralement permanente et la repigmentation ne se produit pas avec un traitement médical (*fig. 42 et 43*) [109].



Figure 38 : poliose pubienne. (Dépigmentation des cheveux est un signe de mauvais pronostic raison de l'épuisement permanent du réservoir mélanocytaires) [109].



Figure 39 : îles de repigmentation, au centre d'une lésion dépigmentée axillaire, sont fournies par les poils pigmentés (ce qui indique le rôle important d'un réservoir mélanocytaire intact au niveau du follicule pileux) [109].

F. Localisations extra-cutanées du vitiligo

Les mélanocytes sont répandus au niveau cutané, que ce soit dans l'épiderme interfolliculaire ou dans le follicule pileux. Toutefois, une population importante de mélanocytes occupe le territoire oculaire, auriculaire et leptoméningé [494]. La fonction des mélanocytes, au niveau de l'œil et de l'oreille, est double. Les mélanocytes et / ou la mélanine qu'ils synthétisent, assurent la pigmentation et la coloration de ces organes, et ils sont à la fois cruciaux lors de l'embryogenèse pour assurer le développement neuronal de ces organes sensoriels et de leurs centres cibles localisés au niveau du cerveau. D'autant plus, ces populations mélanocytaires facilitent les fonctions de ces organes après la naissance. Bien que la perte de mélanocytes dans le vitiligo est principalement cutanée, des altérations au niveau des sites extra-cutanés (oculaire ou auriculaire) ont été rapportés et / ou elles peuvent implicitement endommager certaines fonctions de ces organes sensoriels [495].

a. Atteinte oculaire

La population de mélanocytes de l'œil réside principalement au niveau du tractus uvéal (*fig. 44*) qui se compose de la choroïde, des corps ciliaires et de l'iris, et il est aussi le site de départ de la plupart des mélanomes oculaires [494]. Ces mélanocytes sont d'origine de la crête neurale et migrent dans le tractus uvéal au cours de leur développement embryonnaire. Il y a aussi une autre population

supplémentaire de mélanocytes au niveau de l'œil, nommée épithélium pigmentaire rétinien (EPR) (fig. 45).

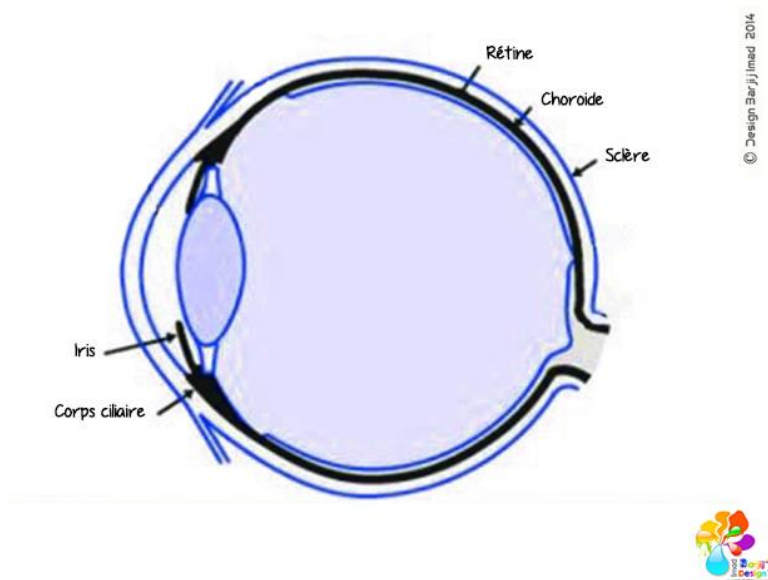


Figure 40 : coupe sagittale de l'œil montrant en noir l'uvée, là où réside mélanocytes oculaires.

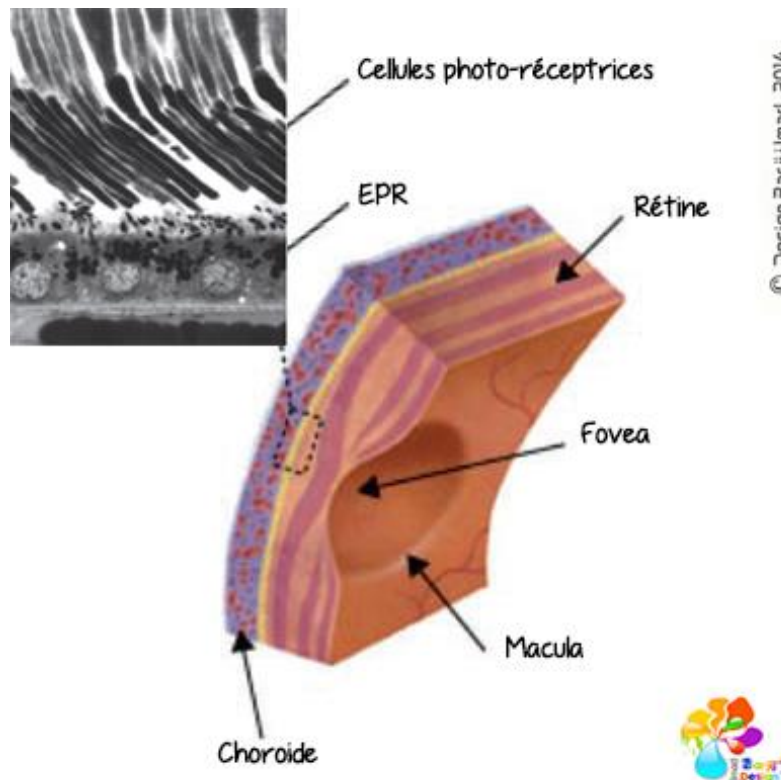


Figure 41 : coupe anatomique montrant la localisation de l'ERP.

La perte du pigment oculaire peut se produire au niveau des deux yeux chez un patient atteint du vitiligo. Plusieurs études, utilisant des évaluations ophtalmoscopiques chez 18 à 50% des patients vitiligineux, ont démontré des lésions hypopigmentées au niveau de l'iris, de la chambre antérieure, de l'EPR et de la choroïde [496, 497, 498, 499, 500]. La perte mélanocytaire de la peau des paupières et la poliose des sourcils et des cils sont souvent associées à la dépigmentation oculaire [497, 500]. Cependant, une étude récente a démontré que les changements pigmentaires n'ont pas été observés dans un petit groupe ($n = 17$) des personnes atteints de vitiligo [501].

L'inflammation de l'uvée (uvéite) peut être rencontrée chez les patients atteints de vitiligo [502]. Une uvéite minime a été rapportée chez 5% des patients atteints du vitiligo, et une uvéite idiopathique a été observée également chez 5% des patients atteints de vitiligo ou de poliose [505]. Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est un trouble multi-système caractérisé par une uvéite sévère et des anomalies du système nerveux central sans antécédents de traumatisme oculaire [504]. Les dépigmentations vitiligineuses sont rencontrées chez plus de 63% des patients ayant le VKH, et essentiellement pendant la phase de convalescence du syndrome [503, 507].

Il convient de noter que le poulet Smyth, le modèle animal aviaire du vitiligo [506] (*voir section ; Modèle animal*), est susceptible de développer un vitiligo précoce, rapide et complet. Parallèlement et un stade avancé, une forte incidence de cécité a été observée [506]. La cécité est le résultat d'une suppression immunologique de mélanocytes au niveau du tractus uvéal et d'une destruction de

l'EPR. Par conséquent, les cellules photo-réceptrices de la rétine se transforment, se dégradent et la vision s'altère [508].

b. Atteinte méningée

Les mélanocytes dans le cerveau sont limités aux leptoméniges qui constituent la couche recouvrante de la surface ventrolatérale du bulbe rachidien [509, 510]. La fonction de ces mélanocytes, au niveau de ce site, est inconnue. En outre, il n'y a pas de confirmation scientifique si cette population de mélanocytes est perdue dans le cas du vitiligo. Il a été spéculé que la méningite aseptique associée aux lésions dépigmentaires, surtout dans le syndrome de VKH, peut être le résultat de la perte ou de la destruction de cette population mélanocytaires [509, 511].

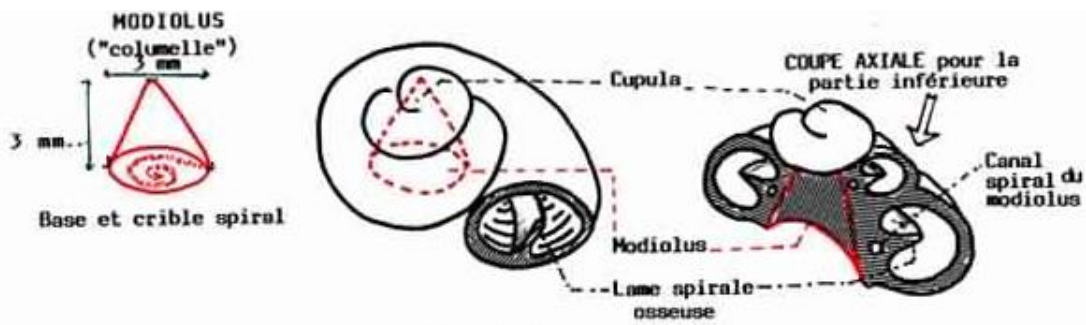
Il y a eu, de cas anecdotiques (une minorité) des patients atteints de vitiligo actif qui développent des céphalées sévères simultanées à la dépigmentation. Il est possible que la destruction des mélanocytes leptoménigés, probablement par une réaction immunologique accélérée, puisse induire un tel symptôme. Toutefois, la confirmation de cette possibilité reste à justifier [109].

c. Atteinte auriculaire

La population de mélanocytes dans l'oreille réside dans la strie vasculaire (*stria vascularis*), le modiolus de la cochlée, les canaux semi-circulaires et l'organe vestibulaire [512] (*fig. 46*). Il y a plusieurs fonctions attribuées aux mélanocytes de l'oreille qui comprennent *i.* le développement embryonnaire de l'oreille et de l'audition, *ii.* le maintien du potentiel endocochléaire et *iii.* la prévention des agressions toxiques et barotraumatiques. En l'absence de ces mélanocytes, la surdité neurosensorielle peut se produire comme en témoigne divers syndromes tels

que les syndromes de Waardenburg 1-4 [513] et des modèles animaux de l'albinisme [514].

La perte des mélanocytes de l'oreille chez les patients atteints du vitiligo peut être possible, mais cette perte n'a pas été confirmée histologiquement. Il a également été signalé que les anomalies de l'audition et des réponses auditives du tronc cérébral ont été rapportées chez 13 à 16% des patients atteints du vitiligo [515, 516, 517, 518]. Plus précisément, les seuils des sons de haute fréquence peuvent être, de façon significative, altérés chez les patients atteints de vitiligo par rapport à la population normale, et en particulier chez le sexe masculin [519]. Récemment, un faible degré d'hypoacousie neurosensorielle a été trouvé chez 14% des patients ayant un vitiligo actif [520]. Dans la pratique clinique, l'hypoacousie est une plainte rarement rapportée par les patients vitiligneux.



© Design Barjji Imad 2014

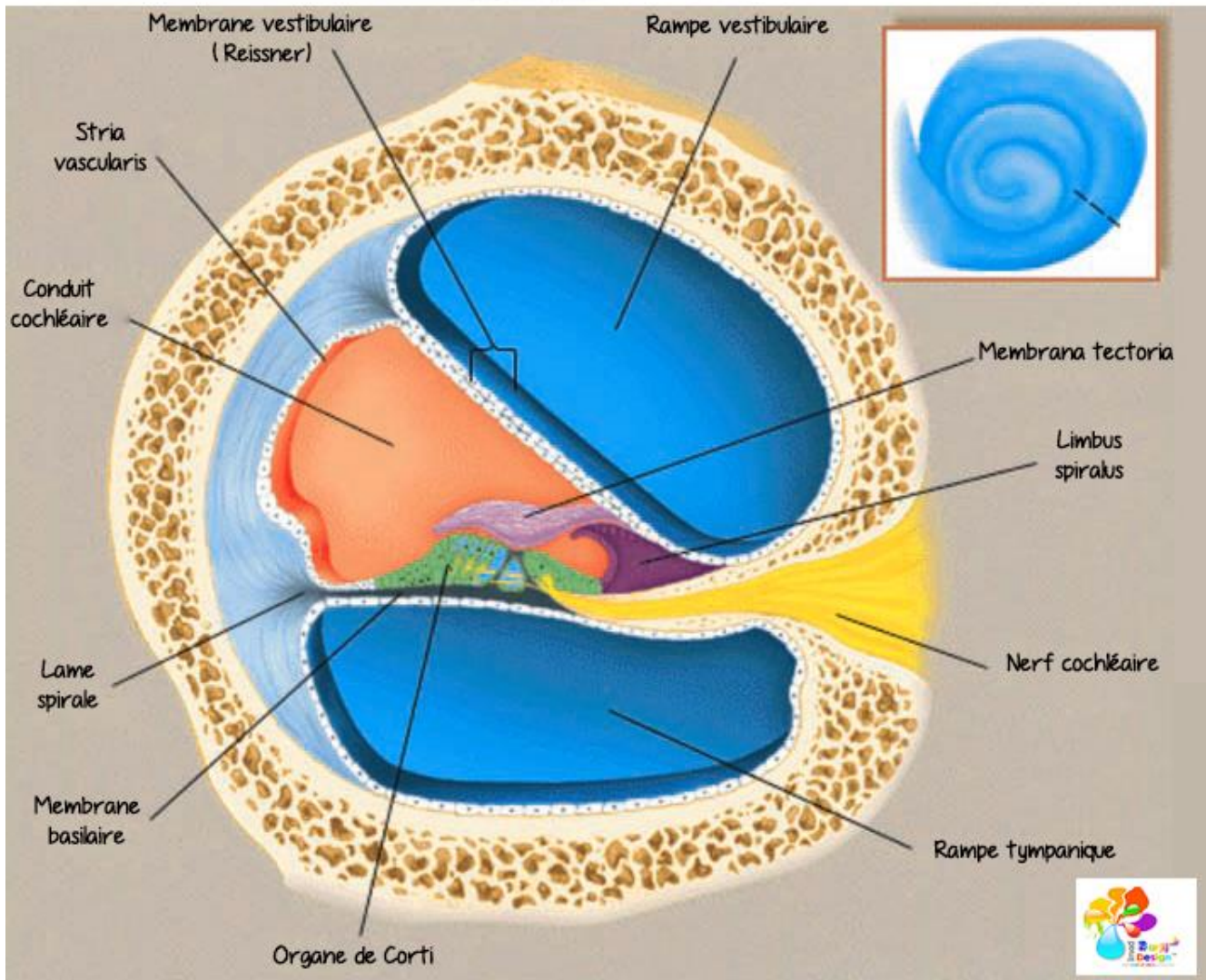


Figure 42 : coupe de la cochlée montrant les sites mélanocytaires localisés au niveau de la stria vasculaire (stria vascularis) et le modiolus de la cochlée.

G. Vitiligo de l'enfant

Du point de vue diagnostique, le vitiligo infantile est facile à déceler dans la plupart des cas, mais il existe des pièges diagnostiques liés à cette tranche d'âge. Du point de vue thérapeutique, un diagnostic précoce permettrait d'avoir un bon résultat thérapeutique, même si il n'y a pas de données scientifiques disponibles provenant des études bien contrôlées pour confirmer ce constat. Il semble que certaines caractéristiques cliniques du vitiligo chez l'enfant diffèrent de celles observées chez l'adulte [521, 522, 523, 524]. Celles-ci seront bien détaillées dans cette section.

a. Epidémiologie

La prévalence exacte du vitiligo à l'âge pédiatrique est inconnue, mais de nombreuses études affirment que la plupart des cas de vitiligo sont acquis tôt. Howitz au Danemark a révélé qu'environ 25% des patients présentaient un vitiligo avant l'âge de 10 ans [527]. L'âge moyen d'apparition variait selon les différentes études entre 4 et 8 ans [521, 523, 526, 528]. Le vitiligo peut également se produire chez les nourrissons dès l'âge de trois mois. Il existe aussi des données dans la littérature qui rapportent des cas du vitiligo congénital, même si il n'est pas clair si ces rapports concernent le piebaldisme ou un vrai «vitiligo congénital» [532]. Dans la plupart des séries de cas signalés en pédiatrie, la prédominance du sexe féminin fait la une [522, 523, 526, 529, 530]. La prévalence la plus élevée a été notée en Inde, mais ce constat est difficile à expliquer, éventuellement un biais est possible en raison de l'attention sociale considérable donnée à cette maladie [525].

b. Contexte familial

Les enfants atteints du vitiligo peuvent avoir des antécédents familiaux positifs de maladies auto-immunes. L'incidence familiale, trouvée dans les différentes études, varie entre 3,3 et 27,3% [521, 528, 530, 533]. Halder a montré que les antécédents familiaux ont été fréquemment rapportés chez les enfants atteints du vitiligo, par rapport aux adultes vitiligineux [522]. Pajvani [534] a montré que les enfants ayant des antécédents familiaux du vitiligo sont susceptibles de développer la maladie à un âge jeune par rapports aux enfants ayant une histoire familiale négative. Par ailleurs, une autre étude a rapporté qu'un pourcentage élevé, d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes, a été observé chez les enfants atteints du VS par rapport aux ceux ayant un VNS [529].

c. Caractéristiques cliniques

Le VS est caractérisé par des lésions unilatérales qui, généralement, ne traversent pas la ligne médiane, et souvent confinées dans un dermatome. L'emplacement le plus commun est la face (*fig. 47*), suivi par le tronc, le cou et les membres [529]. Concernant le VNS, le visage constitue aussi l'endroit le plus commun (*fig. 48*) [521, 526, 530, 534], surtout autour des yeux et au niveau du cou, suivi par les membres inférieurs, le tronc et les membres supérieurs. Une sensation de brûlure palpébrale peut être un mode d'apparition du VNS chez les enfants de teint clair. Dans le cas du VNS, le postérieur est relativement épargné et les lésions sont confinées au sacrum ou en regard des épines vertébrales. Le dos est généralement l'un des endroits touchés en dernier par le vitiligo, contrairement à l'abdomen qui est un site commun d'apparition précoce des lésions. L'atteinte du périnée, et en particulier de la peau péri-anale et des fesses, est un emplacement de choix du VNS chez les jeunes enfants, ce qui suggère le rôle du phénomène de Koebner déclenché par les couches et les soins d'hygiène (*fig. 49*).



Figure 43 : VS de la face chez un enfant [109].



Figure 44 : VNS chez un enfant.



Figure 45 : VNS localisé au niveau périnéal [109].

Le scalp peut également être intéressé par le VNS et le VS, conduisant parfois à la formation d'une ou plusieurs mèches de cheveux blancs (à différencier de piebaldisme). La prévalence de l'atteinte du cuir chevelu est comprise entre 12,3 et 19,3% [524, 526, 529]. Quelques cas de halo nævus ont été rapportés, mais ils sont plus difficiles à détecter à cet endroit. Le pourcentage d'implication du VS et du VNS, au niveau du cuir chevelu, semble être identique [529]. En dehors des lésions interfolliculaires, l'apparition des cheveux gris prématurés et diffus est parfois observée ; Jaisankar a noté cette constatation chez 4,4% des enfants [530]. Il y a quelques cas infantiles qui développent des dépigmentations pileuses complètes notamment au niveau des cheveux, des sourcils et des cils [109].

Le vitiligo muqueux est rare à l'âge de l'enfance. Les lèvres, la muqueuse buccale et la gencive peuvent être impliquées, mais moins fréquemment que chez les adultes. Dans la littérature, l'implication de la muqueuse varie entre 0 à 13,3% [522, 526, 530].

L'étendue des lésions varie considérablement entre les patients. Handa et Dogra ont constaté que 96,4% des enfants ont moins de 20% de la surface du corps

impliquée, et 89,7% avaient moins de 5% de la surface corporelle atteinte [526].

Néanmoins, en général, une grande surface corporelle est impliquée lorsqu'il s'agit du VNS, par rapport au VS [529].

Le vitiligo affecte généralement les enfants ayant des antécédents de dermatite atopique, mais aucune étude n'a démontré clairement cela comme étant une association statistiquement significative [526]. Dans cette situation, il est nécessaire de distinguer entre les zones dépigmentées par un processus vitiligineux et les lésions hypopigmentées post-inflammatoires secondaires à l'eczéma (*fig. 50*).



Figure 46 : lésions hypopigmentées post-inflammatoires secondaires à l'eczéma [109].

En ce qui concerne l'atteinte périnéale par le VNS, le lichen scléreux est un diagnostic différentiel possible lorsque les lésions sont situées à la vulve (*fig. 51 a, b*).



Figure 47 : hypopigmentations vulvaire ; (a) VNS et (b) lichen scléreux [109].

d. Impact psychologique du vitiligo infantile

Il y a un manque d'études spécifiques sur les effets psychologiques du vitiligo chez les enfants, mais les expériences négatives du vitiligo pendant l'enfance peuvent influencer la vie adulte [531]. Bien que le vitiligo n'est pas une maladie mortelle, mais, il peut être une maladie qui change la vie. Les enfants sont probablement affectés différemment, en fonction de la localisation, de l'étendue et de l'évolution de la maladie, également en fonction de leur âge, de leurs capacités individuelles et de leur environnement social.

H. Phénomène de Sutton et vitiligo (halo nævus)

Un halo nævus (HN) est un nævus mélanocytaires entouré par un cercle blanc dépigmenté. Une description précise et complète du HN a été dépeint par Matthias Grünewald dans sa peinture *'La Tentation de Saint Antoine'*, qui fait partie du retable d'Issenheim (1512–1516) exposé à Colmar, Alsace, en France [535]. Sutton a donné la première description clinique incomplète à cette lésion en 1916, dans le chapitre : «leucodermie acquise centrifuge», laissant la nature de la lésion centrale obscure, ainsi le terme du nævus de Sutton ou phénomène de Sutton ou HN s'est divulgué entre les dermatologues [536]. 50 ans plus tard, la notion de HN a été reprise et étudiée par Frank [537].

a. Aspect clinique

L'aspect clinique de le HN est facilement reconnaissable. La lésion est habituellement un nævus mélanocytaire acquis de type composé ou dermique pure, entouré par un halo dépigmenté (*fig. 52*). Le diamètre du cercle dépigmenté varie de moins d'un millimètre à quelques centimètres [538]. La taille du nævus lui-même est très variable et va de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Au centre du cercle blanc, la coloration du nævus, varie selon le stade du processus dépigmentant ; il peut s'agir d'une pigmentation normale pour terminer par une lésion pigmentée (*fig. 53*). En cas de lésions multiples, les différentes étapes précédentes peuvent être observées chez la même personne à la fois pour le halo et le nævus.



Figure 48 : halo nævus typique [109].



Figure 49 : plusieurs halo nævi tronculaires à différents stades d'évolution ; certains nævi sont bien pigmentée (flèches noires) et d'autres sont partiellement ou totalement dépigmentés (flèches blanches) [109].

b. Épidémiologie et troubles associés

L'HN est une lésion commune ayant une fréquence environ de 1% chez la population générale [539, 540]. L'âge de début est habituellement à l'enfance ou à l'âge adulte.

Le lien entre le vitiligo et le HN a été étudié en raison de l'association clinique frappante de ces deux troubles (*fig. 54*). Sur la base des études épidémiologiques la fréquence du HN, dans les cohortes de vitiligo provenant de différentes zones géographiques, varie entre 0,5 et 14% [541]. La fréquence réelle de cette association est probablement mieux estimée chez les jeunes et chez les enfants, car à ces tranches d'âge ; le HN est fréquemment observé. Des études récentes sur ces populations ont montré que la fréquence de HN varie de 4,4 [542] à 7,2% [543]. Un autre rapport de la Colombie a montré que le HN a été associé, à la fois, au VS et au VNS sans aucune différence significative (8,6% pour le VNS par rapport à 6,4% pour le VS) [544]. De même, une étude récente a noté que le HN est à l'ordre de 18,3% chez les patients atteints du vitiligo, sans différence significative entre les variantes cliniques du vitiligo [545].

Par ailleurs, le HN a été associée au syndrome de Turner 45X. Dans une étude cas-témoins, le HN a été trouvé chez 18,05% des patients atteints de ce syndrome versus, seulement 1% dans le groupe de contrôle. Les auteurs ont conclu que le HN est un signe dermatologique typique du syndrome de Turner, mais pas une association nette du vitiligo [539].

En conclusion, en raison de l'association de le HN et du vitiligo, certains auteurs sont convaincus du fait que le HN puisse être un facteur de risque pour du développement du vitiligo [544]. Pour autres, le HN pourrait être un signe clinique du vitiligo. Cependant, dans certains cas de vitiligo étendu, il y a une absence de ces nævi mélanocytaires.



Figure 50: halo naevus associé au VNS [109].

c. Histopathogénie

La perte du pigment dans HN est pensée être la conséquence d'un processus inflammatoire / immunologique. Cette hypothèse est basée sur l'analyse de infiltrat cellulaire lésionnel constitué de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ (*fig. 55*). Il a été montré que l'infiltrat inflammatoire entourant le naevus diffère en fonction de l'âge de la lésion. Dans un premier stade, il existe des lymphocytes T, des lymphocytes B et des macrophages. Aux stades ultérieurs, les cellules T font la une avec une prédominance de CD8⁺ par rapport au CD4⁺. En fin, lorsque le naevus disparaît l'infiltrat inflammatoire disparaît parallèlement [546].

La réaction cutanée donnant l'aspect de halo témoigne d'un processus immunologique de rejet de l'organisme contre les cellules naeviques. Si le rejet est bien mené, le naevus régresse spontanément avec une disparition complète des cellules naeviques, ne laissant persister que des lésions inflammatoires chroniques, non spécifiques [547].

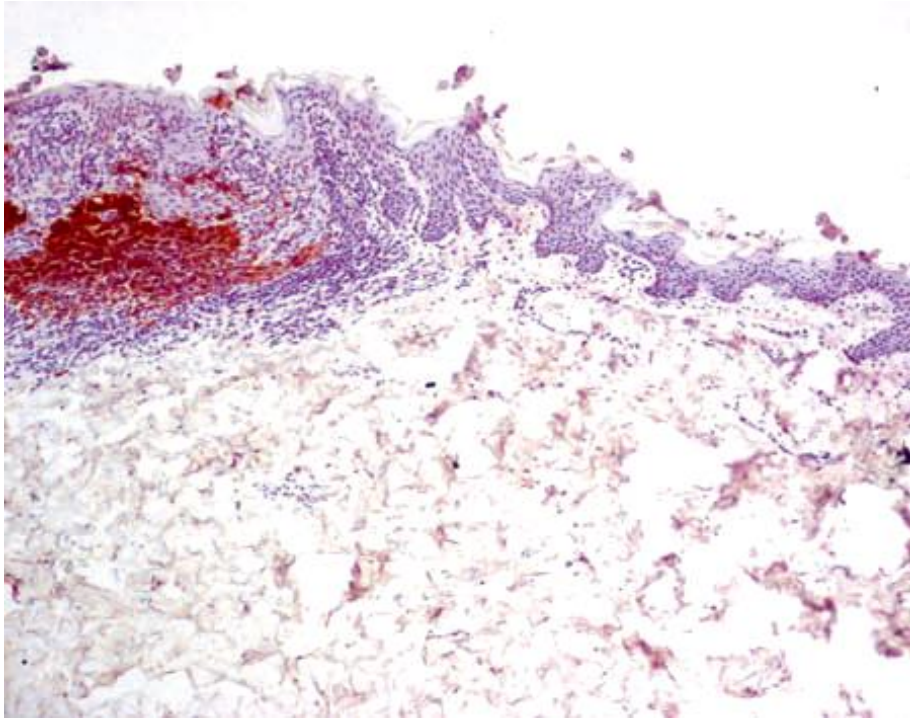


Figure 51 : histopathologie de la bordure d'un HN montrant un infiltrat lymphocytaire intense teinté et une structure cutanée normale à la périphérie (× 400) [109].

I. Vitiligo et maladies auto-immunes

La pathogénie du vitiligo reste mal comprise, mais une composante immunitaire est fortement envisagée en raison des troubles auto-inflammatoires /

auto-immuns associés [642, 643, 644]. Cette section se concentre sur les aspects cliniques de ces troubles auto-immuns, inflammatoires et d'autres maladies associées au vitiligo regroupés dans *le tableau 22*.

Troubles	Références	Degré de l'association avec le vitiligo
Maladie d'Addison	[548, 549, 550, 551, 552, 553]	Démonstré / possible
Syndrome d'Alezzandrini	[554]	Forme particulière de dépigmentation, probablement elle ne correspond pas au vitiligo
Pelade	[555, 548, 556, 552, 557, 558, 559, 560, 561]	Démonstré / possible
Syndrome polyendocrinien auto-immun	[562, 563, 564, 565, 566, 567]	Démonstré
Hépatite chronique active	[568, 569, 570]	Aucune association claire
Diabète sucré type 1	[548, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 552, 557, 577]	Démonstré / possible
Virus de l'immunodéficience humaine VIH	[578, 579, 580]	Association rapportée
Ichtyose	[581, 557]	Association rapportée
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI	[582, 552, 583, 584, 585]	Aucune association claire
Lichen plan	[538, 586, 587, 588, 589]	association rapportée
Mélanome malin	[590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598]	association rapportée

Maladies auto-immunes multiples	[599]	Particulière / rare
Sclérose en plaque	[548, 600, 601, 602]	Aucune association claire
Myasthénie grave	[548, 603, 604, 605, 606, 607, 608]	Aucune association claire
Anémie pernicieuse	[548, 552, 609, 610, 552, 611]	Démonstré / possible
Psoriasis	[548, 612, 25, 552, 557, 613, 614, 615, 616, 117]	Démonstré / possible
Polyarthrite rhumatoïde	[548, 571, 618, 552, 585, 557]	Démonstré / possible
Sarcoïdose	[619, 620, 621, 569, 589]	Particulière / rares
Sclérodermie	[548, 622, 623, 552, 624, 625]	Aucune association claire
Syndrome de Gougerot-Sjögren	[548, 552, 640]	Aucune association claire
Lupus érythémateux disséminé	[548, 626, 594, 627, 628, 629]	Démonstré / possible
Maladies thyroïdiennes	[548, 630, 550, 551, 552, 531, 557, 632]	Démonstré / possible
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	[634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641]	Forme particulière de dépigmentation, probablement elle ne correspond pas au vitiligo
Urticaire	[594, 557, 633]	Association rapportée

Tableau 22 : troubles auto-immuns et inflammatoires associés au vitiligo [109].

a. Analyse clinique et pertinence de l'association

- Troubles démontrés ou possibles associés au vitiligo
 - Désordres thyroïdiens

Les causes les plus fréquentes de l'hypothyroïdie auto-immune est la thyroïdite de Hashimoto et à des stades avancés de la maladie, la thyroïdite atrophique peut s'installer laissant un tissu thyroïdien résiduel minimal. Les manifestations cliniques tardives de l'hypothyroïdie sont actuellement rarement rencontrées grâce au dépistage et au traitement précoce.

Les manifestations cliniques sont : une xérose cutanée, la pâleur, la froideur des extrémités, l'intolérance au froid, une croissance retardée des ongles, des cheveux cassants, une prise de poids, l'anorexie, la constipation, l'asthénie, la bradycardie, l'hypertension diastolique, les troubles de mémoire et de concentration, un visage bouffi, des paupières œdématisées, un œdème pré tibial (myxœdème), les réflexes ostéotendineux retardés, un syndrome du canal carpien, une diminution de la libido et des troubles menstruels [551, 565]. Chez les patients de race blanche ayant un VNS, un dépistage des anticorps anti-TPO est jugé utile.

La maladie de Basedow (ou Graves Basedow) est une forme très courante de l'hyperthyroïdie auto-immune associée à un goitre. Les caractéristiques cliniques de la maladie de Graves incluent la nervosité, l'hyperactivité, l'irritabilité, l'anxiété, la fatigue, la faiblesse, les tremblements, les palpitations, l'intolérance à la chaleur, la polyphagie, la perte du poids, la tachycardie, l'hypertension systolique, la transpiration, une peau lisse chaude et humide, la perte de cheveux, l'onycholyse, la rétraction palpébrale, la diarrhée, une myopathie proximale, la perte de la libido et des troubles menstruels. La Graves peut se manifester également par une ophtalmopathie marquée par une rétraction palpébrale, un œdème périorbitaire et une exophtalmie [551, 565].

Une incidence accrue de thyrotoxicose a été trouvée chez les patients, de race blanche, ayant un vitiligo [548, 552, 631, 632], et chez leurs parents du premier degré [548, 552]. Le vitiligo précède habituellement l'apparition des symptômes de

la maladie de Basedow [632]. Ce constat, c'est à dire le vitiligo associé à la thyrotoxicose, a été trouvé plus fréquemment chez les patients du Royaume-Uni [572].

- **Pelade**

La pelade (*fig. 56*) est une maladie réversible, inégale et commune caractérisée par la perte des cheveux qui commence généralement à partir du cuir chevelu et progresse vers la calvitie (alopécie totalis) ou même une perte totale de tous les poils corporels (alopécie universalis) peut être possible. La pelade peut être observée à tout âge et chez les deux sexes d'une manière égale, sauf parfois il y a une prédominance nette chez les enfants et les adolescents [556]. L'atteinte unguéale peut se produire à typique de lésions ponctiformes ou des lunules rouges ou un billonnage longitudinal. L'atteinte unguéale est généralement liée à une forme étendue de pelade [556, 561].

Certaines associations de la pelade avec d'autres maladies auto-immunes telles que le vitiligo [558, 559], l'hypothyroïdie, le diabète sucré de type I, le lupus érythémateux disséminé, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, ou l'hypoparathyroïdie ont été rapportés par plusieurs auteurs [555, 560]. En comparaison avec la population générale, des fréquences élevées de pelade ont été observées chez les patients atteints du vitiligo en Chine [628], alors qu'aucune augmentation significative, de ces fréquences, n'a été constatée chez les patients de race blanche ayant un vitiligo, ni chez leurs parents de premier degré [548, 552].



Figure 52 : lésions en plaques de pelade avec repousse des poils blancs [109].

- **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

La PR est une maladie auto-immune inflammatoire systémique caractérisée par une synovite inflammatoire persistante, impliquant généralement les articulations périphériques, en particulier ceux des mains, des poignets, des genoux et des pieds. La PR commence habituellement insidieusement par des signes non spécifiques tels que l'asthénie, l'anorexie et des symptômes musculo-squelettiques vagues jusqu'à ce qu'à l'installation de synovite caractéristique. Les manifestations de la PR comprennent des douleurs articulaires aggravées par la mobilisation, une raideur surtout matinale, et l'inflammation synoviale qui provoque un gonflement articulaire et une limitation du mouvement. La PR provoque le plus souvent une arthrite symétrique avec l'implication des articulations interphalangiennes proximales et métacarpophalangiennes. Les articulations interphalangiennes distales sont rarement impliquées. La déviation radiale du poignet et la déviation ulnaire des doigts est une déformation caractéristique de la PR. Les manifestations extra-articulaires comprennent les nodules rhumatoïdes, la vascularite et les atteintes des organes internes. Les nodules rhumatoïdes sont des nodules sous-cutanés

retrouvés habituellement au niveau des structures périarticulaires, des surfaces d'extension ou d'autres points de pression, comme le coude, en regard de la région proximal du cubitus et en regard du tendon d'Achille [618, 647]. Par rapport à la population générale, des fréquences significativement élevées de PR ont été rencontrées chez des patients chinois atteints du vitiligo [628], et chez les patients vitiligineux et chez leurs parents de premier degré dans une population roumaine [571].

- **Anémie pernicieuse ou Anémie de Biermer**

L'anémie pernicieuse est une maladie auto-immune caractérisée par l'absence de facteur intrinsèque (FI), une protéine de liaison de la cobalamine (vitamine B₁₂) dans le suc gastrique. C'est la cause la plus fréquente de carence en vitamine B₁₂, entraînant une neuropathie périphérique et plusieurs anomalies du tube digestif. Le tableau clinique est caractérisé par le syndrome anémique, la paresthésie et l'engourdissement sont les manifestations les plus fréquentes de la neuropathie périphérique, tandis que la diarrhée de malabsorption et la présence d'une langue rouge lisse sont en rapport avec les manifestations gastro-intestinales de carence en vitamine B₁₂. Deux mécanismes sont responsables de la malabsorption de la vitamine B₁₂ chez les patients souffrant d'anémie pernicieuse. Tout d'abord, l'échec de la production du FI qui peut résulter de la destruction et la perte progressive des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Deuxièmement, des auto-anticorps dans le suc gastrique peuvent se lier au site de liaison de la vitamine B₁₂ au niveau du FI, empêchant ainsi la formation du complexe B₁₂-FI [611].

L'anémie pernicieuse a été trouvée significativement associée au vitiligo [572, 609, 610]. La fréquence de l'anémie pernicieuse a été répandue chez les vitiligineux de race blanche et leurs proches, par rapport à la population générale [548, 552].

- **Maladie d'Addison**

La maladie d'Addison ou l'insuffisance surrénalienne chronique primaire est une situation dans laquelle une sécrétion insuffisante de corticostéroïdes est observée et qui est due à une destruction bilatérale du cortex surrénalien. La cause la plus fréquente de la maladie d'Addison est l'adrénalite auto-immune, ce qui entraîne une atrophie surrénale. Les signes cliniques de la maladie d'Addison incluent l'asthénie, l'anorexie, la perte de poids, des douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, une hypotension orthostatique et une hyperpigmentation cutanée principalement sur le visage, le cou et le dos des mains [550, 551]. Il est bien connu que les patients atteints de la maladie d'Addison ont une prévalence plus élevée d'autres maladies auto-immunes [645]. En comparaison avec la population générale, la fréquence de la maladie d'Addison est fortement augmentée chez les vitiligineux Caucasiens et leurs parents de premier degré [548, 552]. La maladie auto-immune d'Addison peut se produire isolément ou en association avec d'autres troubles auto-immunes telles que le vitiligo, les syndromes polyendocriniens auto-immuns type 1 (APS-1) et type 2 (APS-2) [549].

- **Lupus érythémateux disséminé (LED)**

Le LED est une maladie auto-immune chronique, à évolution généralement longue, caractérisée par des poussées imprévisibles suivies par des périodes d'accalmie. Durant la poussée, il peut y avoir une implication de la peau, des articulations, des reins, du cerveau, des séreuses, des poumons, du cœur et du tube digestif. Les manifestations du LED incluent l'éruption malarique «en forme d'ailes de papillon», la photosensibilité, l'arthrite, les arthralgies et l'épanchement articulaire, une protéinurie persistante, les convulsions, une psychose, une dépression, la pleurésie, une péricardite, une anémie hémolytique, une leucopénie, une thrombopénie, une lymphopénie, et des érosions buccales ou nasopharyngées indolores. Les anticorps anti-ADN sont hautement spécifiques du LED. Autres auto-

anticorps pathogènes sont retrouvés tels que, les anti-Ro (SS-A), les anti-La (SS-B), les anti-Sm et les anticorps anti-nucléosomes [626, 627, 648].

Il y a une augmentation très significative de la fréquence du LED chez les patients atteints du vitiligo au Caucase et chez leurs parents de premier degré, par rapport à la population générale [548]. Aucune augmentation significative de la fréquence du LED n'a été observée chez les patients atteints du vitiligo en Chine [557]. La coexistence du vitiligo, du mélanome malin, du LED, et de l'urticaire a été rapportée en Turquie [594].

- **Psoriasis**

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire chronique caractérisée par diverses présentations cliniques. Or, le psoriasis en plaques (vulgaire) étant le plus commun [614]. Les manifestations cutanées et extra-cutanées peuvent survenir simultanément chez les patients atteints de psoriasis [612, 613]. L'atteinte extra-cutanée peut être présente chez, environ, un tiers de patients psoriasique.

L'arthrite psoriasique appartient au groupe des spondylarthropathies, et se produit généralement qu'après de nombreuses années d'activité cutanée de la maladie [613, 617]. D'une manière significative, des fréquences élevées de psoriasis ont été trouvés chez les vitiligineux et leurs parents de premier degré [552]. Certains auteurs ont observé l'absence d'aucune association significative des fréquences de psoriasis chez les malades porteurs du vitiligo [548, 557], et chez leurs parents de premier degré [548]. En outre, L'apparition du psoriasis au niveau des zones touchées par le vitiligo [615, 646], et de même le vitiligo sur des zones affectées par le psoriasis, a été rapporté dans certains écrits de la littérature [616].

- **Diabète sucré insulino-dépendant type 1 à l'âge adulte**

Le diabète sucré type I (insulino-dépendant) est la forme la plus commune du diabète sucré chez les enfants et les adolescents, bien que l'apparition de cette pathologie chez les adultes n'est pas rare. Il est causé par la destruction des cellules β pancréatiques, souvent par un biais auto-immun, conduisant à la perte de sécrétion d'insuline et à une carence absolue de celle-ci. Les caractéristiques cliniques de cette pathologie se résument dans l'hyperglycémie et les effets qui en résultent sur l'équilibre hydro-électrolytique [574, 576, 577]. Une incidence accrue de cette forme du diabète chez les patients atteints du vitiligo a été largement rapportée [572, 575]. Une association entre le vitiligo et ce diabète à l'âge adulte a été également décrite [573]. En comparaison avec la population générale, des fréquences significativement élevées du diabète auto-immun à l'âge adulte ont été trouvées chez les patients atteints du vitiligo généralisé au Caucase, mais pas chez leurs fratries [552]. Le même constat a été détecté chez une communauté vitiligineuse roumaine, mais pas chez leurs parents de premier degré [571]. Aucune augmentation significative de la fréquence du diabète sucré type I a été trouvée chez les patients vitiligineux chinois [557].

- **Troubles associés au vitiligo sans aucune preuve solide**
 - **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et spondylarthropathies**

Les MICI représentent un état inflammatoire chronique d'origine immunologique du tractus gastro-intestinal. Les deux principaux types de MICI sont : la colite ulcéreuse ou la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de

Crohn. Les MICI sont associées à plusieurs manifestations intestinales et extra-intestinales [649].

La colite ulcéreuse est une maladie qui implique généralement la muqueuse du rectum et qui s'étend d'une façon proximale atteignant ainsi une partie ou la totalité du côlon. Les symptômes de la RCH sont les diarrhées glaireuses ou sanglantes, le ténesme, des douleurs abdominales, des crampes, l'anorexie, les nausées, les vomissements, la fièvre, le malaise, l'asthénie et la perte de poids. La gravité des symptômes est en corrélation avec l'étendue de la maladie. En comparaison avec la population générale, les patients ayant une vaste colite ulcéreuse ont un risque accru de cancer du côlon [582, 585].

La maladie de Crohn peut intéresser n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, de la bouche à l'anus. Il existe trois grandes localisations de distribution de la maladie : soit au niveau de l'intestin grêle (iléite), ou à la fois au niveau de l'iléon et du côlon (iléocolite), ou bien elle peut se localiser au niveau du côlon (colite). Le site de la maladie module les manifestations cliniques. Les principaux symptômes de la maladie de Crohn sont dominés par les douleurs abdominales, une perte de poids et la diarrhée. La fistulisation et la perforation sont les principales complications de la maladie [582, 585].

La manifestation extra-intestinale la plus courante des MICI est l'arthrite, qui se résume dans l'arthrite périphérique et l'arthrite axiale ou la spondylarthrite ankylosante. L'arthrite périphérique est asymétrique, polyarticulaire, migratoire, et le plus souvent affecte les grosses articulations y compris les genoux, les hanches, les chevilles, les poignets et les coudes. La spondylarthrite ankylosante est la «maladie prototype» des spondylarthropathies (SPA), qui incluent également le syndrome de Reiter, l'arthrite réactionnelle, l'arthrite psoriasique, l'arthrite entéropathique et de nombreuses affections moins clairement définies appelées les

spondylarthrites indifférenciées. La spondylarthrite ankylosante touche le plus souvent la colonne vertébrale et le bassin, et donne des symptômes de lombalgie inflammatoire diffuse, avec une posture fléchie et une raideur matinale [583, 584]. Les autres manifestations extra-intestinales des MICI comprennent l'ostéoporose, l'uvéite, l'épisclérite, le pyoderma gangrenosum, l'érythème noueux, la stéatose hépatique, la péricholangeite, l'hépatite chronique active, la cirrhose, la cholangeite sclérosante primitive, la lithiase biliaire, la lithiase rénale et d'autres complications urinaires [582, 585].

Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des MICI par rapport à la population générale, a été observée chez les patients vitiligineux caucasiens, mais pas chez leurs parents de premier degré [552]. Dans une enquête de 234 patients atteints de SPA et 468 patients témoins sans SPA, 3,4% des patients atteints de SPA ont un vitiligo, alors que seulement 1,06% des patients du groupe contrôle avaient la pathologie vitiligineuse. La différence dans la fréquence du vitiligo entre les deux groupes est statistiquement significative. Les auteurs suggèrent que le vitiligo et les SPA se produisent ensemble plus souvent, et ce constat n'est pas dû au hasard, et que le vitiligo devrait être inclus dans la liste des maladies associées aux SPA [583].

- **Sclérose en plaques (SEP)**

La SEP est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC), caractérisée par la démyélinisation et la perte progressive des axons ainsi que les fonctions neurologiques [601]. Elle affecte les femmes plus que les hommes. L'âge d'apparition est généralement entre 20 et 40 ans, mais elle peut apparaître à n'importe quel âge [600]. La composante auto-immune est supposée incriminer dans l'étiologie de la SEP [602]. Les symptômes de la SEP sont extrêmement variés et dépendent de l'emplacement et de la gravité des lésions dans le SNC. Ils peuvent

comprendre une perte sensorielle, une névrite optique, une faiblesse musculaire, des paresthésies, une diplopie, une ataxie, des vertiges, une asthénie, un dysfonctionnement vésical, une sensibilité à la chaleur et un dysfonctionnement cognitif [600].

Aucune augmentation significative de la fréquence de la SEP chez les porteurs du vitiligo au Caucase et leurs parents du premier degré n'a été observée [548].

- **Myasthénie grave**

La myasthénie est une maladie neuromusculaire caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité des muscles squelettiques. Les femmes sont touchées plus souvent que les hommes. Les pics d'incidence de cette maladie se produisent chez les femmes entre les 20 et 30 ans. Les muscles crâniens sont souvent impliqués précocement. La Diplopie, le ptosis, la dysphagie et le déficit moteur des muscles masticateurs sont les principaux symptômes de cette affection. La faiblesse musculaire augmente lorsque le mouvement est répété et peut s'améliorer lors du repos ou du sommeil. Chez la plupart des cas, ce déficit moteur se généralise, affectant ainsi les muscles de la ceinture pelvienne et des membres [604]. La myasthénie grave est associée à d'autres maladies auto-immunes telles que la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Graves, la PR, le LED [604], et le vitiligo [561, 603, 650, 651, 652].

Aucune augmentation significative dans les fréquences de la myasthénie grave, chez les vitiligineux du Caucase ou chez leurs parents du premier degré, n'a été observée [548].

- **Sclérodermie**

La sclérodermie est une maladie chronique d'étiologie inconnue qui affecte le tissu conjonctif et le système microvasculaire cutané, pulmonaire, gastro-intestinal,

cardiaque et rénal. La forme la plus commune de la sclérodermie localisée est la morphée, qui se caractérise par des lésions en plaques circonscrites sclérosées et indurées, leurs centres ayant une couleur ivoire. Une autre variante clinique de la sclérodermie systémique est le syndrome de CREST, caractérisé par des lésions de calcinose cutanée, un phénomène de Raynaud, un dysfonctionnement œsophagien, une sclérodactylie et des télangiectasies. La peau dans la sclérodermie est atrophique, sclérosée, tendue et lisse, et fermement liée aux structures sous-jacentes [624, 625].

La coexistence du vitiligo et la sclérodermie a été largement décrite [622, 623]. Aucune augmentation significative dans les fréquences de la sclérodermie n'a été observée soit chez les vitiligineux caucasiens ou chez leurs parents de premier degré [548, 552].

- **Syndrome de Gougerot–Sjögren**

Le syndrome de Sjögren est un trouble inflammatoire auto-immune chronique caractérisé par la sécheresse des membranes muqueuses à savoir oculaires, buccales, nasales et vaginales. La forme primaire de ce syndrome n'est pas associée à une autre maladie auto-immune sous-jacente, alors que la forme secondaire s'effectue en association avec d'autres maladies du tissu conjonctif y compris la PR, le lupus ou la sclérodermie. La maladie touche essentiellement les femmes. Les anticorps anti-nucléaires spécifiques de ce syndrome sont les anti-Ro (SSA) et les anticorps anti-La (SSB). Les manifestations cliniques peuvent inclure une xérostomie, une kératoconjonctivite sèche, une xérodermie, un prurit, une asthénie, des douleurs musculaires et articulaires, ainsi qu'une sécheresse vaginale. La caractéristique la plus importante associée au syndrome de Sjögren est la vascularite, affectant les petits vaisseaux sanguins. Les lésions typiques de cette vascularite comportent le purpura et des lésions urticariennes. Le syndrome de

Sjögren peut également affecter les poumons, le foie, le pancréas, le cerveau et les reins [653].

En comparaison avec la population générale, aucune augmentation des taux du syndrome de Sjögren n'a été observée chez les patients caucasiens ayant un vitiligo ou chez leurs parents de premier degré [548, 552].

- **Hépatite chronique active**

L'hépatite chronique active auto-immune est caractérisée par une inflammation et une nécrose hépatocellulaire chronique, habituellement accompagnée de fibrose, qui peut évoluer vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique. Sans traitement, l'hépatite chronique active peut évoluer vers la mortalité avec un pourcentage de 40% après 6 mois [568]. L'association, entre cette maladie et le vitiligo, la dystrophie unguéale et la pelade, a été rapportée dans la littérature [570]. Dans d'autres publications, l'hépatite auto-immune chronique active a été également signalée, en association avec le vitiligo, la thyroïdite auto-immune et la sarcoïdose [569].

- **Associations particulières**

- **Syndromes polyendocriens auto-immuns**
(Autoimmune Polyendocrine Syndrome APS) et
maladies auto-immunes multiples

Les APS, aussi connus sous le nom de syndromes polyglandulaires auto-immuns (PGA), représentent un groupe de maladies qui peuvent être associées au vitiligo. Les APS ont été définis comme un groupe hétérogène de troubles impliquant des maladies auto-immunes associées à des insuffisances endocriniennes multiples. L'APS type1 et l'APS type 2 constituent les deux principales formes d'APS [566]. Des formes d'APS supplémentaires ont été proposées [564], mais elles sont mal

acceptées [654]. L'APS-1 et l'APS-2 développent la maladie d'Addison, tandis que l'APS-3 n'évolue pas vers celle-ci [564].

L'APS-1 (autrement connu sous la nomination de polyendocrinopathie auto-immune – candidose – dystrophie ectodermique auto-immune ou syndrome APECED ou syndrome de Whitaker) est diagnostiqué lorsqu'un patient se présente avec au moins deux de ses trois caractéristiques cliniques : une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie chronique et la maladie d'Addison. Cette maladie infantile rare est due à la mutation d'un gène régulateur auto-immun (AIRE) localisé sur le bras long du chromosome 21 [655]. Les manifestations cliniques de l'hypoparathyroïdie chronique comprennent la paresthésie, l'hyperexcitabilité neuromusculaire, l'hypotension, la malabsorption intestinale, la stéatorrhée, une peau sèche et squameuse, des ongles et des cheveux cassants [550, 564]. Le vitiligo a été rapporté chez 0-25% des cas d'APS-1 [563].

L'APS-2 ou le syndrome de Schmidt est caractérisé par la présence de la maladie d'Addison (toujours présente), associée à une maladie thyroïdienne auto-immune et / ou un diabète de type 1. C'est un syndrome rare, qui affecte principalement les femmes adultes [564].

L'APS-3 se distingue par l'association de maladies thyroïdiennes auto-immunes à d'autres maladies auto-immunes (à l'exclusion de la maladie d'Addison et / ou de l'hypoparathyroïdie). L'APS-3A comprend toutes les maladies endocriniennes, tandis que l'APS-3B inclue les maladies auto-immunes gastro-intestinales. L'APS-3C regroupe les maladies auto-immunes qui touchent le système nerveux ou la peau. APS-3D comprend les vascularites et les maladies qui touchent le tissu collagène [562, 564].

Le vitiligo peut être présent dans tous les sous-types de l'APS, mais l'association la plus fréquente semble être avec l'APS-3 [562].

Plusieurs maladies auto-immunes sont définies par la survenue chez le même patient de trois ou de plusieurs maladies auto-immunes. C'est une situation inhabituelle dans laquelle la dermatologique auto-immune et surtout le vitiligo trouvent une place importante. Des maladies auto-immunes multiples associant le vitiligo ont été décrites dans plusieurs publications [599].

- **Syndromes de Vogt-Koyanagi-Harada et d'Alezzandrini**

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), aussi connu sous le nom de syndrome uvéo-méningé, est un trouble chronique très rare hypomélanique multi-systémique auto-immun affectant principalement les tissus pigmentés au niveau tégumentaire, oculaire, nerveux central et auditif [634, 637]. Ce syndrome est caractérisé par une uvéite granulomateuse bilatérale associée aux manifestations suivantes : la méningite, des céphalées, des vertiges, des acouphènes, une dysacousie, le vitiligo, la poliose et la pelade [554, 639, 640, 641]. La poliose, en cas de VKH, peut intéresser le cuir chevelu, les cils et les sourcils avec des extensions variables. L'alopécie dans ce cas est rarement totale, et généralement en plaques [636]. Ces manifestations sont variables et dépendent de l'évolution de la maladie. Le VKH peut se produire à tout âge et affecte principalement certaines races ayant un phototype foncé, comme les Asiatiques, les Amérindiens, les Indiens d'Asie et les Hispaniques [638]. Les complications oculaires du VKH, conduisant à la cécité, peuvent inclure la cataracte, le glaucome, la formation d'une membrane néovasculaire choroïdienne et d'une fibrose sous-rétinienne [637].

Le VKH est actuellement considéré comme une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes T dirigée contre des auto-antigènes présents au niveau mélanocytaire. Les symptômes cliniques de VKH sont en corrélation avec la destruction de mélanocytes au niveau des zones touchées, y compris la peau, les

yeux, les oreilles et le SNC. Cette affection peut être parfois confondue avec Le syndrome d'Alezzandrini [656].

Le syndrome d'Alezzandrini associe une dégénérescence rétinienne unilatérale, un vitiligo homolatéral, une poliose et des anomalies auditives. Il peut correspondre ou simuler une forme segmentaire de VKH. La plainte initiale correspond à une perte progressive de l'acuité visuelle. Plusieurs années après l'atteinte oculaire, un vitiligo facial homolatéral et une poliose sourcilière et ciliaire peuvent s'installer [554].

- **Sarcoïdose**

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique d'étiologie inconnue. Elle touche les poumons, le foie, les ganglions lymphatiques, la peau et les yeux [620]. L'association de la sarcoïdose et le vitiligo est bien connue, dans laquelle et dans la majorité des cas, une thyroïdite auto-immune peut être surajoutée [657]. Autres publications dans la littérature parlent d'autres types d'associations notamment :

- le vitiligo et des cicatrices de sarcoïdose [621] ;
- des cicatrices de sarcoïdose, la thyroïdite auto-immune et l'hépatite auto-immune chronique [658] ;
- la sarcoïdose cutanée, le vitiligo, l'anémie pernicieuse et la thyroïdite auto-immune [619] ;
- la coexistence du vitiligo et de la sarcoïdose avec la présence des auto-anticorps [659].

- **Autres associations rapportées**

- **Lichen plan**

Le lichen plan est un trouble inflammatoire commun affectant la peau, les muqueuses, les ongles et les cheveux. Les manifestations cliniques de cette dermatose sont caractérisées par des lésions papuleuses dispersées ou regroupées en plaques, très prurigineuse, de taille variable et surmontées par des stries appelées : stries de Wickham [587]. L'association du vitiligo et du lichen plan a été fortement rapportée [586, 588, 660].

La coexistence du vitiligo, du lichen plan et du psoriasis chez une seule personne a été observée ; bien que le processus pathogène de cette trilogie n'est pas clair. Le phénomène de Koebner commun chez ces trois dermatoses, pourrait expliquer une partie cette association [589].

- **Urticaire**

L'urticaire peut se produire suite à des processus idiopathiques, immunologiques ou inflammatoires. En plus de l'atteinte cutanée et muqueuse, les voies respiratoires, le système cardio-vasculaire et gastro-intestinal peuvent également être impliqués [633].

Des fréquences significativement élevées de l'urticaire chronique ont été observées dans une grande cohorte de patients atteints du vitiligo en Chine [557]. La coexistence du vitiligo, du mélanome malin, du lupus érythémateux et de l'urticaire a été également rapportée [594].

- **Ichtyose**

Les ichtyoses représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une différenciation kératinocytaire anormale de l'épiderme, ce qui entraîne la formation de lésions squameuses intéressant la totalité de la peau [661].

Par rapport à la population générale de la Chine, des fréquences significativement élevés d'ichtyose ont été détectés chez les patients atteints du vitiligo [662].

- **Mélanome malin**

Le mélanome malin est une tumeur maligne au dépend de mélanocytes et qui a un potentiel mortel important [596]. La coexistence, de mélanome malin et de lésions dépigmentaires, est fréquemment observée [590, 592, 595]. Mais ce type de lésions n'est pas identique à celui retrouvé dans le cas du vitiligo. Certains auteurs considèrent le fait de la coexistence, de dépigmentations vitiligineuses associées au mélanome malin, représente un critère de bon pronostic [590, 591, 663], tandis que d'autres rejettent cette allégation [598]. Une étude récente signale : le vitiligo peut se développer en parallèle du mélanome malin, du lupus érythémateux et de l'urticaire [594].

- **Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Les manifestations cutanées du VIH sont généralement infectieuses ou néoplasiques [579, 580]. Des maladies auto-immunes telles que le vitiligo ont été rapportées chez des patients infectés par ce virus [578, 579].

J. Impact psychologique du vitiligo

a. Approche archaïque

Le statut psychologique et social des patients atteints du vitiligo dans l'histoire a été détaillé dans *la section : aspects historiques et anthropologiques du vitiligo. (Voir chap. aperçus général sur la maladie).*

b. Approche moderne

De nombreuses récentes études ont montré l'existence d'un impact majeur sur la qualité de vie des patients ayant des enfants vitiligineux, dont beaucoup se sentent en détresse et stigmatisés par leur condition [664, 665, 666].

Porter [667, 668] à la fin des années 1970, a attiré l'attention des dermatologues sur les effets psychosociaux du vitiligo. Une enquête sous forme de questionnaire, auprès de 62 patients atteints de vitiligo, a démontré que les deux tiers se sentaient gênés par la maladie, plus de la moitié d'entre eux se sentait mal à l'aise, la majorité des patients se sentait anxieux, préoccupés et inquiets par la maladie elle-même. Porter a également étudié les effets vitiligineux sur la qualité des relations sexuelles et il a constaté l'existence d'un stress et d'un perplexité lors des rapports sexuels, et particulièrement chez les hommes [669]. L'étude montre que beaucoup de patients choisissent des vêtements camouflant bien adaptés et utilisent de grandes quantités de produits cosmétiques pour cacher leurs lésions. 80% des cas aperçoivent leurs amis et leurs familles comme un bon soutien, alors qu'ils considèrent les étrangers étant moins compréhensifs et se sentaient mal à l'aise de leur présence. Salzer et Schallreuter [670] ont rapporté que 75% de cas ont trouvé leur défiguration modérément ou sévèrement intolérable. Un élément important de la stigmatisation réside dans l'impossibilité de dissimuler certaines parties du corps.

L'apparence cutanée peut conditionner l'image de soi d'un individu, ainsi que toute modification pathologique peut avoir des conséquences psychologiques [671]. Les patients développent souvent des sentiments négatifs à l'égard de leur peau, qui sont renforcés par leurs expériences le long d'un certain nombre d'années. La plupart des patients atteints du vitiligo cumulent des complexes, ce qui peut conduire à un sous-estime de soi et un isolement social [672]. Les lésions faciales du vitiligo peuvent être particulièrement embarrassantes, et la frustration des

lésions résistantes, surtout celles localisées au niveau des zones exposées (les mains et les pieds), peuvent conduire à la colère et à la désillusion. Particulièrement chez les adolescents, des troubles de l'humeur tels que l'irritabilité et la dépression sont fréquents. Les patients vitiligineux sont largement sensibles à la façon dont les autres les perçoivent. Parfois, les étrangers et même des amis proches peuvent faire des commentaires extrêmement blessants ou humiliants. L'impact de ces facteurs induit à une détresse émotionnelle, à des problèmes d'intégration du marché d'emploi et à l'utilisation de certaines substances telles que l'alcool [674]. Des dépressions sévères peuvent conduire à des tentatives de suicide [673]. Le vitiligo peut aussi entraîner des perturbations relationnelles interpersonnelles et provoquer une sorte de dépression et de frustration. Dans une étude en Inde, le vitiligo est associé à une forte morbidité psychiatrique [672]. Un quart des patients atteints du vitiligo, fréquentant une clinique spécialisée, se sont avérés avoir une morbidité psychiatrique et un trouble d'adaptation (dans la majorité des cas). La morbidité psychiatrique était significativement corrélée à un dysfonctionnement résultant de la maladie [672].

Les lésions au niveau des sites exposés peuvent affecter les chances d'obtenir un emploi et restreindre les choix de carrière. Le vitiligo dès l'enfance peut engendrer un traumatisme psychologique important qui pourrait conduire à un sous-estime de soi durable [675]. Les enfants atteints du vitiligo évitent habituellement le sport et limitent certaines activités scolaires.

c. Evaluation de la qualité de vie

La plupart des études ont utilisé l'indice de la qualité de vie de dermatologie (Dermatology Life Quality Index DLQI), un questionnaire largement validé, facile à utiliser et permet la comparaison de plusieurs troubles cutanés. Cependant, il y a une absence d'une échelle uniforme acceptable qui peut quantifier plus précisément

le stress psychosocial lié au vitiligo, évaluer l'efficacité du traitement et comparer les résultats thérapeutiques.

Kent et Al 'Abadie [676] ont constaté que l'expérience de la stigmatisation représentait 39% de variance dans la qualité de vie des patients atteints de vitiligo. D'autre part, le sous-estime de soi dans un certain nombre de symptômes touchant la santé générale ne représentait que 12% de la variance de la qualité de la vie.

Il peut y avoir une relation entre le stress et l'apparition des lésions vitiligineuses puisque le stress psychologique peut augmenter les niveaux d'hormones neuroendocrines, qui peuvent aboutir à des dommages mélanocytaires et affecter le système immunitaire [677]. Récemment, des niveaux accrus de neuropeptide-Y ont été présents dans les liquides plasmatiques et les tissus cutanés des patients atteints du vitiligo [682]. Liu [678] a mentionné la présence des terminaisons nerveuses cutanées et des neuropeptides chez des cas du vitiligo vulgaire. Par conséquent, il a suggéré que le traumatisme émotionnel et les événements stressants de la vie peuvent causer des sécrétions surrénaliennes accrues et qui pourraient se traduire par une apparition soudaine du vitiligo.

En raison du lien possible entre le stress et l'exacerbation du vitiligo [681], les interventions psychologiques et psychothérapeutiques peuvent être utiles. Dans une étude de 150 patients atteints du vitiligo, une évaluation a été faite concernant la nature et l'étendue des difficultés sociales et psychologiques associés à la maladie et leur impact sur les résultats du traitement en utilisant le DLQI [680]. Cette étude a clairement démontré que les patients avec des scores élevés de DLQI ont répondu moins favorablement à une modalité thérapeutique donnée.

Ces résultats suggèrent que l'approche et la prise en charge psychologiques supplémentaires peuvent être particulièrement utiles chez ces patients. Dans une étude préliminaire réalisée par Papadopoulos [679], il a été montré que le

counselling et le soutien psychologique peuvent aider à améliorer l'image du corps, l'estime de soi et la qualité de vie chez les patients atteints du vitiligo et chez leurs parents, et peuvent également avoir un effet positif sur l'évolution de la maladie.

✓ Chapitre IV : Diagnostics différentiels et évolution

A. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels du vitiligo sont représentés par les autres leucodermies ayant le pouvoir d'engendrer des lésions hypochromes ; et qui peuvent être réparties à plusieurs groupes de désordres.

a. Désordres génétiques ou congénitaux

Les hypomelanoses héréditaires ou génétiquement induites, contrairement au vitiligo, se présentent comme des lésions hypopigmentées dès la naissance. Mais chez les patients ayant un phototype clair, ces lésions hypopigmentées sont généralement découvertes après la première exposition solaire, habituellement à l'âge de 2 ou 3 ans. Ces troubles génétiques sont détaillés dans *le tableau 23* et *les figures 57-59*.

Troubles génétiques	Présentation clinique	Transmission
---------------------	-----------------------	--------------

<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Piébaldisme</u> 	<p>Dépigmentation antérieure médiane, avec des mèches blanches et une atteinte membranaire bilatérale</p>	<p>Autosomique dominante. Biopsie cutanée montre, généralement, une absence de la protéine c-Kit dans les mélanocytes analysés</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Sclérose tubéreuse</u> 	<p>Petites ou grandes macules blanches associées à d'autres lésions : angiofibromes ...</p>	<p>Autosomique dominante</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Hypomélanose d'Ito</u> 	<p>Stries hypopigmentées uni ou bilatérales avec une répartition suivant les lignes de Blaschko</p>	<p>Chromosomique sporadique ou mosaïque</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Syndrome de Waardenburg</u> 	<p>Mèche blanche, hypertélorisme, surdité (variable selon le génotype). Association possible avec le mégacôlon congénital (maladie de Hirschprung)</p>	<p>Autosomique dominante</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Syndrome de Hermanski-Pudlak</u> 	<p>Dépigmentation diffuse associée à une perte du pigment oculaire avec un risque hémorragique</p>	<p>Autosomique dominante avec une hétérogénéité génétique (huit gènes)</p>

	(l'origine ethnique est engagée)	responsables de cette maladie sont possibles)
▪ <u>Syndrome de Menkès</u>	Perte du pigment cutané et pileux avec des changements neurodégénératifs	Récessive liée à X
▪ <u>Syndrome Ziprkowski-Margolis</u>	Hétérochromie de l'iris, dépigmentation diffuse avec présence de quelques macules hyperpigmentées, le tout associé à une surdité neurosensorielle	Récessive liée à X correspondant à la région Xq26.3 q27.1 (décrite en Israël chez une seule famille).
▪ <u>Syndrome de Griscelli</u>	Poils argentés associés à une hépatomégalie et à d'autres symptômes liés à l'immunodéficience	Autosomique récessive, avec trois types correspondant aux trois différents gènes possiblement responsables

Tableau 23 : hypomélanoses monogéniques [109].

Lorsqu'il s'agit des troubles monogéniques (mendéliens), des informations concernant l'origine ethnique, la consanguinité et un arbre généalogique détaillé sont obligatoires. Dans certains cas, le piébaldisme peut être confondu avec le vitiligo lorsque les antécédents familiaux sont ignorés ; et lorsque les lésions se

situent au niveau des membres d'une façon symétrique sans atteinte de la ligne médiane. Dans le cas du vitiligo, les bords deviennent hyperpigmentés après l'exposition solaire. Ce constat peut être aussi vu dans le cas du piebaldisme [109]. D'autre part, le vitiligo universalis est parfois diagnostiqué à tort comme l'albinisme lorsque l'histoire de la maladie n'est pas obtenue correctement.



Figure 53 : piébaldisme.

Forme diffuse sans repigmentation spontanée (a) ; forme limitée (mèche blanche) chez la mère (b) ; modèle de repigmentation spontanée typique dans un adulte (publié par Dr.Y

Gauthier) (c) : repigmentation dans les deux premières années de la vie (d-e), devenant clairement trichrome (f) [109].



Figure 54 : sclérose tubéreuse.

(a) lésions maculaires au niveau dorsal ; tumeur de Koenen en périunguéal chez le même patient (b) : angiofibromes du visage (c) et grande lésion maculaire ayant un aspect vitiligineux au niveau de l'abdomen (d) [109].



Figure 55 : syndrome de Waardenburg (a) ; (b) hypomélanose d'Ito avec un modèle dépigmentaire suivant les lignes de Blaschko dorsoventrales [109].

b. Hypomélanoses post-inflammatoires

Dans le cas des hypomélanoses post-inflammatoires (*fig. 60*), il y a deux principaux processus de la perte du pigment mélanique suite à l'inflammation. Tout d'abord, les troubles inflammatoires sont accompagnés d'une augmentation de régénération épidermique (exemple du **psoriasis** et de la **dermatite atopique**), le pigment est perdu en haut par les cellules éliminées, ce qui entraîne un déficit pigmentaire focal jusqu'à la cessation de l'inflammation et la reprise de la production et de la distribution du pigment mélanique au sein de l'épiderme. Deuxièmement, lorsqu'un infiltrat, lichénoïde ou cytotoxique aiguë, attaque la couche basale de l'épidermique (par exemple, le **lichen plan**, les **réactions médicamenteuses toxiques**, l'**eczéma** et le **psoriasis**), il y a une fuite pigmentaire, de

l'épiderme vers le derme superficiel « incontinence pigmentaire », et la mélanine sera éliminée par la suite. Dans ce cas, une biopsie peut être utile de faire un diagnostic précis [684].



Figure 56 : hypopigmentations post-inflammatoires secondaire : à la dermatite atopique (a); au psoriasis (b) [109].

Les autres hypomélanoses post-inflammatoires qui constituent des diagnostics différentiels du vitiligo sont : le **lupus érythémateux**, le **parapsoriasis en goutte** et le **pityriasis alba** [683].

c. Hypomélanoses paranéoplasiques

Elles sont généralement retrouvées dans le cas du **mycosis fongoïde** (*fig. 61 a*) et du **mélanome malin** (*fig. 61 b*).

Chez les patients ayant un phototype foncé, l'apparition des lésions hypopigmentées peut correspondre à un stade précoce de certains lymphomes T. Lorsque les signes inflammatoires et l'infiltration cutanée font défaut, cette

présentation peut être trompeuse [685]. Une biopsie cutanée est en mesure de montrer certains changements orientant le diagnostic (des lymphocytes atypiques de grande taille, en particulier au niveau de la couche basale). Le mécanisme de la perte du pigment dans le mycosis fongoïde est dû à une expression réduite de c-Kit. La perte de c-Kit pourrait avoir des effets sur la survie mélanocytaires [685].



Figure 57 : mycosis fongoïde se présentant comme des macules hypopigmentées chez un patient ayant un phototype foncé (a) ; lésion hypopigmentaire associée à un mélanome malin (b) [109].

Les changements pigmentaires associés au mélanome se présentent sous forme de halo dépigmentaire autour de la lésion mélanique (phénomène de Sutton malin). L'examen à la lampe de Wood de ces lésions est généralement moins distinctif que celui du vitiligo, la dépigmentation est souvent incomplète [687] et le phénomène de Koebner est habituellement absent. Les patients ayant ce genre de

lésions, associées au mélanome malin, bénéficient d'un pronostic favorable avec une réponse meilleure aux interférons [686].

d. Hypomélanoses infectieuses

Le *pityriasis versicolor* peut causer des changements pigmentaires qui pourraient simuler un vitiligo. Ces changements sont généralement vus après le traitement et en absence de réexposition aux UV [688].

La *lèpre indéterminée* (*fig. 62*) se manifeste par des lésions hypochromes avec une légère hypoesthésie [688].



Figure 58 : lèpre indéterminée (elle doit être suspectée chez les personnes résidant dans les zones endémiques surtout si il y a une perte de sensibilité associée) [109].

Dans les deux cas, le processus infectieux peut inhiber la mélanogénèse par des mécanismes inconnus. Pour le pityriasis versicolor, les effets toxiques des métabolites fongiques sur la synthèse de la mélanine, en particulier les dérivés des métabolites du tryptophane de *M. furfur*, peuvent être la cause de cette hypochromie [688] (*fig. 63 a*).



Figure 59 : séquelles hypopigmentaires du pityriasis versicolor (a) (en haut du dos) ; hypomélanose maculaire acquise (b) (en abdomen) (syndrome de Guillet Westerhof) [109].

L'hypomélanose maculaire acquise (maladie Guillet-Westerhof ou Guillet-Westerhof disease) (*fig. 63 b*) est perçue chez les jeunes adultes et fréquemment diagnostiquée comme un pityriasis versicolor réfractaire. Les macules blanches siègent sur le tronc, accentuées au niveau de la région lombaire et les aisselles. Le rôle de *propionibacterium acnes* est considéré la cause des taches rouges vues, sous lumière de Wood, au centre des macules, mais cet aspect n'est pas constant [689, 690, 691, 692]. Cette maladie est largement inconnue par les dermatologues.

Des dépigmentations infectieuses peuvent être aussi vues dans le cas des maladies suivantes : le pian, la syphilis (leucodermie de la syphilis secondaire), le zona, l'onchocercose (cécité des rivières) et la tuberculose [683].

e. Hypomélanoses post-traumatiques

Lorsque le réservoir mélanocytaire est épuisé, ou lorsque les follicules pileux sont entièrement éliminés ou quand les zones contenant des précurseurs mélanocytaires sont détruites (exemple de brûlures et de cicatrices profondes) ; Le processus de cicatrisation de la plaie n'assure pas une pigmentation centrale, et la repigmentation marginale ne parvient pas à compenser cette perte. Parfois, Il peut être difficile de distinguer certains aspects d'hypomélanoses post-traumatiques du vrai vitiligo, surtout lorsque la cicatrisation n'est pas évidente. C'est le cas des dépigmentations séquelles résultant après une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (*fig. 64*) [693].



Figure 60 : dépigmentations post-traumatiques (à droite des dépigmentations définitives ayant des limites squameuses secondaires à une nécrolyse épidermique toxique) [109].

f. Dépigmentations professionnelles et dépigmentations médicamenteuses

Ce genre de dépigmentations est bien détaillé dans la section précédente (*section facteurs chimiques*).

Plus récemment, des dépigmentations vitiligineuses, après un traitement par l'imatinib chez les patients atteints de la leucémie myéloïde chronique, ont été signalées et elles sont éventuellement dues à une régulation négative de c-Kit [694]. De la même façon des lésions vitiligineuses, topiquement induites, ont été rapportées après une thérapie d'imiquimod [695]. L'utilisation à long terme de corticostéroïdes topiques puissants peut également provoquer une dépigmentation vitiligineuse.

g. Hypomélanoses associées aux désordres endocriniens

Cette entité est causée par les pathologies suivantes : l'hyperthyroïdie, l'hypopituitarisme, la maladie d'Addison, le syndrome de Cushing et l'hypogonadisme [683].

B. Evaluation et scoring

a. Evaluation

Il est nécessaire, dès la première consultation, d'établir une évaluation clinique complète. L'examen clinique doit inclure l'examen à la lumière de Wood

dans une pièce sombre (*fig. 65*). Les informations nécessaires et les questions pertinentes de routine à recueillir sont résumées dans *le tableau 24*, qui représente une sorte de check-list récemment introduit par VETF et adapté en 2010 par Taieb et Picardo [698]. Ce questionnaire comprend la recherche du phénomène de Koebner qui a un intérêt particulier pour la prévention [696]. Une investigation de l'atteinte des organes génitaux externes est incluse dans la liste, à cause du perplexe qu'il engendre et à cause des répercussions qui influencent l'évolution de la maladie.

Données Personnelles	Caractéristiques de la maladie	Famille	Interventions
<u>Phototype</u>	Durée	Apparition des cheveux gris prématurément	Type et durée des traitements précédents y compris l'opinion du patient sur les traitements antérieurs : utiles / inutiles
<u>Origine ethnique</u>	Activité de la maladie selon l'avis du patient (progression, régression	Vitiligo (détails de l'arbre généalogique	Traitement (s) récent (s)

	ou stable au cours des 6 derniers mois)	si il est nécessaire)	
<u>Age du début</u>	épisodes précédents de repigmentation, si oui, spontanés ou non (détails)		Autres maladies et autres traitements instaurés (liste)
<u>Niveaux d'anxiété et de stress</u>	Phénomène de Koebner sur les cicatrices ou après un traumatisme mécanique		
<u>Halo naevus</u>	Prurit avant l'apparition des éruptions		
<u>Maladies auto-immunes : si oui, quel type</u>	Maladie thyroïdienne, si oui, il faut la détailler, y compris la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens		
<u>Evaluation de la qualité de vie globale (échelle analogique de 10) « comment le vitiligo affecte</u>	Vitiligo au niveau des organes génitaux	Histoire des maladies auto-immunes (détails de l'arbre généalogique	

<u>votre vie</u> <u>quotidienne ? »</u>		si il est nécessaire)	
--	--	--------------------------	--

Tableau 24 : grille d'évaluation du VNS (adaptée par Taieb et Picardo) [698].

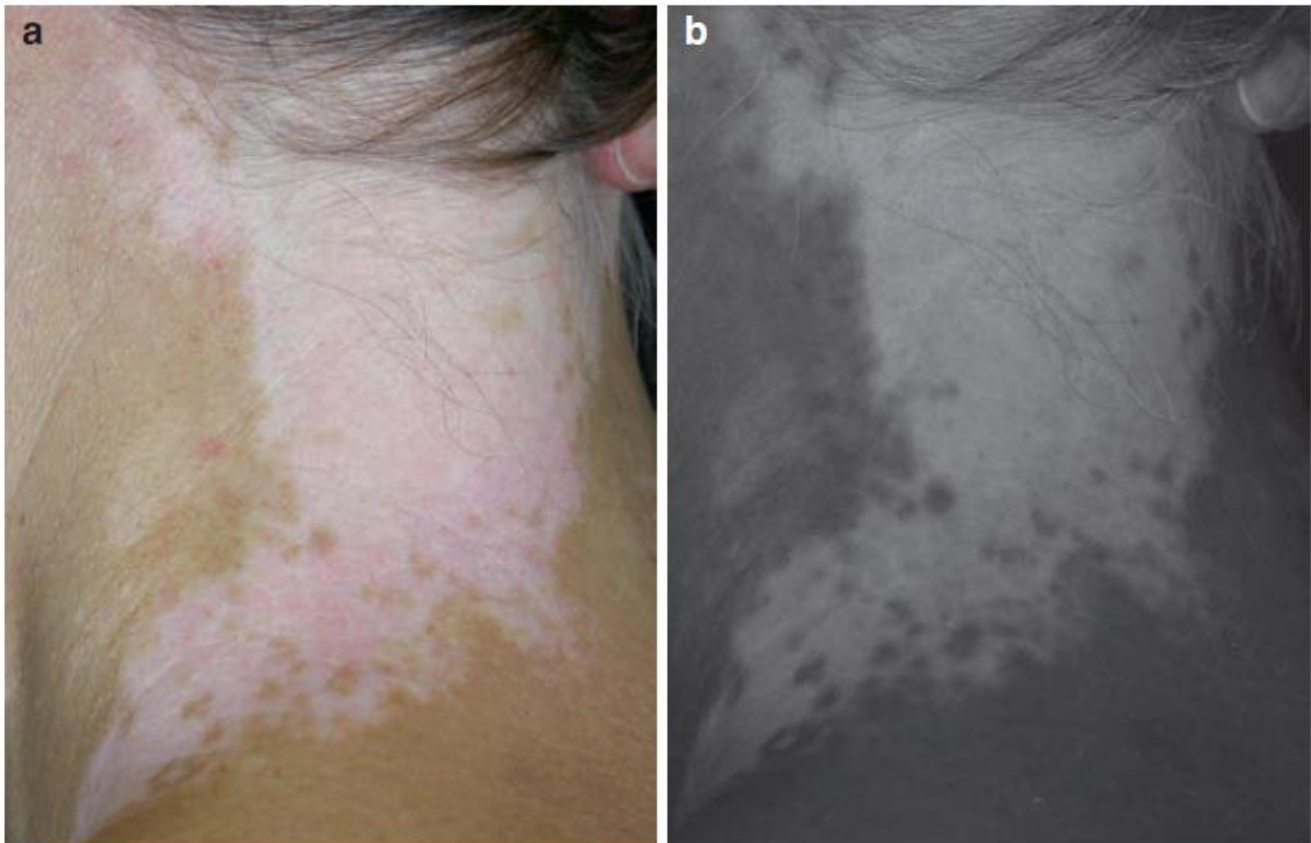


Figure 61 : examen sous lampe de Wood ((a) examen à l'œil nu ; (b) sous lumière de Wood) [109].

Les antécédents familiaux du vitiligo et / ou l'apparition prématurée des cheveux gris font actuellement partie des critères d'évaluation de routine, ainsi que les antécédents personnels et familiaux d'une maladie thyroïdienne et la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens et d'autres maladies auto-immunes et inflammatoires. Le grisonnement des cheveux est défini comme l'existence de plus de 50% de cheveux blancs / gris avant l'âge de 40 ans [697, 698]. La découverte du halo naevus est considérée comme un marqueur d'auto-immunité cellulaire.

L'évaluation de la qualité globale de de la vie est également recommandée. Ce formulaire a été conçu pour le VNS, mais peut servir aussi pour les formes segmentaires ou non classées de la maladie [698].

b. Scoring

Un score quantitatif a été récemment proposé [699]. Le VETF a partiellement validé une méthode clinique d'évaluation de la maladie, qui combine l'analyse de la surface corporelle intéressée (règle des neuf), le classement et la progression des dépigmentations. *La figure 65* détaille le système de notation.

Plusieurs problèmes ont été soulevés lors de la réalisation de ce système de notation, notamment concernant la couleur des lésions et l'évaluation du degré de perte pigmentaire des cheveux [698]. Mais cette échelle reste la seule méthode d'évaluation adoptée jusqu'à maintenant ; et les chercheurs vont vers le sens de bien perfectionner cette échelle.

Le système de notation adapté par Taieb et Picardo [700] évalue essentiellement trois dimensions de la maladie (la surface corporelle, le stade et la progression de la maladie), qui sont résumées dans *le tableau 25*. Pour évaluer la surface corporelle, il est utile de se référer à la paume du patient, y compris les doigts, qui représente en moyenne 1% de la surface corporelle. Si il y a une atteinte étendue il vaut mieux se référer à *la figure 65* ; et si un enfant est âgé moins de 5 ans, la tête et le cou constituent 18% de la surface corporelle, les jambes 13,5% chacune (6.75% pour chaque face l'antérieure et la postérieure) avec aucun changement concernant les autres parties.

Les recommandations d'évaluation du stade en utilisant la lumière de Wood sont :

- stade 0 : pigmentation normale ;

- stade 1 : dépigmentation incomplète (inclue les dépigmentations homogènes et les formes trichromes et la présence de quelques poils blancs ne change pas le stade) ;
- stade 2 : dépigmentation complète (la présence de quelques poils blancs ne change pas le stade) ;
- stade 3 : dépigmentation pileuse partielle moins de 30% ;
- stade 4 : dépigmentation pileuse complète.

Les recommandations d'évaluation de la progression et de l'évolution de la maladie sont : la première inspection doit être faite sans lumière de Wood et la deuxième doit être faite avec, pour mieux comparer les limites lésionnelles.

- Score 0 : dans les deux cas, les limites sont pareilles.
- Score 1 : signifie un vitiligo progressif (dépigmentation infraclinique en cours).
- Score -1 : signifie un vitiligo régressif (repigmentation infraclinique en cours).

La particularité de cette échelle c'est que les mains et les pieds doivent être évalués séparément des membres concernant le stade et le degré d'évolution.

Zone corporelle	Surface corporelle (%)	Stade (0-4)	Score d'évolution (-1 +1)
-----------------	------------------------	-------------	---------------------------

Tête et cou.....(0-9%)			
Tronc.....(0-36%)			
Bras.....(0-18%)			
Membres inférieurs.....(0-36%)			
Mains et pieds			
Total.....(0-100%)		0-20	(-5 +5)

Tableau 25 : système de notation (adapté par Taieb et Picardo) [700].

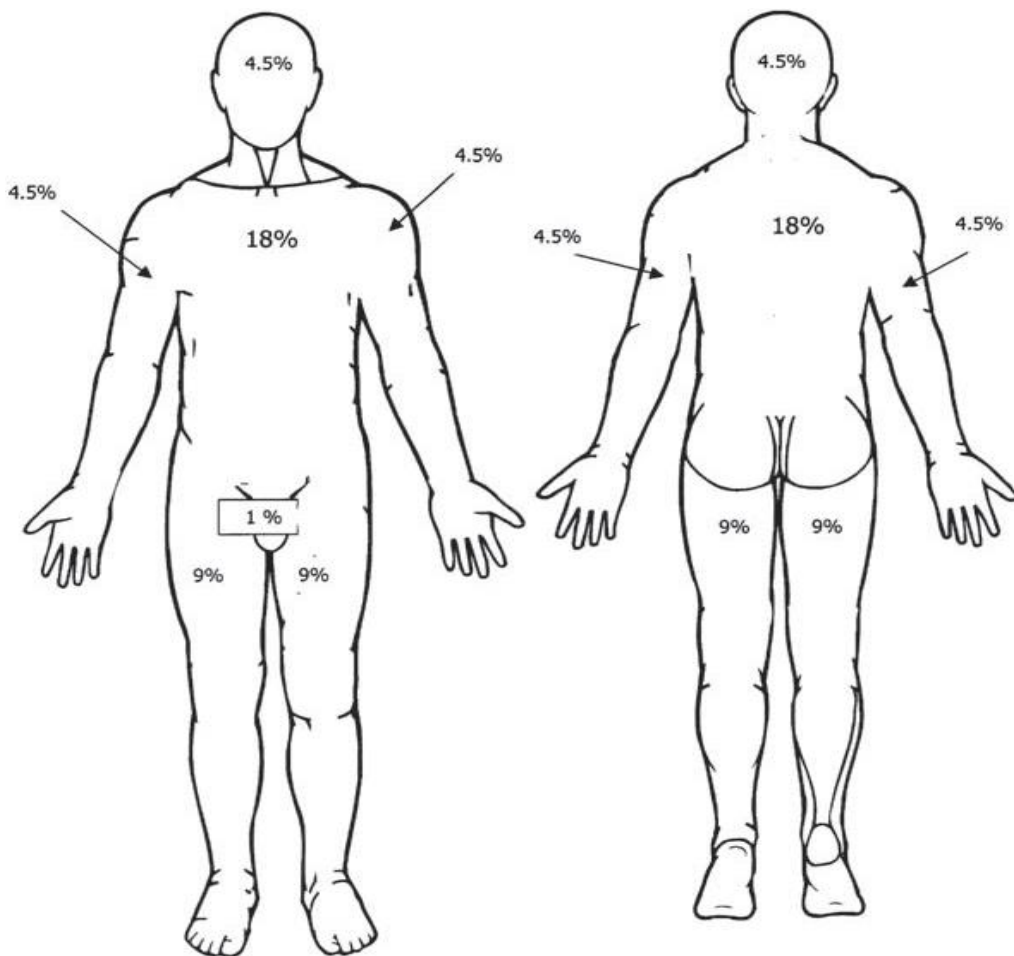


Figure 62 : technique d'évaluation de la surface corporelle atteinte par le vitiligo chez l'adulte [700].

C. Pronostic

a. Marqueurs cliniques de pronostic

À l'heure actuelle, l'activité de la maladie est principalement évaluée par la clinique (antécédents médicaux, étendue de la maladie...). En l'absence d'indicateurs paracliniques fiables, les paramètres cliniques restent le moyen le plus utile [702, 703, 705, 706]. Les résultats de plusieurs études épidémiologiques montrent que le phénomène de Koebner (PK) se produit chez la plupart des patients atteints du vitiligo et il a souvent été jugé étant un indicateur d'activité de la maladie [708, 709].

Le vitiligo trichrome représente également un marqueur de progression de la maladie [704]. De même, L'atteinte muqueuse a été considérée comme un indicateur de mauvais pronostic et maintient l'alerte de progression de la maladie [701]. Toutefois, et comme il a été noté par plusieurs études, la leucotrichie n'est pas un signe de progression de la maladie [701].

Des antécédents familiaux vitiligineux positifs représentent un facteur significativement favorisant de la progression de la maladie. De même, la présence d'anticorps antithyroïdiens ou l'association avec d'autres maladies auto-immunes sont des prédicateurs relatifs de mauvais pronostic [707].

Selon Hann, lorsque la localisation initiale du vitiligo se situe au niveau de la face postérieure du tronc ou au niveau des mains, il y aura une progression accentuée dans le reste du corps, alors qu'il y aura moins de progression lorsque les sites initiaux sont le visage, et les membres supérieurs ou inférieurs [703]. Ces résultats indiquent que le pronostic du vitiligo peut dépendre de la localisation des lésions initiales.

b. Pronostic et sous-types de vitiligo

Concernant le VS, la prédiction d'extension et le pronostic exact de cette forme reste encore un sujet de débat [109].

Du côté du VNV, il existe cinq sous-types reconnus de cette forme : focal, généralisé, acrofacial, muqueux et universalis, mais est-ce que cette sous-classification est utile pour établir des prévisions pronostiques ou non ? Selon la VETF, il n'existe aucune preuve [711].

La plupart des auteurs considèrent le sous-type universalis comme la variante ayant le plus mauvais pronostic. Dans la variante acrofaciale, les résultats thérapeutiques ne peuvent pas être si bonne en raison de la participation des extrémités et des muqueuses, mais habituellement le vitiligo acrofacial ne se propage pas rapidement ni vers une extension généralisée [710].

✓ Chapitre V : Traitement

A. But

Le but thérapeutique du vitiligo consiste à favoriser la multiplication mélanocytaire, afin d'assurer une repigmentation quasi complète voire complète des lésions dépigmentées. Cette repigmentation assurera la réparation du souci fonctionnel ; c'est-à-dire le problème esthétique de la maladie, et garantira un impact psychologique favorable améliorant ainsi l'estime de soi et la qualité de vie.

En agissant favorablement sur le côté psychologique, on obtiendra des résultats étonnants concernant la stabilisation lésionnelle et l'ascension du degré de repigmentation. Ainsi, en réglant le compte d'une composante du processus vitiligneux dépigmentant, on assurera un bon déroulement du cercle vicieux de la maladie.

B. Moyens

a. Thérapies topiques

- Dermocorticoïdes
 - Mécanisme d'action et propriétés

Les corticoïdes sont reconnus par leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. D'un côté, ils agissent sur la transcription des gènes exprimant les protéines proinflammatoires (TNF- α , interleukines, cyclooxygénase) et sur les

facteurs d'adhésion (ICAM) ; obtenant ainsi une action immunosuppressive et anti-inflammatoires.

D'un autre côté, ils augmentent la synthèse de lipocortine ce qui provoque une réduction de la synthèse des prostaglandines, des thromboxanes et des leucotriènes, le tout entraîne des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [712].

- **Efficacité dans le vitiligo**

Les lésions qui ont prouvé une meilleure réponse aux dermocorticoïdes, sont celles qui se localisent au niveau facial ; suivies par les lésions résidant au niveau du cou et des extrémités (sauf les doigts et les orteils) [713].

La cause de la meilleure réponse thérapeutique des lésions faciales reste mal établie. Par conséquent, plusieurs hypothèses sont émises :

- la couche cutanée du visage aurait être plus sélective et dotée d'une grande perméabilité vis-à-vis les corticoïdes ;
- un grand réservoir mélanocytaire résiduel pourrait être présent ;
- une préservation du réservoir folliculaire pourrait être la cause ;
- les altérations des mélanocytes seraient plus facilement réparables au niveau de cette zone ;
- le visage est une zone photo-exposée.

Plusieurs études ont été menées dans le sens d'évaluer l'efficacité des dermocorticoïdes ; et les résultats étaient satisfaisants, même si aucun dermocorticoïde ne possède l'AMM [714, 715]. Le corticoïde étant le plus étudié est le propionate de clobétasol à 0,05 %. Il s'agit d'un corticoïde d'action très forte

(classe 4) utilisé chez les adultes et pour les lésions de petites tailles. Lorsqu'il s'agit des lésions étendues ou chez les enfants, les dermocorticoïdes d'action plus faible que le clobétasol seront plus préférés. Si aucune repigmentation n'apparaît au bout de trois ou quatre mois de traitement, il n'est pas nécessaire de le poursuivre [713].

Njoo a réalisé une méta-analyse de tous les traitements médicaux utilisés en matière du vitiligo jusqu'à 1998. Son étude montre que les dermocorticoïdes de classe 3 et 4 constituent le traitement le plus efficace avec une repigmentation supérieure à 75 %. Malgré l'efficacité prouvée de cette classe thérapeutique, elle reste le traitement qui entraîne plus d'effets secondaires [716].

- **Effets indésirables**

Les effets secondaires des corticoïdes topiques constituent le principal obstacle à leur utilisation à long terme et/ou sur de grandes surfaces.

L'utilisation prolongée des dermocorticoïdes peut provoquer des effets indésirables locaux (atrophie et fragilité cutanée, télangiectasies, vergetures, hypertrichose, etc.) voire systémiques via un passage transcutané (syndrome de Cushing, retard de croissance, insuffisance surrénalienne...). C'est pourquoi, un traitement par les corticoïdes de classe 3 et 4 doit être limité à 2 ou 4 mois ou il doit être instauré en alternance avec les autres classes de corticoïdes ayant une activité plus faible [717].

- **Inhibiteurs de la calcineurine (IC)**

Les IC sont des immunomodulateurs topiques, tels que le tacrolimus 0,1 % (Protopic®) et le pimécrolimus 1 % (Elidel®, non commercialisé au Maroc ni en France). Ils sont indiqués essentiellement dans le cas de la dermatite atopique. Or dans le cas du vitiligo les IC ne possèdent pas l'AMM, et ils sont utilisés en alternative avec les dermocorticoïdes. La particularité de cette classe thérapeutique

réside dans le fait qu'elle présente moins d'effets secondaires par rapport aux corticoïdes, ainsi elle peut être utilisée durant une longue période.

- **Mécanisme d'action et propriétés**

Le tacrolimus et le pimécrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine au sein des lymphocytes T, inhibant ainsi l'activation et la prolifération lymphocytaire.

Ils forment des liaisons avec la protéine FKBP, le complexe formé inhibant l'activité de la calcineurine responsable de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, TNF- α et IFN- γ). L'inhibition de la production de TNF- α altère l'expression d'ICAM-1 par les mélanocytes (en outre, le TNF- α peut inhiber la prolifération des mélanocytes et la mélanogenèse). Vu La production altérée des interleukines, TNF- α et IFN- γ , il y aura par conséquent une inhibition de l'activité des lymphocytes T [718, 719, 720].

- **Efficacité dans le vitiligo**

Le premier essai clinique sur l'efficacité des IC a été réalisé chez 6 patients atteints du VG. 5/6 des cas ont répondu favorablement (plus de 50% de repigmentation) en utilisant le tacrolimus topique au cours de 1 à 5 mois [722].

De nombreux rapports ont suivi ce premier essai, évaluant l'efficacité du tacrolimus, et également du pimécrolimus depuis 2003 (*annexes 1 et 2*). Certaines de ces études ont été réalisées en combinaison avec UVB (*annexe 3*) et une seule étude a été réalisée évaluant l'efficacité du pimécrolimus par rapport au tacrolimus (*tableau 26*).

Références	<i>n</i>	Durée d'étude	Schéma thérapeutique	Résultats
------------	----------	---------------	----------------------	-----------

[721]	1	18 moins	Pimecrolimus 1% vs. tacrolimus 0.1% avec occlusion la nuit	88% de repigmentation pour le tacrolimus et 73% pour le pimécrolimus
-------	---	----------	--	--

Tableau 26 : étude comparative du tacrolimus et le pimécrolimus.

- **Effets indésirables**

Les effets secondaires les plus communs rapportés, concernant l'application des IC, dans les premiers jours du traitement sont des réactions locales telles que la sensation de brûlure, le prurit et l'érythème.

Toutefois, l'incidence de ces effets secondaires est plus faible chez les patients atteints du vitiligo par rapport à ceux atteints de la dermatite atopique. Ceci est probablement dû à la présence d'un épiderme intact chez les patients atteints du vitiligo par rapport à la peau excoriée des patients atteints de la dermatite atopique. Le traitement du vitiligo et d'autres dermatoses, par les IC, n'a pas engendré, d'une manière significative, une augmentation des infections locales ou des infections systémiques [724].

Par ailleurs, Le tacrolimus peut induire une hyperpigmentation au niveau de la région sous-orbitaire, et qui pourrait être liée à l'exposition solaire. Cette hyperpigmentation est temporaire, suivie par une réapparition de dépigmentation dans le mois d'arrêt du tacrolimus topique [767]. Des effets secondaires exceptionnels peuvent apparaître au niveau du visage, tels que l'acné, l'hypertrichose et les éruptions rosacéiforme [723].

- **Analogues de la vitamine D**

L'idée, que les analogues de vitamine D peuvent être considérés comme une option thérapeutique du vitiligo, découle de la simple observation de l'apparition

d'une hyperpigmentation cutanée péri-lésionnelle après leur application sur les plaques psoriasiques associée à la photothérapie [725, 726, 727, 728, 729].

Le calcipotriol (Daivonex®) et le tacalcitol (Apsor®) sont les deux représentants de cette classe thérapeutique et qui ont été l'objet de plusieurs études. Leurs indications essentielles s'imposent dans le cas des lésions psoriasiques [730].

- **Mécanisme d'action et propriétés**

Les cellules cutanées, notamment les kératinocytes, les mélanocytes et les fibroblastes dermiques possèdent des récepteurs de la vitamine D. L'activation de ces récepteurs module la prolifération, la différenciation cellulaire, ainsi que les réactions inflammatoires. L'exposition des mélanocytes à la vitamine D favorise l'activité de la tyrosinase et par conséquent la mélanogénèse. Les lymphocytes T et B et les macrophages possèdent des récepteurs à la vitamine D. La stimulation de ces récepteurs, supprime l'activation des cellules T et l'expression des cytokines TNF-, INF-, IL8... De plus l'efficacité de la vitamine D topique pourrait aussi être due à ses propriétés anti-oxydantes, la vitamine D favorise ainsi la mélanogénèse en luttant contre les radicaux libres de l'oxygène. Dans le cas du vitiligo, l'absorption du Ca²⁺, par les mélanocytes et les kératinocytes, est altérée ce qui pourrait compromettre la mélanogénèse [112]. Par conséquent, la vitamine D pourrait réguler l'homéostasie du calcium perturbée dans la peau vitiligineuse [731].

- **Efficacité dans le vitiligo**

Les analyses statistiques des études utilisant le calcipotriol en monothérapie ont montré de médiocres résultats [732].

L'utilisation des analogues de la vitamine D en association avec les dermocorticoïdes, la PUVAthérapie, l'UVB ou le laser à excimère, a prouvé des résultats variables mais relativement favorables que l'utilisation de ces analogues

seule. L'ensemble des études, évaluant l'efficacité des analogues de vit D seule ou en association avec d'autres traitements, est regroupé dans *l'annexe 4*.

- **Effets indésirables**

La plupart des études n'ont pas rapporté des effets secondaires, et pourtant, il existe certains effets indésirables qu'il faut les noter ; tels qu'un érythème léger à modéré et le prurit [733].

b. Traitements systémiques

- **Corticostéroïdes**

- **Propriétés et mécanisme d'action**

Les corticoïdes systémiques sont indiqués principalement dans certains cas du vitiligo où l'évolution est foudroyante, ainsi leur utilisation permet le ralentissement de la progression de la maladie. La repigmentation obtenue est grâce à leur effet immunosuppresseur. En effet, les corticoïdes assurent une diminution de la cytotoxicité du système immunitaire envers les mélanocytes [734].

- **Efficacité dans le vitiligo**

La première étude publiée concernant l'efficacité des corticoïdes sur le vitiligo a été réalisée par Pasricha [736]. En effet, la bétaméthasone / dexaméthasone a été administré sous forme de dose orale unique de 5 mg dans deux jours consécutifs par semaine. Cette dose de stéroïdes n'a pas eu un raisonnement scientifique et elle a été administrée arbitrairement. La progression de la maladie a été arrêtée chez 91% des patients. Un degré de repigmentation a été observée chez une proportion

de patients, et les effets secondaires étaient soit non significatifs ou tout à fait absents.

Dans une autre enquête de 40 patients, 36 ayant un vitiligo progressif et 4 des cas étaient stationnaires, et le même schéma thérapeutique a été utilisé [737]. Chez les enfants, la dose administrée a été réduite proportionnellement. Chez les adultes qui n'ont pas répondu à la dose standard de corticostéroïdes, la dose administrée a été augmentée à 7,5 mg / jour puis réduite à 5 mg / jour lorsque la progression de la maladie a été arrêtée. Dans les 1-3 mois après le début du traitement, 89% des patients ayant une maladie progressive se sont stabilisée, tandis que dans les 2-4 mois, une repigmentation a été observée chez 80% des patients.

Par la suite Kanwar [735] a utilisé la dexaméthasone à la dose de 5 mg / jour pendant 2 jours consécutifs par semaine et cette dose a été réduite à moitié chez les enfants de moins de 16 ans. Parmi les 37 patients inclus dans cette étude, 32 cas étaient évaluables à la fin de l'étude. 43,8% cas avait présenté une légère repigmentation voire modérée sans apparition de nouvelles lésions. La repigmentation est apparue chez la majorité des patients dans les 15 semaines du traitement. Aucun effet secondaire n'a été rapporté [735].

Banerjee a obtenu des résultats satisfaisants grâce à l'utilisation de prednisolone à la dose de 0,3 mg/kg/jour en *per os*, l'arrêt de la progression du vitiligo a été obtenu dans 90 % des cas et une repigmentation a été observée chez 76 % des patients [738].

Lee a réalisé une étude en se basant sur des fortes doses de prednisolone (25 mg/kg/jour) injectées par voie intraveineuse pendant 3 jours consécutifs. Un arrêt du processus de dépigmentation a été observé chez 85 % des patients, tandis qu'une minorité de cas ont repigmenté. Cette courte thérapie permet d'éviter les effets secondaires [734].

Dans la dernière étude menée par Radakovic–Fijan [739], incluant 29 patients, 25 étaient en progression et 4 étaient stationnaires. La dose journalière de dexaméthasone a été significativement augmentée à 10 mg / jour et le traitement a été poursuivi pendant une période maximale de 24 semaines. L'activité de la maladie a été arrêtée chez 88% des patients étant en progression, après une période moyenne de 18,2 semaines. Une repigmentation marquée a été observée chez 6,9% de cas et une repigmentation modérée ou légère chez 10,3%, tandis que 72,4% des patients n'avaient présenté aucune réponse repigmentaire. Les effets secondaires ont été observés chez 69% des patients, qui comprenaient le gain de poids, l'insomnie, l'agitation, l'acné, les troubles menstruels et l'hypertrichose.

- **Effets indésirables**

Les corticoïdes sont évités pour qu'ils soient utilisés à long terme vu leurs effets secondaires péjoratifs. Des troubles osseux, métaboliques et cutanés peuvent être la conséquence d'une utilisation de longue durée. Les corticoïdes peuvent aussi provoquer un syndrome de Cushing, une insuffisance surrénalienne voire des troubles neuropsychiques et des retards de croissance chez l'enfant. Le pouvoir immunosuppresseur des corticoïdes fragilise l'organisme vis-à-vis des agressions bactériennes, virales et fongiques ; ainsi l'organisme devient vulnérable à toutes les agressions infectieuses [740].

- **Autres immunosuppresseurs**

Des doses de cyclophosphamide ont été proposées dans le début des années 1980. Le cyclophosphamide inhibe la production d'anticorps par les lymphocytes B [741] ; l'idée de son utilisation dans le vitiligo découle des expériences d'autres maladies cutanées auto-immunes, telles que le pemphigus, et elle est également soutenue par l'identification d'anticorps circulants spécifiques des mélanocytes dans

le sérum des patients atteints du vitiligo. Une bonne réponse a été observée, à la dose de 50 mg deux fois par jour, chez environ 27% des cas, tandis qu'aucune réponse n'a été observée chez 33% des patients traités. La toxicité hématologique, les nausées et l'hypoacousie ont été signalés comme des effets secondaires courants au cours du traitement, ce qui limite l'utilisation de cette classe thérapeutique [742, 743].

Les autres molécules utilisées comme un traitement immunosuppresseur systémique du vitiligo, dans des petites études pilotes, incluent les interférons IFN- γ , le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) ainsi que l'efalizumab, un anticorps monoclonal contre la CD11a de l'antigène associé à la fonction lymphocytaire LFA-1. L'efficacité de ces molécules reste à évaluer dans des études à grande échelle [109].

c. Antioxydants et vitamines : Topiques et systémiques

L'approche thérapeutique impliquant l'intérêt des antioxydants provient de l'implication du stress oxydatif dans le processus vitiligineux. De plus, des publications rapportées dans la littérature parlent de carences vitaminiques chez les patients atteints de vitiligo. Ainsi les carences en vitamine B₁₂ et en acide folique peuvent soutenir la théorie neurogène [744, 745].

➤ Vitamine B₁₂, acide folique et acide para-aminobenzoïque

Les taux sériques de la vitamine B₁₂ et l'acide folique sont effondrés chez les patients atteints du vitiligo, même en l'absence de manifestations cliniques spécifiques [746, 747]. Mais le mécanisme initial de cette réduction reste mal élucidé. Le déficit en acide folique et en vitamine B₁₂ aboutit à une augmentation de l'homocystéine. La vitamine B₁₂ agit en tant que coenzyme dans la synthèse de méthionine. En effet, c'est sous la forme de méthyl B₁₂ qu'un groupement méthyl est

ajouté à l'homocystéine pour former la méthionine. Les lésions dépigmentaires peuvent être dues à un déficit de synthèse de la méthionine et à une accumulation de l'homocystéine [768]. La ptéridine de l'acide folique pourrait compenser le déficit de ptéridine, qui inhibe la mélanogénèse en abaissant la tyrosine [746].

La combinaison, de l'acide folique et la vitamine B₁₂, a été testée d'abord en 1992 aux États-Unis avec des résultats encourageants en association avec de la vitamine C [747]. Un autre essai thérapeutique a été mené en Suède, impliquant 100 patients traités avec l'acide folique (5 mg) et la vitamine B₁₂ (1 mg) pendant trois mois, associés à l'exposition solaire. La repigmentation a été observée chez 52 des patients traités [748].

Il est connu que l'acide para-aminobenzoïque (PABA) induit un obscurcissement des cheveux et de la peau, pas spécifiquement dans le vitiligo, mais aussi dans d'autres maladies. Un essai thérapeutique, chez des patients atteints du vitiligo, a été réalisé par 1000 mg / jour de PABA, avec la vitamine C, la B₁₂ et l'acide folique. La pigmentation a été améliorée chez 12 des 20 patients inscrits. Cependant, cette étude a été limitée par le faible nombre de sujets inscrits ainsi que, par les mesures des résultats qui sont incohérents [109].

➤ L-phénylalanine

Quatre essais ont évalué l'efficacité de la L-phénylalanine (50–100 mg / kg jusqu'à 18 mois) avec le soutien de la photothérapie UVA ou UVB. Toutes les études ont rapporté des effets bénéfiques à l'ordre de 30–90% de repigmentation chez 25 à 60% des patients [749, 750, 751].

➤ Antioxydants

- Mécanisme d'action et propriétés

Comme il a été mentionné avant, la théorie de l'utilisation des antioxydants a découlé de l'implication d'un mécanisme oxydatif pathogène dans le vitiligo.

Les principaux antioxydants impliqués sont :

- des vitamines : E, C, A... ;
- des minéraux : sélénium, zinc ;
- des enzymes : superoxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion

peroxydase ;

- des molécules d'origine végétale : caroténoïdes, flavonoïdes, polyphénols...

De nombreux dermatologues prescrivent régulièrement du sélénium et des complexes vitaminiques à base de vitamine E chez les patients atteints de vitiligo, même si il n'existe aucune démonstration scientifique crédible de l'efficacité des antioxydants dans la thérapie vitiligineuse. Dans tous les cas, ces traitements ne sont pas prescrits seuls, mais toujours en association avec d'autres traitements [752].

- **Efficacité des antioxydants**

A partir des expériences incontrôlées ; une amélioration des lésions vitiligineuses, après l'application de composés antioxydants topiques ou systémiques, a été rapportée dans ces essais expérimentaux [109]. Or, d'autres études rapportent des résultats variables. En 2002, une étude évaluant l'efficacité de la photochimiothérapie seule et en association avec une formule antioxydante (vitamines E, C, bêta-carotène, sélénium, zinc, manganèse). Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux protocoles thérapeutiques [753]. En 2007, Dell'Anna évalua la même expérience dans une étude portant sur 35 patients traités par NB-UVB avec ou sans supplémentation antioxydante. Les résultats montrèrent une meilleure efficacité de l'association par rapport aux UVB seuls [717].

En 2009, une autre étude confirma ces résultats en comparant l'efficacité de la photothérapie UVB à spectre étroit versus photothérapie plus vitamine E *per os*. La repigmentation fut meilleure dans le cas de l'association [754].

d. Traitements empiriques, traditionnels et alternatifs

Les produits traditionnels chinois et les agents photosensibilisants d'origine végétale ont été également proposés comme des traitements alternatifs, et ils sont les produits les plus testés dans ce sens.

➤ Produits traditionnels chinois

Une première étude contrôlée de Jin [755] réalisée sur plus de 200 sujets, a prouvé une bonne efficacité en se basant sur un mélange indéfini d'herbes chinoises. La comparaison a été effectuée par rapport aux corticostéroïdes oraux seuls (15 mg / jour, par la suite diminué à 5 mg, toutes les 2-4 semaines), le psoralène seul ou des corticostéroïdes combinés avec des produits à base de plantes. Après deux mois de traitement ; la combinaison, de corticostéroïdes ainsi que des médicaments à base de plantes, a été considérée comme un meilleur traitement, car ils ont produit une repigmentation complète chez 31% des cas, et plus de 60% chez 14% des patients traités.

Un article plus récent rapporte la survenue d'une repigmentation complète ou bonne (plus de 50%) chez 95% des patients traités ($n = 41$) par le mélange Xiaobai. Le mélange est un extrait aqueux de noix, de la fleur rouge, du sésame noir, des haricots noirs, zhi fu bei ping, Lu Lu Tong et des prunes (1 ml contient 0,1 g de médicament brut). Ce mélange a été administré (160 ml) tous les jours pendant trois mois [756].

➤ Extraits d'origine végétale

Certains essais ont étudié l'activité thérapeutique possible des extraits de certaines plantes. Deux essais ont profité de l'effet photosensibilisant de la plante *Picorrhiza kurroa* et un extrait de khelline, et leur efficacité a été analysée via la prise orale en association avec la photothérapie UVA ou UVB. Le traitement a duré de 3 à 12 mois et il a intéressé un petit nombre ($n = 32$) de patients [757]. Un taux élevé d'abandon a été mentionné. Seuls 35% des patients ont présenté une repigmentation de plus de 50% [758, 759]. Une autre étude a examiné l'efficacité de l'application topique de l'extrait de *Cucumis melo* [760] et le melon orange, en combinaison avec les UVB. La conclusion de cette étude se résume dans l'absence de différence en termes du degré de repigmentation, lors de l'application ou non du topique.

➤ Mélagénine

Un extrait du placenta humain, appelé « mélagénine », a été rapporté comme stimulateur *in vitro* de la prolifération de mélanocytes et de la synthèse de mélanine. Un essai pilote a évalué l'efficacité de l'application topique de la mélagénine chez les patients atteints du vitiligo en pédiatrie. 62/366 des sujets traités, âgés de 4 à 15 ans ont été suivis pendant 1 année. La dépigmentation intéresse plus de 70% de la surface corporelle. Les auteurs ont rapporté que le traitement avec mélagénine s'est avéré efficace chez 83% des patients [761]. Actuellement, l'extrait de placenta est utilisé à Cuba, même si le protocole thérapeutique nécessite une validation externe. Le mécanisme d'action possible, de cet extrait placentaire, est dû à la présence de facteurs de croissance mélanocytaires dans le placenta, y compris l'endothéline et les sphingolipides [756, 762].

➤ Aspirine

L'utilisation thérapeutique possible de l'acide acétylsalicylique (aspirine), qui est préconisée par Zailaie en Arabie Saoudite, est basée sur son effet antioxydant et anti-lipoperoxidatif associé à des activités immuno-modulatrices [759, 763]. Une étude clinique a évalué l'aptitude de la dose journalière de 300 mg d'aspirine, pendant 12 semaines, de bloquer la propagation des lésions, et aussi d'induire une repigmentation. L'essai comprenait 32 patients atteints du vitiligo : chez tous les sujets inscrits, la progression de la maladie a été arrêtée, et chez 2 sur 32 cas, une repigmentation significative a été signalée.

➤ **Statines**

Le cas rapporté concerne une femme traitée par des statines pendant plusieurs mois pour des troubles lipidiques. L'efficacité clinique a été liée à l'activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire de cette famille thérapeutiques vu la présence des composés d'inhibition du TNF- α , de l'IL-6, de l'IL-8 et de l'ICAM1. En outre, les statines peuvent également, in vitro, inhiber l'expression les molécules du CMH de classe II, contribuant ainsi à la suppression immunitaire. Un autre mécanisme d'action possible, est lié à l'interférence avec la voie de transduction du signal phosphatidylinositol-3-kinase / Akt [764, 765].

➤ **5-fluoro-uracile (5-FU)**

• **Mécanisme d'action et propriétés**

Le 5-FU est c'est un analogue de la pyrimidine, c'est un agent antinéoplasique appartenant à la classe des antimétabolites. Il s'intègre dans l'ADN et l'ARN des cellules et s'oppose à la réplication de l'ADN et à la synthèse et la transcription de l'ARN [712]. Le mécanisme d'action du 5-FU dans la repigmentation n'est pas clair. Il pourrait s'agir d'une stimulation des mélanocytes folliculaires qui migreraient à la surface pendant la phase de réépithélialisation [766].

- **Etudes et efficacité**

Ce traitement nécessite une dermabrasion mécanique superficielle avec pansement occlusif. Le 5-FU a été utilisé sous forme de crème à 5% (Efudix®) sous pansement occlusif. Parmi les 38 patients traités dans une étude datant de 1983, 18 ont présenté une repigmentation totale ou très importante au niveau des zones traitées. 5 patients seulement n'ont prouvé aucune réponse.

Ignorons les phénomènes douloureux associés à la phase initiale du traitement, le 5-FU paraît bien toléré et n'induit pas d'effets secondaires systémiques. Cette thérapeutique aurait permis de repigmenter les formes segmentaires résistantes aux thérapeutiques habituelles. Le risque de séquelles cicatricielles paraît élevé ainsi que le risque d'infection [717].

Plus récemment, une étude comparative colligeant 30 patients présentant chacun 3 lésions. Pour chaque patient, les 3 lésions ont été traitées selon différents protocoles. La première a subi une dermabrasion seule, la seconde une dermabrasion suivie de l'application d'Efudix® et la troisième une dermabrasion suivie de l'application de mélagénine. Les résultats au bout de 6 mois ont montré une bonne efficacité de l'association de dermabrasion/Efudix® (73,3 % de repigmentation supérieure à 50 %) par rapport aux autres protocoles (63,3 % pour le protocole 1 et 46,7 % pour le protocole 3). Cette étude révèle une assez bonne efficacité du 5-FU par rapport aux autres protocoles utilisés [766].

- **Effets indésirables**

Les effets secondaires qui sont généralement rapportés sont : les cicatrices hypertrophiques et/ou hyperpigmentées avec un risque infectieux lors de la dermabrasion [717].

e. Photothérapies

La photothérapie a pris une grande place dernièrement dans la thérapie vitiligneuse. Le mécanisme d'action de ce moyen thérapeutique réside dans l'action immunosuppressive des UV d'une part, et d'autre part ; ils favorisent la prolifération mélanocytaire et la mélanogénèse. Ce processus est probablement dû à l'augmentation des facteurs de croissance des mélanocytes et de l' α -MSH sous l'effet des UV [717].

➤ Puvathérapie

• Les cabines de photothérapie utilisées

Les cabines de photothérapie (*fig. 67*) sont équipées de tubes fluorescents à vapeur de mercure émettant des ultraviolets. Leurs parois internes sont tapissées d'une substance fluorescente. Les extrémités du tube (*fig. 68*) sont dotées de deux électrodes qui assurent le passage du courant dans le tube. La vapeur de mercure reçoit de l'énergie et ses molécules passent à l'état excité. Le mercure restitue ensuite cette énergie sous forme de rayonnement UV. La poudre fluorescente module le spectre du rayonnement. Sa composition change d'un tube à l'autre en fonction du spectre désiré et les UV sont émis dans toutes les directions. Les parois sont tapissées d'un revêtement réflecteur en aluminium permettant ainsi la concentration des UV au centre de la cabine [769].



Figure 63 : cabine de photothérapie (lit UVA1 medisun® XENIA).

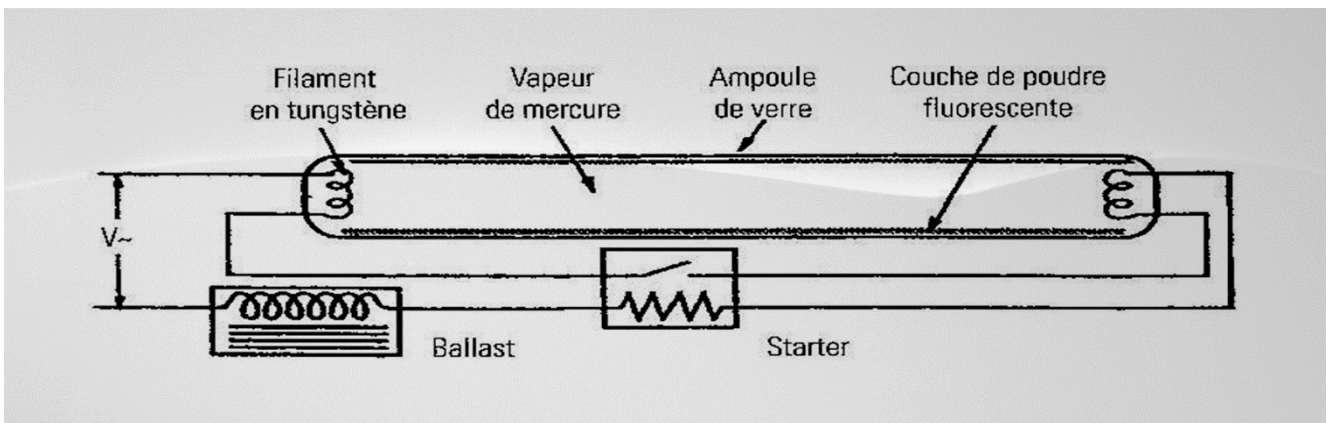


Figure 64 : schéma électronique d'un tube fluorescent.

- Indications et modalités de traitement

La PUVA thérapie est utilisée dans le traitement du vitiligo depuis 1976. Elle a été longtemps le traitement de référence. En raison de nombreux effets indésirables et de l'efficacité variable de la PUVA, l'utilisation des UVB est maintenant privilégiée.

Si moins de 20 % du corps est touché par le vitiligo, la PUVAthérapie peut être utilisée d'une façon locale (topique). Dans ce cas de figure, on fait appel au 8-méthoxypsoralène ou au méthoxsalène à 0,1% (Méladinine®), qui doit être appliqué au niveau lésionnel 30 à 45 minutes avant l'exposition aux UVA. La thérapie commence progressivement au bout d'une à trois séance chaque semaine jusqu'à l'apparition de l'érythème et la dose administrée est en fonction du phototype (exprimée en joules).

La PUVAthérapie orale est utilisée lorsqu'il n'y a pas de réponse à la thérapie orale ou bien quand les lésions vitiligineuses sont étendues. Trois molécules peuvent faire l'affaire à savoir le 8-méthoxypsoralène ou 8-MOP (Méladinine®), le triméthylpsoralène ou TMP et le 5-méthoxypsoralène ou 5-MOP [769]. Ces produits sont administrés deux heures avant l'irradiation. La dose et la durée du traitement sont identiques à celles de la PUVAthérapie topique (à noter que le psoralène ingéré est moins photosensibilisant que le psoralène topique, c'est pourquoi la dose initiale d'UVA est supérieure).

La troisième modalité possible, c'est la PUVAsoL (psoralène et exposition au soleil). Le TMP ou le 8-MOP est administré 2 à 4 heures avant une exposition solaire qui durera entre 10 à 15 minutes. La durée d'exposition augmente de 5 minutes par séance. L'effet du traitement est jugé par l'apparition d'un érythème sur le site lésionnel [717, 770].

- **Mécanisme d'action et propriétés**

La photochimiothérapie (PUVA) combine l'utilisation de psoralènes avec les rayonnements ultraviolets (de grande longueur, 320 à 400 nm) (UVA), produisant un effet bénéfique qui ne peut pas être atteint par les deux composants séparément.

Les effets biologiques des psoralènes ne sont observés qu'au moment de l'association avec l'irradiation l'UVA. Ainsi, une photosensibilisation cutanée, une inhibition de la prolifération cellulaire, un effet photomutagène et photocarcinogène, une activité photopigmentogène et une immunodépression, peuvent être constatés.

La pigmentation induite par la PUVAthérapie est due à la prolifération mélanocytaire, à l'augmentation du nombre des mélanosomes, à la stimulation de la synthèse de tyrosinase et à la majoration du flux du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes par les dendrites des mélanocytes.

L'effet immunosuppresseur est probablement dû à l'inhibition de la synthèse des cytokines par les kératinocytes ainsi que par l'inactivation des cellules de Langerhans. Des effets systémiques sont aussi présents : effet cytotoxique sur les cellules T infiltrées dans l'épiderme et effet inducteur d'une population de cellules T suppressives [769].

- **Efficacité de la PUVAthérapie**

La réponse thérapeutique à la PUVAthérapie est différente et varie d'un individu à l'autre. La durée moyenne pour avoir un effet satisfaisant commence d'un an à trois ans.

Le tronc, les bras, les jambes et le visage constituent les zones les mieux répondants à la PUVAthérapie. A l'inverse, les lésions situées autour de la bouche, sur les pieds et les mains répondent très mal à ce traitement. D'autant plus les personnes, ayant un phototype foncé, sont les mieux répondants à ce genre de traitements par rapport aux sujets ayant la peau claire [771].

Une étude rétrospective a intéressé 97 patients en 2002 ; évaluant le degré d'efficacité de la PUVAthérapie. Cette étude a prouvé, malheureusement, une faible efficacité de cette méthode thérapeutique. Sur les 97 patients qui ont été traités par PUVAthérapie orale ou topique, moins de 10 % ont bénéficié d'une repigmentation complète, 60 % des patients ont présenté une repigmentation modérée à importante, 30 % une repigmentation faible ou nulle et 2 % des patients ont vu leur pathologie s'aggraver au cours du traitement. Parmi les patients qui ont répondu de façon modérée ou importante à la PUVAthérapie, près de la moitié n'était pas satisfaite de l'aspect esthétique de la peau. En effet, la coloration cutanée obtenue diffère de celle de la peau saine. Des rechutes ont aussi été observées ainsi que des troubles de contraste tels qu'une hyperpigmentation péri-lésionnelle [772].

Certains auteurs considèrent que l'association du calcipotriol et de la PUVAthérapie donne une repigmentation plus importante et impose des doses moins significatives d'UVA par rapport à la PUVAthérapie seule [773]. L'étude de Baysal met en doute ces résultats en démontrant que l'association calcipotriol et PUVAthérapie n'est pas plus efficace par rapport à la PUVAthérapie seule [774].

- **Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications**

En France Avant de commencer tout traitement, une fiche d'information sur la PUVAthérapie doit être consultée par le patient (*annexe 5*).

- **Cas de la PUVAthérapie générale**

Les effets indésirables de la PUVAthérapie sont nombreux et représentent un obstacle de son utilisation. En effet l'administration de psoralènes peut causer des nausées ainsi que des irritations gastriques. En outre La PUVAthérapie cause des effets nocifs au niveau oculaire se manifestant par un risque cataractogène. En fait,

il est nécessaire de réaliser un bilan ophtalmologique avant d'entamer cette thérapie. Ainsi une protection oculaire s'impose au moment des séances. Cette protection est assurée par des lunettes « coques » complètement opaques. Pendant les 8 à 12 heures suivant l'ingestion du psoralène, car celui-ci persiste dans le cristallin. Alors, pendant cette période, les patients doivent continuer à porter ces lunettes neutralisant les UVB et les UVA.

Par ailleurs, en plus du risque cataractogène, il y a un risque carcinogène. Pour renforcer les moyens de protection contre les UVA, il est recommandé d'éviter l'exposition solaire durant les 12 heures suivant la prise du psoralène associé à une photoprotection vestimentaire ainsi que chimique (crème solaire à haute protection). Le risque carcinogène est dose-dépendant c'est pourquoi il est indispensable de respecter les doses cumulées maximales (100 à 150 J/cm²/cure ; 30 séances/an ; 150 à 200 séances/vie) [769].

Une photosensibilité peut être surajoutée aux effets nocifs de la PUVAthérapie, ainsi une surexposition aux UV peut induire un érythème phototoxique. Le risque de cette photosensibilité augmente d'autant plus lorsqu'il s'agit d'un phototype clair ou lorsqu'il y a une association avec des médicaments photosensibilisants (cyclines, quinolones, amiodarone, rétinoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens...). D'où la nécessité d'un interrogatoire approfondi avant l'instauration du traitement.

Il existe certaines situations qui contre-indiquent la photochimiothérapie. Ces circonstances incluent la grossesse, l'allaitement, les enfants de moins de 12 ans, les antécédents de tumeur cutanée, des antécédents d'exposition à des carcinogènes, des antécédents de photodermatoses, la cataracte, une cardiopathie, une néphropathie ou une hépatopathie sévère [769].

- **Cas de la PUVAthérapie topique**

L'effet secondaire majeur de la PUVAthérapie la photosensibilité ou la phototoxicité (un prurit important, des brûlures, une formation de phlyctènes, d'œdèmes ou d'érythèmes). Pour éviter les réactions de photosensibilité et de phototoxicité, il est nécessaire d'insister sur les règles de photoprotection. Ainsi il faut laver les lésions traitées, par le psoralène, et appliquer une crème de protection solaire directement après la séance de photothérapie. Par ailleurs, l'exposition solaire doit être évitée pendant les 24 heures qui suivent les séances de photothérapie. Concernant le risque carcinogène, il n'est pas largement rapporté. Théoriquement, il ne peut exister qu'au niveau des lésions traitées [769].

➤ **La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)**

• **Indications et modalités de traitement**

La photothérapie UVB à 311 nm ou « narrow-band UVB » (NB-UVB) est utilisée depuis 1997 dans le traitement du vitiligo avec un spectre compris entre 311 et 313 nm. Elle représente maintenant le traitement de choix pour le vitiligo modéré à sévère (atteinte de plus de 20 % de la surface corporelle). Le protocole thérapeutique consiste à introduire des doses progressives d'UVB et augmenter de 20% à chaque séance jusqu'à atteindre l'objectif ; qui est l'apparition de l'érythème. Le traitement est réalisé deux fois par semaine à raison de cinq minutes par séance. Cette modalité thérapeutique ne nécessite aucun médicament photosensibilisant, ce qui diminue le risque d'effets indésirables et permet d'utiliser ce traitement en toute sécurité chez les enfants et les femmes enceintes. L'efficacité thérapeutique est jugée au bout de 6 mois, si aucun résultat n'est obtenu, il est recommandé de changer la fenêtre thérapeutique [771].

• **Mécanisme d'action et propriétés**

Les UVB à 311 nm induisent localement une immunodépression, stimulent la production de l'hormone mélanotrope ainsi que la prolifération des mélanocytes et la mélanogénèse [775].

Les lampes utilisées, contenant du phosphore, émettent une lumière dans une fourchette étroite comprise entre 310 et 315 nm, avec un pic à 311–313 nm. Ces lampes bénéficient d'un meilleur « indice photothérapeutique » (rapport de la dose érythématogène minimale (DEM) sur la plus petite dose ayant un effet thérapeutique).

- **Efficacité des UVB**

Comme le cas de la PUVAthérapie, la thérapie NB-UVB n'est pas efficace d'une façon égale sur toutes les régions du corps. Ainsi, la repigmentation est meilleure sur le visage, le tronc, les bras et les jambes par rapport aux extrémités distales et l'aine [771].

Le premier essai concernant l'utilisation de NB-UVB, chez les patients adultes atteints du vitiligo, a été publié en 1997 [829]. Cette étude comportait deux parties. Dans la première partie, les patients ont été traités pendant 4 mois par PUVA topique en utilisant un gel de psoralène 0,005%. Dans la deuxième partie, les patients ont été traités avec NB-UVB jusqu'à 12 mois. Après 4 mois de traitement, une repigmentation très significative a été rapportée chez le groupe de NB-UVB (67%) par rapport au groupe de PUVA topique (46%). Après 1 an de traitement, deux fois par semaine NB-UVB, 32/51 (63%) des patients ont obtenu une repigmentation supérieure à 75%.

Une autre étude a intéressé des enfants atteints du VG [830]. 51 enfants, ayant un âge moyen de 9.9 ans, ont été traités par NB-UVB deux fois par semaine pendant 1 an. Plus de 75% de repigmentation a été observée chez 27 cas (53%).

49/51 (96%) des enfants avaient un vitiligo actif au début du traitement, la maladie s'est stabilisée chez 80% des cas après le traitement.

En outre, une étude rétrospective en Thaïlande a évalué l'efficacité du NB-UVB chez 60 patients asiatiques atteints d'un vitiligo réfractaire (53 généralisé, 7 segmentaire). Après 36 à 175 séances de traitements, 25/60 (42%) et 20/60 (33%) des cas avaient respectivement plus de 50% et plus de 75% de repigmentation au niveau du visage, du tronc, des bras et des jambes. Aucun patient n'avait plus de 25% repigmentation au niveau des mains et des pieds. 9 patients, avec une réponse supérieure à 50%, ont été suivis pendant une période moyenne de 14,5 mois. 4 patients ont rechuté après 3-24 mois [776].

- **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets secondaires sont moindres par rapport à ceux de la PUVAthérapie. On ne retrouve pas les effets systémiques et phototoxiques liés à l'utilisation des psoralènes.

Les seuls effets indésirables de cette thérapie sont des sensations de brûlure et de prurit ainsi qu'une sécheresse cutanée. Le port de lunettes pendant les séances est obligatoire afin d'éviter une conjonctivite ou une kérato-conjonctivite.

Le risque carcinogène n'est pas connu. Il est probablement moindre que celui des tubes UVB conventionnels et de la PUVAthérapie. Le risque existe comme même, ainsi il est important de respecter les limites d'utilisation (doses cumulées maximales de 20 à 30 J/cm²) [769].

Les contre-indications absolues de NB-UVB sont restreintes par rapport à celles de la PUVAthérapie ; et se résument dans les dermatoses photo-aggravées, la prise de médicaments phototoxiques et les antécédents de cancers cutanés [769].

- **Microphotothérapie**

- **Indications**

La microphotothérapie est une photo-exposition limitée à des zones bien définies, évitant ainsi les effets secondaires de la photothérapie générale. En effet, c'est un moyen alternatif de la PUVAthérapie et de la thérapie NB-UVB. Elle est généralement utilisée dans le cas du vitiligo localisé (moins de 30 % de la surface corporelle) et segmentaire [717].

- **Mécanisme d'action et propriétés**

La microphotothérapie est une variante de la photothérapie UVB (la lampe NB-UVB Philips TL-10) avec un pic de longueur d'onde à 311 nm. La fibre optique émettant la lumière est dotée d'un diaphragme au niveau de son terminal ; ce qui permet d'adapter le spot de lumière émise en fonction du diamètre de la zone lésionnelle [777]. Elle délivre sélectivement un rayonnement ciblé au niveau des taches blanches. Ainsi, elle permet d'obtenir une réduction de la dose totale du rayonnement et par conséquent les effets secondaires liés à l'exposition aux UV [777].

- **Efficacité de la microphotothérapie**

Dans une étude récente [778], 734 patients ont été irradiés en utilisant ce protocole toutes les 2 semaines pendant 12 mois consécutifs. À la fin de la période d'étude, 69,8% des patients ($n = 510$) ont obtenu une repigmentation normale sur plus de 75% des zones traitées, 21,12% ($n = 155$) ont obtenu de 50 à 75% de repigmentation sur les zones traitées, et seulement 9,4% ($n = 69$) des cas ont montré moins de 50% de repigmentation (5 sujets ont aggravés leurs lésions). Aucune différence significative n'a été constatée entre le VS et le VNS.

- **Effets indésirables, avantages et inconvénients**

Ce moyen thérapeutique présente moins d'effets secondaires par rapport à une irradiation étendue. Ainsi, l'excès de bronzage en périlésionnel, le

photovieillessement, les télangiectasies et le risque carcinogène sont réduits. Ce traitement peut être administré chez les enfants de moins de 10 ans. Mais, l'inconvénient majeur de cette technique thérapeutique réside dans son coût qui est relativement élevé [779].

➤ **Laser excimère**

• **Indications**

Le laser excimère représente la dernière avancée dans le concept de la photothérapie sélective. Il émet une longueur d'onde de 308 nm et partage les propriétés physiques des lasers : un faisceau monochromatique et cohérent de la lumière, un traitement sélectif de la cible et une capacité à fournir des fluences élevées. Le laser à excimère 308 nm a été utilisé la première fois en 1997 en dermatologie pour le traitement du psoriasis [780]. Depuis, de nombreuses études ont évalué ce nouveau dispositif dans un certain nombre de troubles dermatologiques. Il est actuellement utilisé dans le traitement de la dermatite atopique et du vitiligo (les formes localisées) [777].

• **Mécanisme d'action et propriétés**

Le laser à excimère émet une longueur d'onde de 308 nm, produite par deux gaz soit le xénon et le chlore. L'excimère s'agit d'un complexe, constitué de deux monomères (atomes ou molécules) identiques, qui ne peut exister qu'à l'état excité (stable à l'état excité). Son état fondamental est dissociatif. Sous l'effet d'une stimulation électrique, il résulte un excimère à l'état fondamental en émettant un rayonnement laser d'une longueur d'onde déterminée [777].

Son mécanisme d'action dans le vitiligo réside dans une action de destruction lymphocytaire via la création des lésions au niveau de l'ADN avec une stimulation de prolifération des mélanocytes résiduels. Cette technique permet une thérapie bien

ciblée intéressant juste les zones malades avec une durée d'exposition très courte (en principe 2 secondes pour chaque zone) pendant 2 à 3 fois par semaine [769].

- **Efficacité du laser excimère**

En raison de sa sélectivité, le laser excimère représente une nouvelle avancée intéressante dans le traitement du vitiligo. L'utilisation de cette modalité thérapeutique a été d'abord rapportée par Baltas [782]. Des études ultérieures ont prouvé sa bonne efficacité pour repigmenter les lésions vitiligineuses. Spencer [781] a récemment mentionné que le laser excimère 308 nm peut représenter une nouvelle option thérapeutique du vitiligo, entraînant une repigmentation dans une courte durée par rapport aux autres modalités. Avec ce traitement, la pigmentation peut commencer après seulement 5 séances et augmenter avec la poursuite du traitement.

Parmi les facteurs qui peuvent influencer la réponse thérapeutique ; c'est la localisation des lésions qui semble jouer un rôle crucial concernant l'efficacité thérapeutique. Dans l'étude menée par Taneja [783], ce dernier a établi un rapport de repigmentation d'au moins 75% au niveau des lésions situées sur la face, contre aucune réponse de celles localisée au niveau des mains et des pieds.

- **Effets indésirables**

La tolérance du traitement est généralement très bonne, et les effets secondaires immédiats sont limités à un érythème (ce phénomène est normal puisque la photothérapie recherche la dose érythématogène minimale) et dans de rares cas, la formation de lésions bulleuses (en cas de surdosage) [784].

- **Laser néon-hélium**

Les lasers hélium–néon (He–Ne) (632,8 nm) ont été utilisés comme un moyen thérapeutique dans une variété de dermatoses, y compris le vitiligo. La lumière obtenue est due au passage d'un courant électrique entre l'anode et la cathode qui provoque l'excitation des atomes d'hélium qui entrent en collision avec les atomes de néon. Ceux-ci génèrent un rayonnement lumineux ayant une longueur d'onde de 632,8 nm. Ce rayonnement a essentiellement une action biostimulatrice. Son premier rapport a été publié en 2003 [785]. Cette étude a examiné l'effet du laser hélium–néon à la fois in vitro et in vivo. Les expériences in vitro ont révélé une augmentation significative de la libération des facteurs de croissance par les kératinocytes et les fibroblastes, et une augmentation significative de libération du facteur de croissance nerveux par les kératinocytes. In vitro, les rayons de l'hélium–néon stimulent la prolifération et la migration des mélanocytes. Le laser hélium–néon pourrait réparer les défauts nerveux sympathiques des zones lésées par le vitiligo segmentaire ainsi que la microcirculation cutanée [731].

Une étude plus récente a été réalisée sur 40 patients atteints du VS. 60% d'entre eux ont acquis une repigmentation marquée et 7,5 % ont bénéficié d'une repigmentation totale. Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence lors des études réalisées [731].

➤ Lasers pigmentaires

Les lasers pigmentaires visent sélectivement la mélanine contenue dans les mélanosomes d'une part, et les pigments qui entrent dans la composition des tatouages d'autre part. Les lasers alexandrite (755 nm) et rubis (694 nm) sont des moyens utilisés dans le cadre du traitement des lésions pigmentaires engendrées par les tatouages et par les lésions mélaniques bénignes. Ces lasers sont conçus pour dépigmenter les zones pigmentés, chez les patients ayant des lésions

vitiligineuses étendues (ex. du vitiligo universalis) ; et qui répondent mal au traitement dépigmentant topique. Le mécanisme d'action de ce genre de lasers réside dans une action destructive des mélanosomes contenus dans les mélanocytes et les kératinocytes. En outre, ils induisent un phénomène de Koebner, provoquant ainsi des lésions dépigmentaires. Cette modalité thérapeutique est jugée rapide, efficace et bien tolérée. L'apparition d'une repigmentation peut avoir lieu, mais, en général, elle est moins importante [786, 787].

f. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical du vitiligo a été introduit dans les années 60.

Le traitement de transplantation devrait toujours privilégier la méthode susceptible d'être la plus efficace. Les ressources financières/techniques et le manque de formations peuvent être des facteurs limitants.

Lors de sélection d'une technique spécifique, les points suivants doivent être pris en considération :

- localisation des lésions ;

- étendu ;
- taille ;
- texture de la peau de la zone receveuse ;
- présence de poils dans les zones bénéficiaires ;
- texture de la peau au niveau de la zone donneuse ;
- plateau technique et chirurgical ;
- formation et expérience de l'équipe chirurgicale. Une fois toutes ces

variables ont été évaluées, la décision de la méthode la plus appropriée peut être faite [788].

La chirurgie est indiquée pour tous les types de vitiligo stables, qu'ils soient segmentaires ou généralisés ne répondant pas au traitement médical. Avant de réaliser ce type de traitement, les patients doivent être informés de la procédure chirurgicale, de ses possibles complications et des résultats attendus [789].

➤ **Greffes tissulaires**

- **Greffes de peau totale prélevée par biopsy-punch ou mini-greffes**

– **Technique**

Des fragments cutanés en blocs sont prélevés, sous anesthésie locale, au niveau de la zone donneuse (cuisse ou fesse). Les prélèvements se font grâce à un biopsy-punch de 1,5 à 2 mm de diamètre (instrument chirurgical à lame cylindrique). L'hémostase et la cicatrisation sont facilement obtenues.

Les sites receveurs (cavités destinataires) sont créés par des biopsy-punchs de 1 à 2 mm de diamètre. Pour assurer une bonne adhérence du greffon, les zones destinataires doivent être plus petites de 0,5 mm par rapport aux échantillons prélevés. La cicatrisation est obtenue en 8 à 10 jours. La pigmentation fait son point du départ à partir de la greffe et se propage vers la périphérie (*fig. 69*). Cette extension ne dépasse pas 2 à 3 mm, ce qui impose l'implantation de nombreux greffons. Un traitement complémentaire par photothérapie ou héliothérapie est nécessaire pour obtenir la coalescence des zones pigmentées [789, 790, 791].

Cette méthode est la plus simple et la moins onéreuse des techniques chirurgicales de repigmentation. Elle est privilégiée lorsqu'il s'agit de lésions de petite taille (100 à 150 mm²) siégeant essentiellement au niveau des membres [791]. Cette technique est aussi appropriée pour obtenir une repigmentation satisfaisante des zones difficiles à traiter, telles que les lèvres, les paupières, les parties génitales et les doigts.

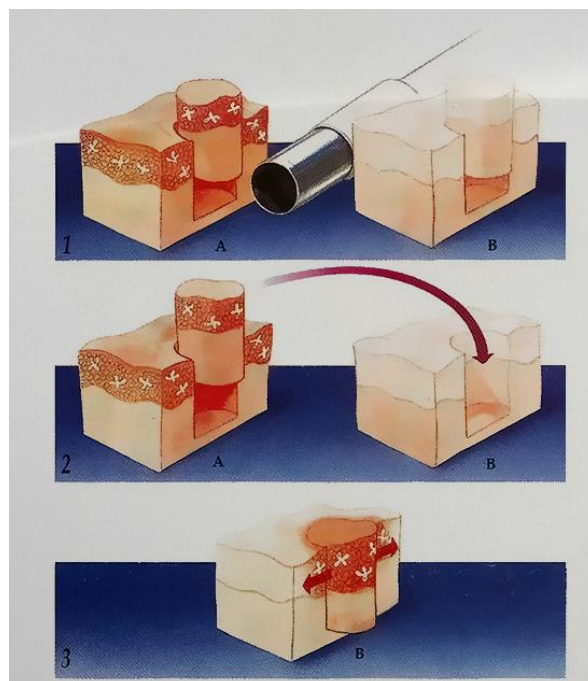


Figure 65 : mini-greffes [790].

1. Prélèvement au punch en zone pigmentée A et en zone achromique B. 2. Implantation d'une mini greffe de la zone donneuse A en zone achromique B. 3. Prolifération mélanocytaire centrifuge à partir de la mini-greffe.

– Résultats

Une étude, évaluant l'efficacité de cette méthode thérapeutique, a montré un résultat repigmentaire supérieur à 75 % chez 68 % des patients. Les effets indésirables constituent un obstacle vis-à-vis la pratique de cette technique. En effet, 40 % des cas présentent des cicatrices visibles au niveau la zone donneuse. Au niveau de la zone receveuse, un aspect hyperpigmenté ponctiforme (pois ou pavage) a été observé chez près de 30 % de cas [792]. Ainsi, il est préférable de ne pas appliquer cette technique lorsqu'il s'agit des lésions étendues ou pour des lésions siégeant au niveau du visage. Des anomalies de la repigmentation ont été observées chez 10 % des patients [793].

- **Greffes d'épiderme de « toits de bulles »**

– Technique

Grâce à une manœuvre de succion, une bulle est formée au niveau de la zone donneuse, laissant ainsi un espace entre l'épiderme et le derme (*fig. 70*). Les bulles sont créées de deux manières :

en milieu hospitalier, par un dispositif branché sur le vide et relié à une cupule appliquée sur la peau et permet d'obtenir une dépression locale. La formation de bulles est obtenue en 3 à 4 heures ;

au cabinet, l'embout d'une seringue est découpé et l'orifice cylindrique de la seringue est appliqué sur la peau. La traction du piston permet d'exercer une succion. Les bulles se forment au bout de 2 heures.

Le toit des bulles, contenant l'épiderme, est découpé afin d'être greffé. Les puits de désépidermisation, au niveau de la zone receveuse, sont obtenus par succion ou par cryothérapie. Ces puits reçoivent les toits de bulles prélevés auparavant. La cicatrisation, de la zone donneuse et de la zone receveuse, est obtenue en 8 à 10 jours. La repigmentation se fait du centre des greffons vers la périphérie sans dépasser 3 à 4 mm [790, 791].

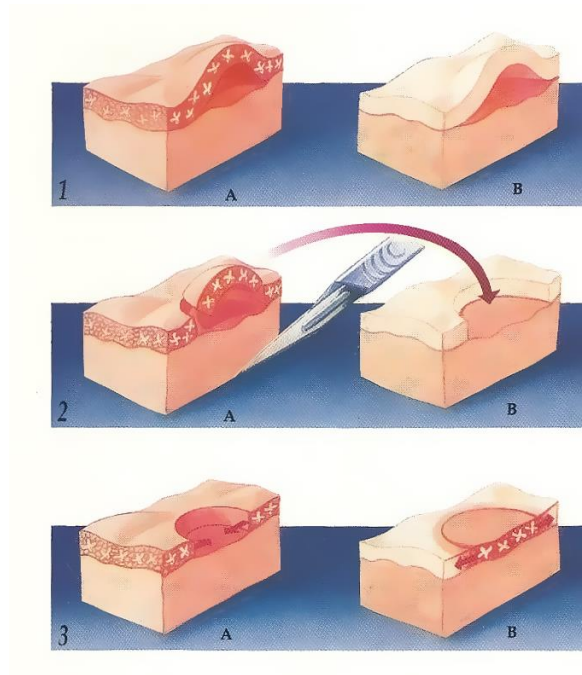


Figure 66 : greffe épidermique « toit de bulle » [790].

1. Induction de bulles de succion sur la zone donneuse A et la zone achromique B à greffer. 2. Découpage du toit des bulles A et B, transfert du toit A pigmenté en zone B achromique. 3. Cicatrisation de la zone donneuse. Incorporation de l'épiderme pigmenté en zone achromique avec prolifération mélanocytaire centrifuge.

- Résultats

Cette technique convient à des surfaces n'excédant pas 20 cm². Les résultats de cette méthode sont excellents : 87 % des patients bénéficient d'une repigmentation supérieure à 75% et les effets indésirables sont très rares. Au niveau de la zone donneuse, la cicatrisation est très bonne. Toutefois, il faut signaler

qu'une hyperpigmentation a été observée dans 28 % des cas. Une coloration imparfaite de la zone dépigmentée est rencontrée dans moins de 10 % des cas [793].

Le seul inconvénient de cette technique de greffe est sa durée, plusieurs heures étant nécessaires pour obtenir des bulles.

- **Greffes ultraminces de peau**
 - **Technique**

Un dermatome électrique ou pneumatique est utilisé pour récolter des greffons ultra-minces. La machine utilisée est très précise et permet d'obtenir un tissu mince (0.1 mm d'épaisseur). Cette méthode est réalisée en milieu hospitalier, sous anesthésie. Le fragment cutané prélevé contient l'épiderme et le derme superficiel. La superficie de la zone prélevée doit correspondre à la surface de la zone receveuse. Un pansement gras est mis en place aussitôt après le prélèvement. La cicatrisation est obtenue au bout de 10 à 12 jours. Il existe un risque de cicatrice hypertrophique et éventuellement dépigmentée.

La zone receveuse est préalablement désépidermée par dermabrasion. La dermabrasion doit être effectuée dans au moins deux directions différentes jusqu'à l'apparition de saignement ce qui témoigne du franchement la couche dermique. Le greffon épousera par la suite la zone receveuse et sera maintenu par un pansement de greffe. Les résultats obtenus au niveau de la zone receveuse sont assez satisfaisants. Un séjour hospitalier est souhaitable. L'immobilisation durant 8 jours avec une attelle des zones greffées, au niveau des mains et des pieds, est nécessaire selon Kahn pour obtenir de bons résultats. Le pansement est enlevé au bout de 8 jours [790, 791].

– Résultats

Grâce à cette technique, de grandes surfaces cutanées peuvent être couvertes rapidement. Son efficacité est très bonne puisque 87 % des patients traités de cette manière ont bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 %. Les désavantages de cette technique résident dans sa difficulté de réalisation et dans ses effets indésirables. En effet, cette méthode exige une bonne expérience et une parfaite maîtrise de la technique. Ses effets indésirables sont nombreux : au niveau du site donneur, il existe un risque de cicatrice hypertrophique, et éventuellement l'apparition d'une lésion dépigmentée. La zone greffée a parfois une apparence altérée : grains de milium, marge épaisse, aspect perlé, mauvaise coloration... [789, 793].

➤ Greffes cellulaires

L'objectif principal de ces techniques est d'éviter les effets secondaires tels que la formation de cicatrices hypertrophiques et dépigmentées au niveau du site de prélèvement, et de potentialiser l'efficacité thérapeutique puisque le produit greffé est un groupe de mélanocytes isolés.

- **Greffes de suspensions épidermiques non cultivées**

Plusieurs techniques ont été décrites.

– Technique de Gauthier

La greffe s'effectue en deux temps sur 48 heures (*fig. 71*). Le 1^{er} jour, un prélèvement cutané est réalisé sous anesthésie locale avec un petit dermatome au niveau de la zone occipitale du cuir chevelu. Les fragments cutanés sont introduits dans un flacon contenant de la trypsine à 0,25 % qui sera placé au réfrigérateur à 4°C pendant 18 heures. Au niveau de la zone receveuse, l'azote liquide est appliqué

à des points très rapprochés pour obtenir des multiples bulles très rapprochées ou une bulle unique.

Le 2^{ème} jour, il y aura le lancement de la préparation de la suspension cellulaire. Celle-ci est réalisée 15 à 20 minutes avant la greffe. Dans un premier temps, le derme et l'épiderme sont séparés, les mélanocytes et les kératinocytes provenant de la trypsinisation de l'épiderme sont mis en suspension dans une solution nutritive. Ensuite, il faut procéder à l'évacuation du contenu des bulles de la zone receveuse puis à l'injection de la suspension dans les bulles [790].

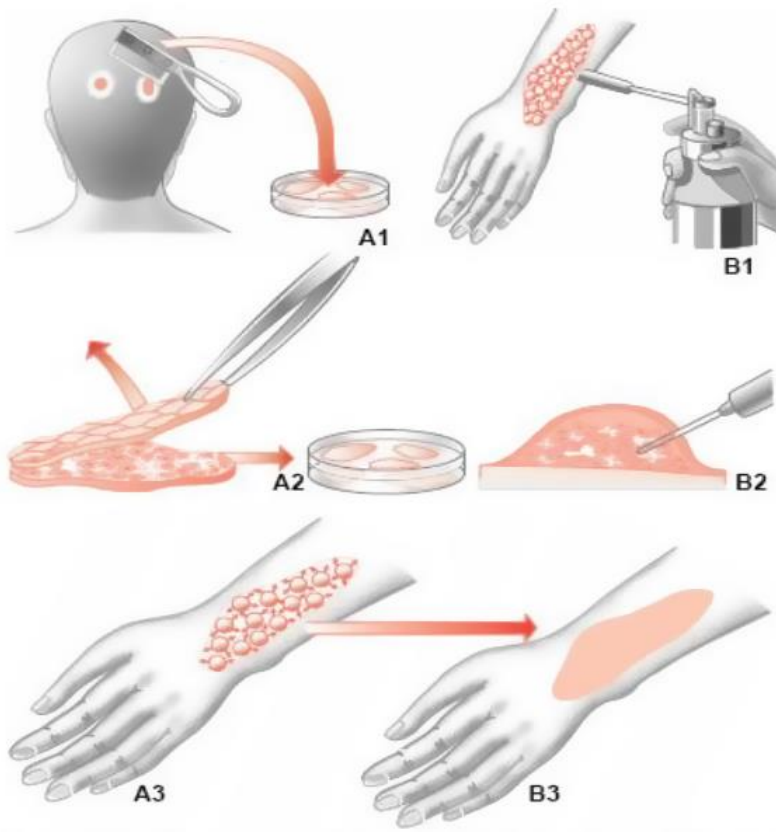


Figure 67 : greffe de mélanocytes non cultivés selon Gauthier [790].

1. A) Prélèvement avec un dermatome des fragments cutanés superficiels. B) Induction de bulles sur la zone receveuse. 2. A) Dissociation dermoépidermique. Préparation de la suspension cellulaire. B) Injection de la suspension dans les bulles. 3. A) Résultat au 40^{ème} jour. B) Résultat au 90^{ème} jour.

- Technique d'Olsson-Juhlin

Les prélèvements cutanés se font à partir de la région fessière. Les fragments prélevés sont mis pour incubation dans une solution de trypsine à 0,25 % pendant une heure à 37°C puis rincés par la suite dans une solution d'inhibiteur de trypsine. Après dissociation dermo-épidermique, la suspension cellulaire est centrifugée. Les mélanocytes et les kératinocytes sont mis en suspension dans un milieu de culture.

La zone receveuse est désépidermée par dermabrasion, puis la suspension cellulaire est appliquée sur cette zone. Un film de collagène est posé pour recouvrir la zone traitée. Le patient doit ensuite rester immobile pendant 5 heures [791].

- Résultats

Les deux techniques ont une efficacité identique et assurent le traitement des zones dont la surface ne dépasse pas 20 cm². L'efficacité de ces techniques n'est pas très bonne. Seuls 31 % des patients traités bénéficient d'une repigmentation supérieure à 75 %. Aucun effet secondaire n'a été observé, que ce soit au niveau de la zone donneuse ou au niveau de la zone receveuse [793].

- Greffes de cellules cultivées

- Greffes de mélanocytes cultivés

Des fragments de peau de 5 à 6 cm² sont prélevés à partir de la région fessière à l'aide d'un dermatome (*fig. 71*). Ces fragments sont confiés à un laboratoire spécialisé pour assurer la culture des mélanocytes dans un milieu riche en facteurs de croissance essentiels, pendant 3 semaines.

Au niveau de la zone receveuse, l'implantation des mélanocytes cultivés doit être faite au niveau de la couche basale pour assurer une bonne intégrité avec l'épiderme néoformé. La désépidermisation se fait par dermabrasion, laserabrasion ou induction de bulles par cryothérapie.

La technique utilisant les bulles semble être plus préférable. En effet, le clivage dermo-épidermique est alors « anatomique », les mélanocytes greffés étant immédiatement entourés de facteurs de croissance et pouvant s'implanter et se développer plus rapidement. De plus, le séjour hospitalier post-greffe, requis dans les autres techniques, n'est pas nécessaire [794].

Cette méthode permet de couvrir des lésions étendues. Mais, sa difficulté réside dans les conditions de culture. Ainsi, elle est couteuse et exige des laboratoires spécialisés dans le domaine.

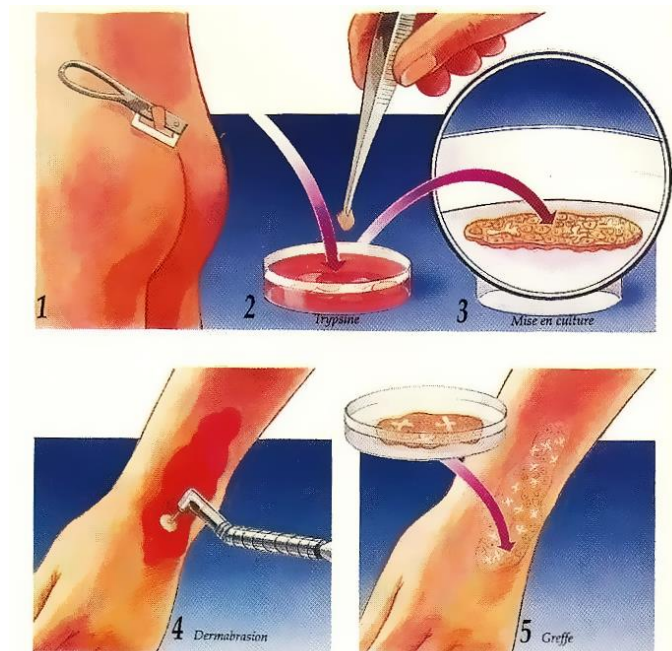


Figure 68 : greffe de mélanocytes cultivés [790].

1. Prélèvement au dermatome de fragments cutanés au niveau de la zone donneuse fessière. 2. Trypsinisation. 3. Mise en culture 3 semaines. 4. Dermabrasion de la zone achromique à greffer. 5. Greffe de mélanocytes cultivés sur la zone achromique dermabrasée.

- Greffes d'épiderme reconstitué avec des mélanocytes

Le site donneur est toujours la région fessière. Les fragments obtenus sont acheminés au laboratoire chargé de la culture et de la reconstitution de l'épiderme. Cette phase dure environ 3 semaines. La reconstitution est réalisée en mettant en contact les mélanocytes de la zone donneuse cultivés et un support de type derme équivalent (lattice de collagène) ou derme désépidermisé.

La zone receveuse est désépidermée grâce à l'application d'azote liquide. Le toit de la bulle formée est découpé. L'épiderme reconstitué est déposé sur la zone désépidermée et un pansement compressif est mis en place pour assurer la cohésion entre le greffon et la zone receveuse [794].

- Résultats

Les deux techniques sont exigeantes et présentent de nombreuses difficultés. Celles-ci résident dans la nécessité d'interventions de laboratoires spécialisés ; et qui sont peu nombreux. En outre, ces techniques nécessitent un savoir-faire important, avec une longue durée de travail. D'autant plus, elles sont onéreuses pour les patients.

Sur le plan éthique, la greffe de mélanocytes a fait l'objet de critiques en raison de la présence de facteurs stimulants de la prolifération mélanocytaire dans les milieux de culture [794].

Les quelques études réalisées avec ces techniques font état de résultats mitigés. Dans une revue de la littérature, Njoo a rapporté des taux de 17 à 48 % de personnes ayant bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 % après une greffe de mélanocytes cultivés. En ce qui concerne les greffes d'épidermes reconstitués, une repigmentation supérieure à 75% a été observée chez 13 à 53 % des sujets. Concernant les effets secondaires, ils semblent être négligés. Des troubles de repigmentation avec des lésions type d'érythème transitoire ont été rapportés dans quelques expériences [793].

g. Autres

- **Thérapies combinées pour le vitiligo**
 - **Combinaison de thérapies chirurgicales et photothérapie**

La combinaison des modalités thérapeutiques chirurgicales et la PUVA, dans le cadre thérapeutique du vitiligo, reste la meilleure combinaison testée jusqu'à maintenant [808, 809, 810, 811, 812, 813, 814]. La plupart des auteurs ajoutent la photothérapie plusieurs semaines après les interventions chirurgicales (généralement 3 ou 4 semaines après) ; et utilisent les protocoles standards de photothérapie pour le traitement du vitiligo. L'intérêt, de combiner la photothérapie et les procédures chirurgicales, a été prouvé par une étude prospective montrant des résultats sidérants dans le cas de l'association par rapport à la photothérapie seule.

- **Combinaison de thérapies chirurgicales et corticostéroïdes**

L'association, des thérapies chirurgicales et les stéroïdes topiques ou systémiques, a été également évaluée. Dans une étude prospective réalisée sur 50 patients atteints de vitiligo, la combinaison d'une thérapie à base de mini-greffes et de stéroïdes topiques (acétonide de fluocinolone 0,1%), a donné de bons résultats et qui sont similaires à ceux obtenus lors de l'association de mini-greffes et de la PUVAthérapie [815].

Plus récemment, une série d'études a suggéré que de faibles doses de stéroïdes oraux pourraient être bénéfiques en association avec les traitements chirurgicaux [816, 817]. Ce constat doit être confirmé dans autres essais contrôlés.

- **Combinaison de photothérapie et stéroïdes topiques**

L'utilisation combinée, des rayons UVA avec les stéroïdes topiques, a été étudiée par le groupe Westerhof [818]. Dans une étude prospective, il a été montré que la combinaison, de l'UVA et du propionate de fluticasone, est beaucoup plus efficace que l'utilisation de l'UVA ou d'un stéroïde topique séparément.

- **Combinaison de photothérapie et d'inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC)**

Les ITC, comme le tacrolimus et le pimécrolimus ont montré des résultats intéressants dans le traitement du vitiligo, et les meilleurs résultats ont été obtenus au niveau des zones photo-exposée, notamment sur le visage [819, 820, 821, 822, 823]. Plus récemment, une grande étude rétrospective a rapporté l'effet synergique de la combinaison de tacrolimus topique avec la NB-UVB [824]. Cependant, le risque accru de cancers cutanés, dû à l'association de ces deux traitements immunosuppresseurs, reste à prendre en considération. La prudence est donc nécessaire avant de lancer des protocoles à long terme.

- **Combinaison de photothérapie et vitamine D topique**

Récemment, une étude prospective évaluant l'association du calcipotriol et le laser excimère 308 nm [825]. Les résultats montrent que l'adjonction du calcipotriol topique n'augmente pas l'efficacité du laser excimère à 308 nm. Ainsi, si les analogues de la vitamine D augmentent la pigmentation induite par les UVB, leurs effets semblent être très limités dans le cas du laser excimère.

- **Combinaison de photothérapie et antioxydants**

Le pseudocatalase a la capacité d'éliminer le peroxyde d'hydrogène et ainsi pourrait être intéressant dans le traitement du vitiligo. La combinaison du pseudocatalase avec l'UVB a montré des résultats très prometteurs dans une étude pilote (repigmentation complète du visage et du dos des mains chez 90% des patients) [826]. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés dans une autre étude [827].

- **Camouflage**

Le camouflage fait référence à une gamme de produits spéciaux, spécialement développé pour déguiser la défiguration esthétique de la peau de toute nature. Il nécessite des techniques d'application particulières. Cette réhabilitation esthétique aide les patients à regagner une image positive de soi.

Les produits de maquillage utilisés doivent pouvoir s'appliquer sur des peaux lésées et fragiles. Ils ne doivent pas aggraver la pathologie. Le maquillage médical est formulé sans parfum ni conservateur. Il doit être non comédogène et ne fait courir aucun risque d'irritation ou de sensibilisation au patient (*tableau 27*). Avant l'application du produit correcteur, le patient doit utiliser une « base », à savoir un cosmétique hydratant ou matifiant ou encore le traitement topique prescrit. Il faut ensuite trouver la teinte idéale correspondant à celle de la peau saine [795]. Les techniques de maquillage médical sont simples et rapides, mais elles doivent être expliquées au patient afin qu'il puisse les utiliser lui-même. Ainsi certaines associations telles que l'AFV (Association Française du Vitiligo), et certains laboratoires tels que La Roche-Posay® ou Avène® proposent des ateliers de correction médicale. De même, certains hôpitaux, en France, offrent aussi ce type de service dans des consultations de maquillage thérapeutique. Dans le même sens, à

l'étranger, il y a des formations visant les équipes soignantes, afin que celles-ci soient capables, à leur tour, de conseiller les patients [795].

Récemment une nouvelle innovation médicale vient de prendre sa place dans la thérapie vitiligineuse, c'est la dermographie médicale ou le maquillage médical permanent. Sous anesthésie locale, le médecin dermographe injecte des pigments sous la peau à l'aide d'un crayon dermograpique et d'une cartouche de couleur. Cette technique a des limites ; et par conséquent, elle ne convient qu'aux lésions stables et de petites tailles.

Laboratoire	Produit	Indications	Composition
Avène	Couvrance crème de teint compacte. 5 teintes disponibles.	Vitiligo, angiomes, acné, hyperpigmentation. Peaux sensibles.	35 à 40% de pigments couvrants, eau thermale d'Avène. SPF 30.
Vichy	Dermablend correcteur de teint haute couvrance.	Vitiligo, angiome, couperose, rosacée, acné, cernes, désordres pigmentaires, lésions-post opératoires, cicatrices, brûlures. Peaux sensibles.	40% de pigments couvrants, eau thermale de Vichy. SPF 20.
La Roche Posay	Unifiance correcteur de teint. 5 teintes disponibles.	Troubles de la pigmentation, angiomes, couperose, cicatrices, post-laser... Peaux sensibles.	25% de pigments couvrants, eau thermale de la Roche Posay.

Tableau 27 : exemples de correcteurs de teint disponibles au marché (<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>).

Les autobronzants sont des produits cosmétiques utilisés pour créer un hâle temporaire sans intervention des rayons UV ni de mélanine. Les autobronzants (*tableau 29*) contiennent de la dihydroxyacétone (DHA) (ou parfois érythrulose), un agent chimique qui permet la génération de pigmentation cutanée. La DHA réagit avec les acides aminés présents au niveau de la couche cornée pour former des mélanoïdines (réaction de Maillard), qui sont des pigments bruns colorant la peau.

Le hâle apparaît en une heure, persiste 4 à 6 jours et disparaît avec la desquamation naturelle de la peau.

Les autobronzants sont des produits sûrs. Ils ne dépassent pas la couche cornée et leurs effets secondaires sont quasi nuls. Il est bon de prévenir les patients que le hâle obtenu grâce à ces produits n'est pas protecteur vis-à-vis des UV. Une protection solaire est donc nécessaire lors de l'exposition au soleil. Certains auteurs rapportent une bonne efficacité et sécurité de la dihydroxyacétone (DHA) chez des volontaires sains et chez les patients atteints de vitiligo. Des études rétrospectives ont comparé les différentes concentrations de DHA chez des patients de différents phototypes ; pour avoir l'efficacité désirée. Plus la concentration est augmentée, plus il y a une meilleure réponse, notamment chez les phototypes foncés [807]. Une seule étude a démontré l'impact positif de l'utilisation des autobronzants sur la qualité de vie des patients atteints du vitiligo [806]. Ces études ont été effectuées principalement avec les produits à base de DHA.

Laboratoire	Produit	Indications	Composition
Avène	Autobronzant hydratant	Peaux sensibles.	DHA, glycérine, eau thermale d'Avène.
Vichy	Lait hydra-bronzant visage et corps	Peaux sensibles.	DHA, agents hydratants, eau thermale de Vichy.
La Roche Posay	Autohelios gel-crème	Peaux claires ou interdites de soleil.	DHA, eau thermale de la Roche Posay.
Uriage	-Brume thermale autobronzante -Gelée autobronzante hydratante	Peaux sensibles, peaux interdites de soleil, vitiligo...	DHA, érythrulose, actifs hydratants, eau thermale d'Uriage, actifs prolongateurs de hâle.

Tableau 28 : exemples d'autobronzants disponibles en marché (<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>, <http://www.labo-uriage.com>).

➤ **Photo-protection**

L'exposition au soleil améliore, incontestablement, la repigmentation des lésions vitiligineuses. Même plus, la lumière solaire constitue une pièce jointe de la thérapie vitiligineuse. Cependant, la surexposition solaire pourrait causer des dégâts importants chez le sujet vitiligineux. En effet, les zones vitiligineuses dépourvues de mélanine sont plus sensibles aux agressions néfastes des UV (vieillesse, brûlures, cancers...). Ainsi, les patients vitiligineux devront être sensibilisés sur les moyens de photo-protection y compris le timing (éviter les sorties entre midi et 16 heures), les moyens chimiques (utilisation des crèmes de protection solaire) et vestimentaires (port de vêtements longs, des lunettes solaires, chapeau...) [796].

➤ **Agents dépigmentants**

Cette rubrique thérapeutique intéresse juste les patients ayant des lésions vastes (ex. vitiligo universalis), et résistant à d'autres alternatives thérapeutiques. Cette approche ne doit être envisagée qu'après l'échec des autres thérapies possibles. Les sujets ayant un phototype foncé (V et VI) peuvent être intéressés par cette modalité thérapeutique, éteignant ainsi le contraste entre la peau sombre pigmentée et les zones blanches vitiligineuses ; et surtout lorsqu'il s'agit des zones photo-exposées. De même, les sujets ayant un vitiligo multichrome peuvent être candidats à cette approche. Les produits, étant couramment, utilisés sont : le monobenzone, l'hydroquinone et le 4-tert-butylphenol [797, 798, 799].

➤ **Mesures d'hygiène**

Le but primordial de ces mesures d'hygiène et de prévenir le phénomène de Koebner, évitant ainsi ; l'apparition de nouvelles lésions, l'aggravation ou

l'extension des plaques, et favorisant également l'action des traitements. Il est donc important de diminuer voir de supprimer tous les microtraumatismes subis au quotidien par la barrière cutanée (toilette, posture, vêtements et accessoires...)

[800].

- **Conseils pour la toilette**

Des précautions sont à prendre lors de la toilette pour éviter les frottements :

- les frictions vigoureuses avec un gant de toilette ou une serviette doivent être bannis : mieux vaut utiliser une éponge boule et un savon liquide pour la toilette, le séchage à l'aide d'un mouchoir en cellulose doit être réalisé en tamponnant ;
- le démaquillage doit être doux et réalisé à l'aide d'un coton et d'un lait démaquillant ;
- les coups de peigne ou de brosse entraînent des frictions qui produisent les dépigmentations de la nuque et du cuir chevelu ;
- le frottement du manche de la brosse à dent peut induire des lésions aux commissures des lèvres ;
- l'utilisation du rasoir mécanique avec une lame adaptée est à préférer à celle du rasoir électrique...

- **Conseils en matière de posture**

Il est nécessaire de changer certains gestes quotidiens :

- éviter le soutien de la main, au niveau du menton et de la joue, produisant une pression à l'origine des dépigmentations à ces niveaux-là ;
- éviter l'appui des coudes sur la table et des genoux sur le sol ;
- bannir la manipulation des lésions...

- **Conseils en matière de vêtements et d'accessoires**

Certains vêtements peuvent être sources de frottements et qui peuvent être l'origine de certaines lésions :

- le port de colliers, de bracelets et de montres provoque des lésions au niveau du cou et des poignets ;
- les bretelles de soutien-gorge ne doivent pas être trop ajustées, les ceintures ne doivent pas être trop serrées ;
- les pantalons serrés doivent être évités ainsi que les « jeans » dont la matière première est agressive pour la peau ;
- les chaussures ne doivent pas être trop ajustées, il est conseillé de changer régulièrement les chaussures afin que les frottements n'interviennent pas toujours aux mêmes endroits...

➤ **Psychothérapie**

Bien que le vitiligo ne soit pas à une maladie grave, mais elle cause, chez certains patients, une dégradation psychosociale de degré variable. L'impact psychologique du vitiligo a été démontré dans plusieurs études menées dans le monde entier. Les patients atteints de vitiligo acceptent mal leur image corporelle, et souffrent d'une faible estime de soi. Ceux-ci pourraient être, pour certains, un handicap menant à l'isolement social [801, 802].

La prise en charge psychologique est donc indispensable pour les patients dont la qualité de vie est fortement perturbée par la maladie. Il existe aussi des associations de malades (AFV : Association Française du Vitiligo, <http://www.afvitiligo.com>) qui permettent aux patients de partager leurs émotions et de se tenir informés des traitements et des avancées de la recherche. Différents types de soutien psychologique et d'aide peuvent être proposées. La plupart des

articles publiés se concentrent sur le type de difficultés psychologiques et les facteurs qui les influencent, mais ne mentionnent pas des interventions spécifiques. La seule intervention psychologique publiée concernant le vitiligo est celle de Papadopoulos [803], qui a utilisé la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Cette dernière peut aider à améliorer la qualité de vie, l'estime de soi et l'image corporelle perçue. L'auteur a également suggéré que la TCC peut influencer la progression de la maladie elle-même. Même si leurs résultats sont basés sur un très petit échantillon de patients, ce travail offre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les dermatologues peuvent envisager l'ajout des interventions psychosociales au traitement médical standard [804].

C. Indications

Il existe plusieurs protocoles thérapeutiques du vitiligo qui diffèrent d'une école à autre. En 2008, the British Association of Dermatologist a émis des recommandations thérapeutiques (*fig. 72*) en se basant sur un grand nombre d'études réalisées auparavant [805].

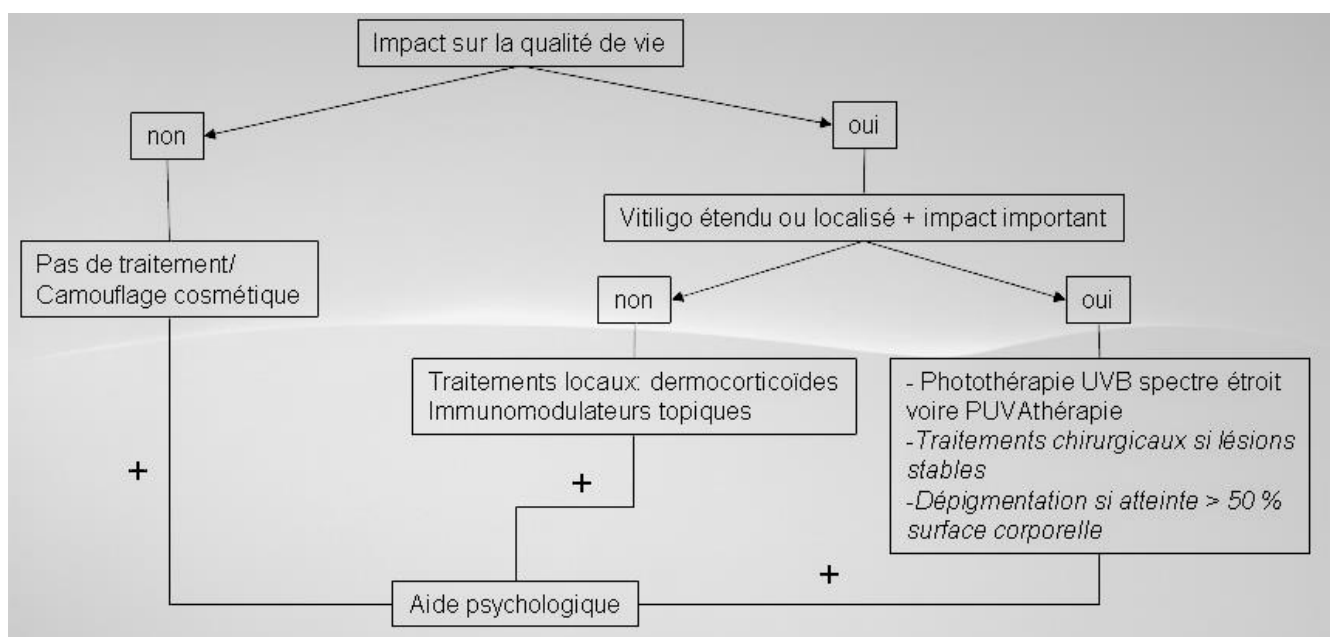


Figure 69 : algorithme thérapeutique du vitiligo d'après la British Association of Dermatologist [805].



ETUDE DE CAS

III. ETUDE DE CAS :

✓ Objectifs

Dans notre pays ; le vitiligo a été, jusqu'à récemment, une zone plutôt délaissée en dermatologie et en médecine d'une façon générale, menant à un statut proche d'une maladie orpheline. Or, une situation de détresse et de riposte se divulgue entre les rangs des patients, qui se plaignent de cet état handicapant, pour certains d'entre eux, en leurs causant un état de sous-estime de soi, une dégradation psychosociale et un refus de l'image corporelle. En outre, et à travers cette situation, des chances d'arnaque ont été offertes aux charlatans pour expérimenter leurs essais bidons et non scientifiques. D'autant plus, il existe certains praticiens qui ne considèrent pas le vitiligo comme étant une véritable maladie cutanée, mais, juste un simple problème esthétique.

L'idée et l'initiative de réaliser ce travail découle du fait qu'il n'ait pas une data base structurée et assez solide concernant les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du vitiligo ; portant un timbre marocain. A travers une étude, recrutant les patients vitiligineux du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès (HMMI-Meknes), nous souhaitons **établir le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif du vitiligo au Maroc** ; à partir duquel, on aura l'opportunité de positionner et de ficeler les points suivants :

- les données épidémiologiques marocaines actuelles du vitiligo,
- les différents aspects et formes cliniques du vitiligo, et surtout ceux qui font la une chez la communauté marocaine,
- les approches thérapeutiques adoptées en fonction des cas,
- l'évaluation de la tolérance thérapeutique et de la course évolutive de la maladie.

✓ Matériels et méthodes

A. Type, lieu et période d'enquête

Notre approche d'investigation fait appel à une étude rétrospective recrutant les patients consultant en dermatologie pour vitiligo. Cette étude est pilotée au sein du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI-Meknès), sur une période de 5 ans (1^{er} Janvier 2010 - 31 Décembre 2014).

B. Echantillon

130 patients, représentés par 130 dossiers médicaux, ont fait l'objet d'un screening approfondi ; et seulement **100 patients** qui ont réussi cet épreuve. Les 30 dossiers éliminés ne répondent pas parfaitement aux critères d'inclusion, et par conséquent, ils comportent un ou plusieurs critères d'exclusion. Ce qui donne un taux de participation de 76,92% de l'ensemble de l'échantillon analysé.

a. Critères d'inclusion

Les dossiers sélectionnés doivent valider les éléments suivants :

- un diagnostic certain basé, essentiellement, sur des éléments cliniques et, accessoirement, sur un examen sous lumière de Wood ; voire une preuve histologique dans certains cas exceptionnels,
- une description anamnestique et clinique suffisamment détaillée,
- les résultats des bilans biologiques demandés,
- les traitements prescrits et les protocoles adoptés,
- une évaluation de l'évolution lésionnelle.

b. Critères d'exclusion

Les dossiers qui incarnent l'un des éléments suivants sont éliminés sur le champ :

- un manque de données générales (âge, sexe...),
- des précisions cliniques qui font défaut,
- les patients perdus de vue.








C. Méthodologie

a. Fiche d'exploitation

Les dossiers médicaux ont été exploités d'une manière méthodique et pratique grâce à une fiche de recueil de données bien structurée et assez ficelée (*fig. 73*) ; ciblant les éléments suivants :

- un aperçu sur les données générales du patient (âge, sexe, profession...),
- une analyse de la situation anamnestique (ATCD personnels et familiaux, degré de parenté...),
- les facteurs influençant l'apparition et l'évolution de la maladie (produis chimiques, phénomène de Koebner et le stress),
- des spécificités cliniques et paracliniques,
- les traitements instaurés, l'évolution de la maladie ainsi que la tolérance thérapeutique.

Fiche de recueil de données : VITILIGO

 Investigateur : Dossier N° :
 Photos N° :
 *Nom de famille (3 premières lettres) : *Taille :
 *Prénom (3 premières lettres) : *Poids :
 *Age :
 *Sexe : F M
 *Profession :

*Phototype

Phototype I, II, III, IV, V, VI.

Origine géographique :

Province/Ville : Milieu : Rural : Péri-urbain : Urbain :

*ATCD Personnels

Maladies auto-immunes connues :

Anomalies thyroïdiennes : Préciser : Diabète auto-immun

Anémie hémolytique auto-immune Maladie d'Addison Pelade

Autres :

Autres maladies cutanées :

Dermate atopique Psoriasis Lichen plan Autres :

Uvéite

Exposition aux produits chimiques : Oui (préciser) : Non

Autre(s) ATCD personnel(s) :

*ATCD Familiaux

Vitiligo dans la famille : degré de parenté :

Maladies auto-immunes familiales :

Type d'anomalies	Degré de parenté
Anomalies thyroïdiennes	
Préciser :	
Diabète auto-immun	
Anémie hémolytique auto-immune	
Maladie d'Addison	
Pelade	
Lupus	
Polyarthrite rhumatoïde	
Halo naevi	
Autres :	

Autres maladies cutanées

Dermate atopique

Psoriasis

Lichen Plan

Autres :

Autres ATCD familiaux :

Durée d'évolution du vitiligo le jour de la consultation :

.....Année.....Mois

- Progression initiale :

- Apparition lentement progressive des lésions
 Apparition rapide en quelques mois
 Apparition très rapide en quelques jours ou semaines

*Facteur déclenchant retrouvé à l'interrogatoire :

- Aucun
 Facteur psychologique (préciser) :
 Traumatisme cutané (préciser) :
 Autres :

Fiche de recueil de données : VITILIGO

*Phénomène de Koëbner

- Non retrouvé
 Retrouvé à l'interrogatoire
 Retrouvé à l'examen clinique (lésions au niveau des zones de frottement)

*Localisation actuelle (Annexe à remplir) (utiliser la lumière de Wood en cas de peau claire)

*Type de vitiligo

- Vitiligo segmentaire
 Vitiligo généralisé
 Vitiligo universalis
 Atteinte muqueuse : préciser

*Nombre approximatif de plaques de vitiligo : 1-2 3-5 6-10 >10

*Morphologie des lésions (cocher plusieurs cases si nécessaire)

- Lésions totalement dépigmentées Lésions en confettis
 Bordure hyperpigmentée

*Halo naevus

- Non
 Oui ; Si Oui 1 à 3, 4 à 8, >8
 Après le vitiligo, Contemporain,
 Avant le vitiligo : délai :MoisAnnées

*Activité actuelle de la maladie d'après l'interrogatoire

- Stable
 Progression
 Repigmentation Spontanée Après exposition solaire

*Traitement antérieur

- Aucun Médical Naturel Autres

*Bilan biologique

	Date de réalisation	Normal	Anomal (Fournir résultat)
TSH			
GAJ			
Anticorps antithyroglobuline			
Anticorps antithyropéroxydase			
Anticorps antinucléaires			
NFS			
Autres :			

*Biopsie

- Oui ; Si oui préciser : Non

Fiche de recueil de données : VITILIGO

*Traitement

Moyen (s) : Dose : Durée :

*Evolution sous traitement

Rémission complète Rémission partielle Aucune réponse

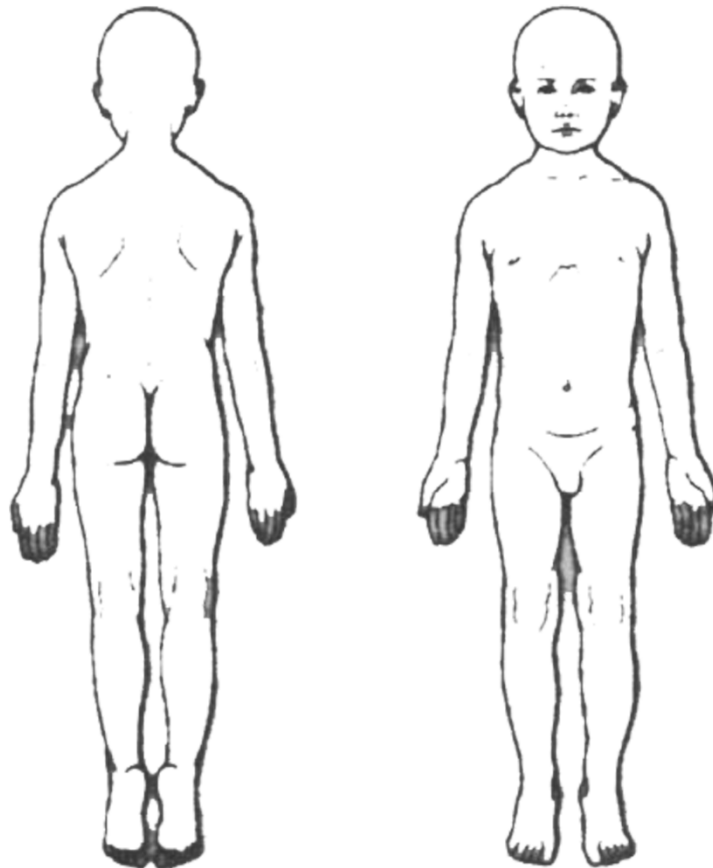
*Tolérance thérapeutique

Nombres de cures :

Rechutes : Oui (préciser) : Non

Effets secondaires :

Annexe : localisation cutanée



Les variables de distribution qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage ; et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne.

- Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS (*Statistical Package For the Social Sciences*) version 13.0.
- La saisie des données, et les graphiques ont été réalisés grâce au *Microsoft Office Excel 2013*.

✓ Résultats

A. Analyse épidémiologique

a. Répartition annuelle de l'échantillon

Durant la période de 5 ans, l'année 2012 a connu un flux plus ou moins significatif de consultation en matière de vitiligo par rapport aux autres années. En effet, l'année 2012 a marqué une série de points atteignant les 33% ; soit un effectif de 33 malades.

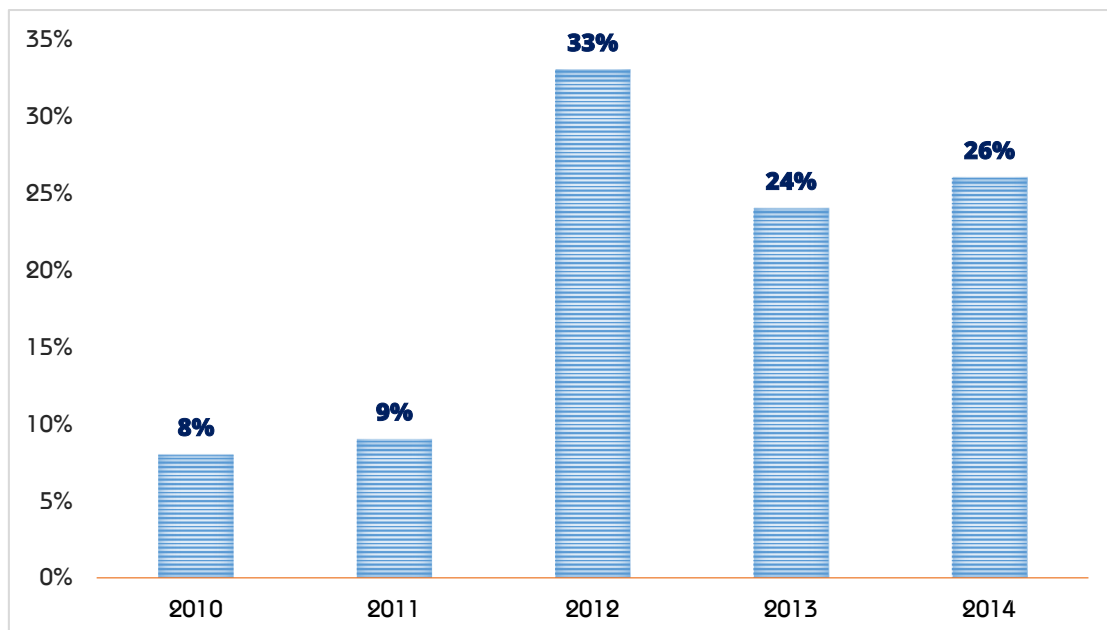


Figure 71 : répartition de l'échantillon selon les années.

b. Répartition selon l'âge

Sur les 100 malades étudiés, un mélange de générations a été analysé le long de cette enquête (*fig. 76*). La variance d'âge débute à partir de 3 ans jusqu'à l'âge de 91 ans. La majorité des patients étaient des adultes (75% des cas), dans laquelle un pic de 21% a été constaté chez les tranches d'âge jeunes comprises entre 17 et 29 ans. Le pourcentage infantile n'était pas négligeable et représentait un taux de 25%, soit le ¼ de l'échantillon.

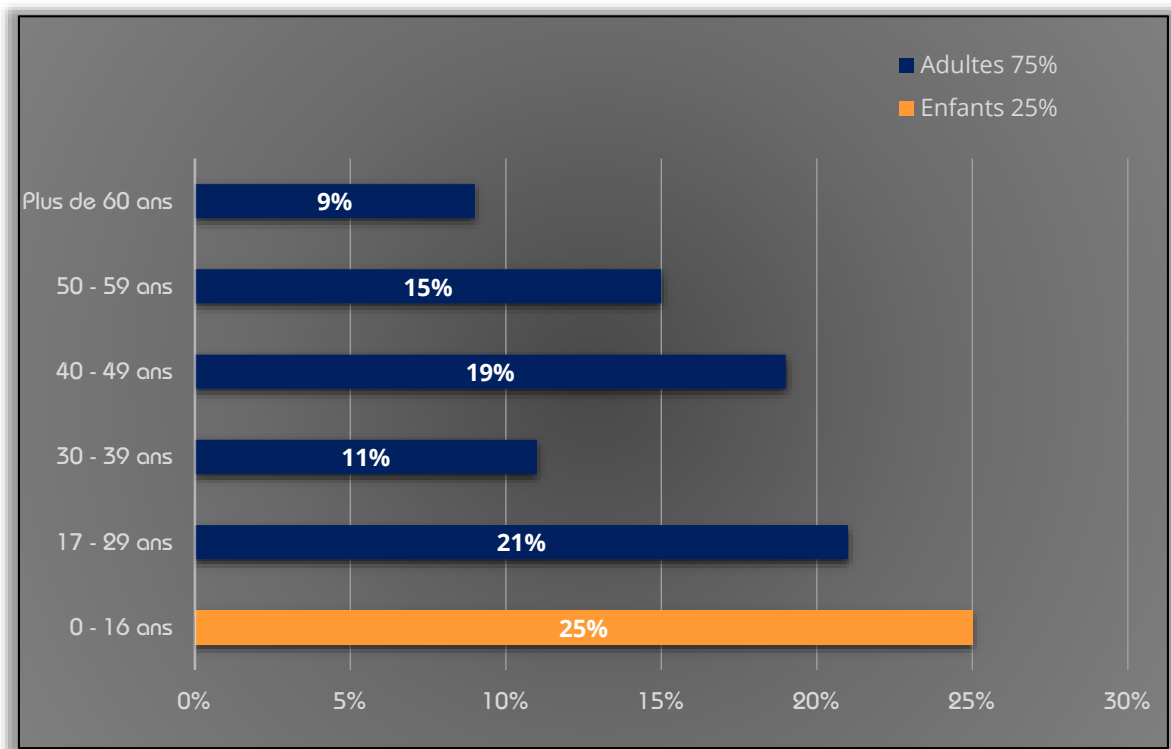


Figure 72 : répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

Le moyen d'âge était 34.54 ans chez les deux sexes. En effet, et plus spécifiquement, l'âge moyen chez le sexe féminin était 27,77 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 38,18 ans (*fig. 77*).

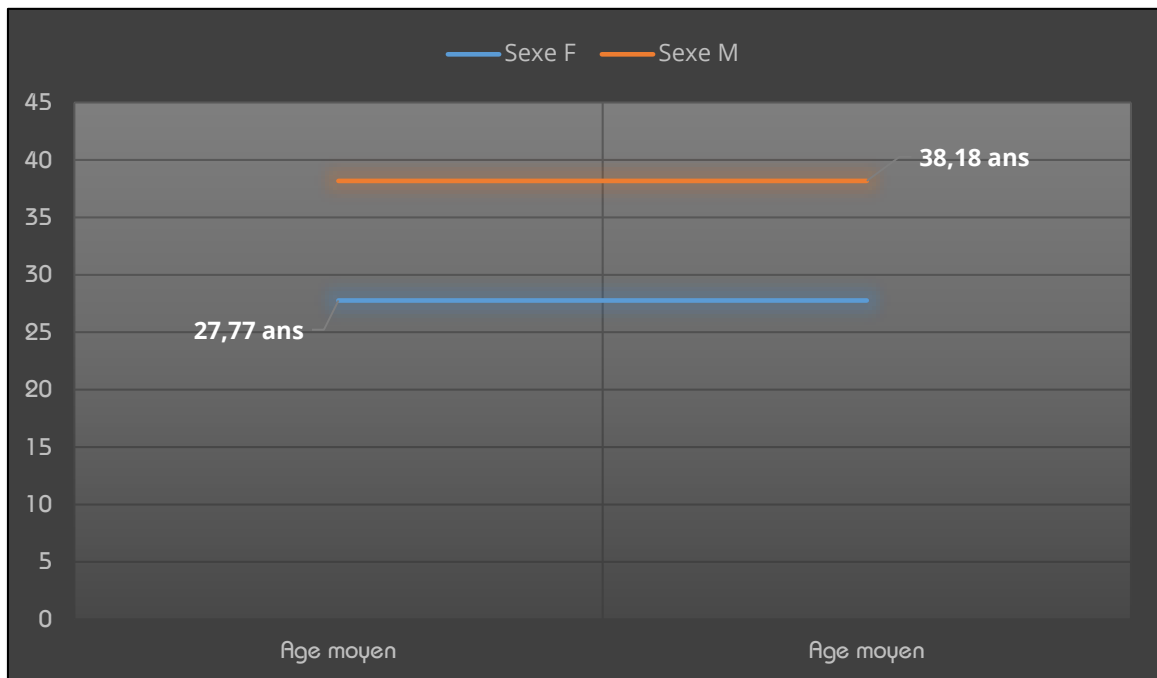


Figure 73 : distribution de l'échantillon en fonction de l'âge moyen / sexe.

c. Répartition en fonction du sexe

Le sexe masculin faisait la une entre les rangs des patients étudiés avec un taux de 65%. L'effectif féminin représentait un pourcentage de 35% et par conséquent, le sex-ratio H/F était à l'ordre de 1,85.

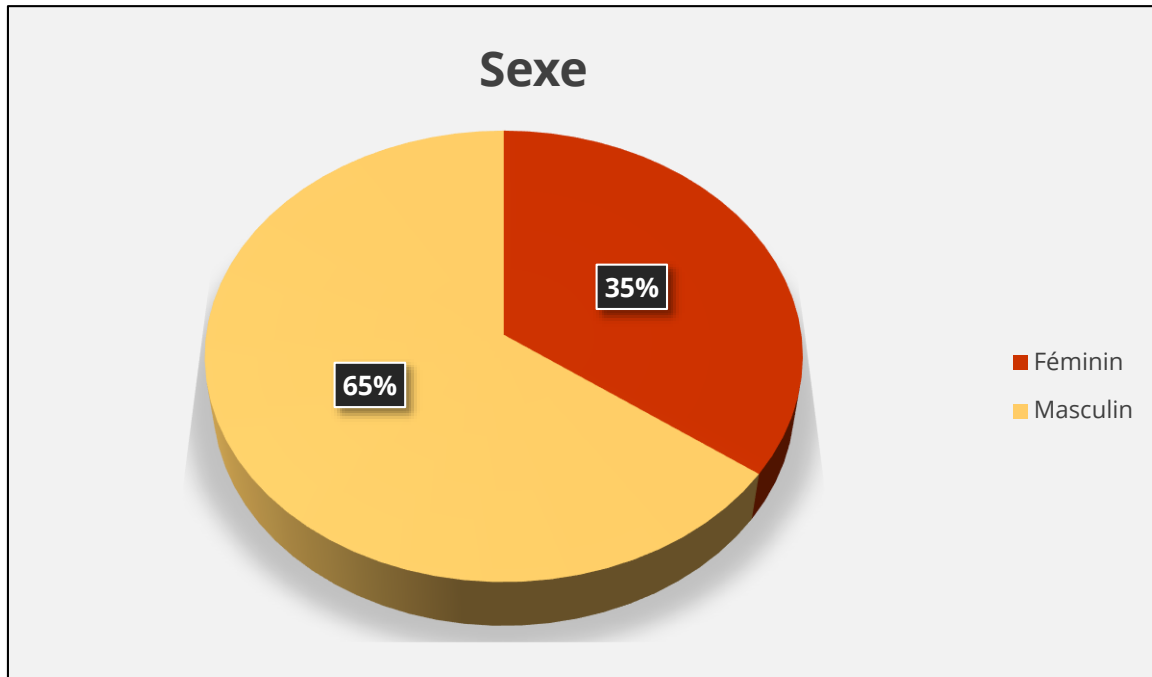


Figure 74 : distribution de l'échantillon selon le sexe.

d. Répartition de l'échantillon selon le phototype

Le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 78%, alors que le phototype I s'absentait carrément (0%) au sein du groupe étudié. Les autres variantes (II, IV, V et VI) sont significativement minimales avec des pourcentages presque égaux.

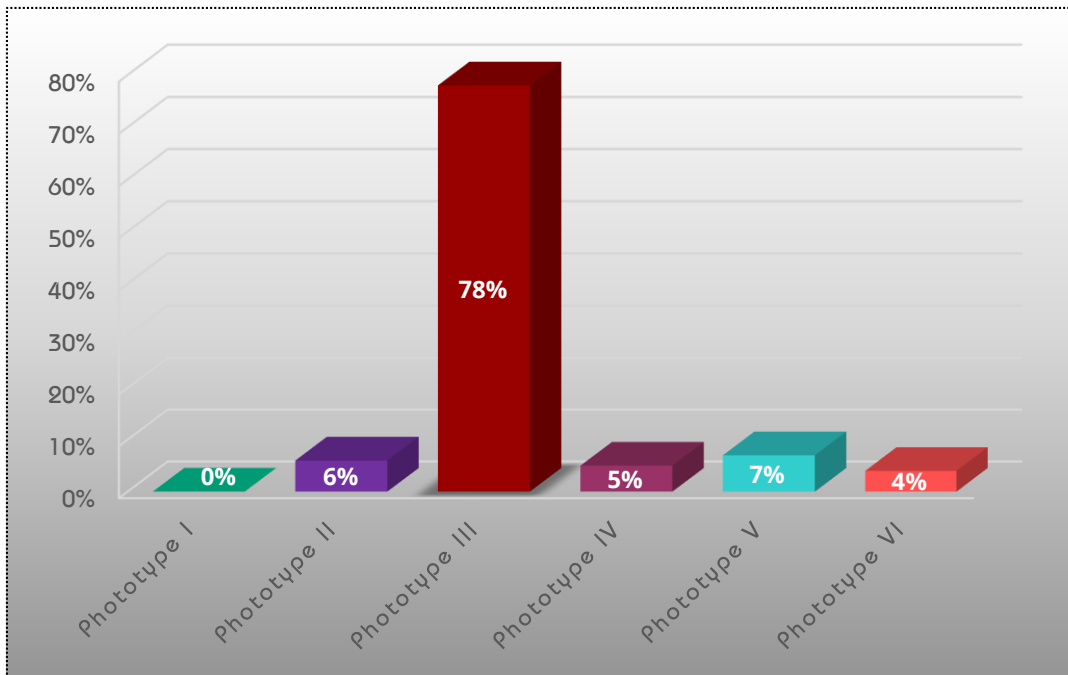


Figure 75 : étalement de l'échantillon selon le phototype.

B. Analyse clinique

a. Antécédents personnels

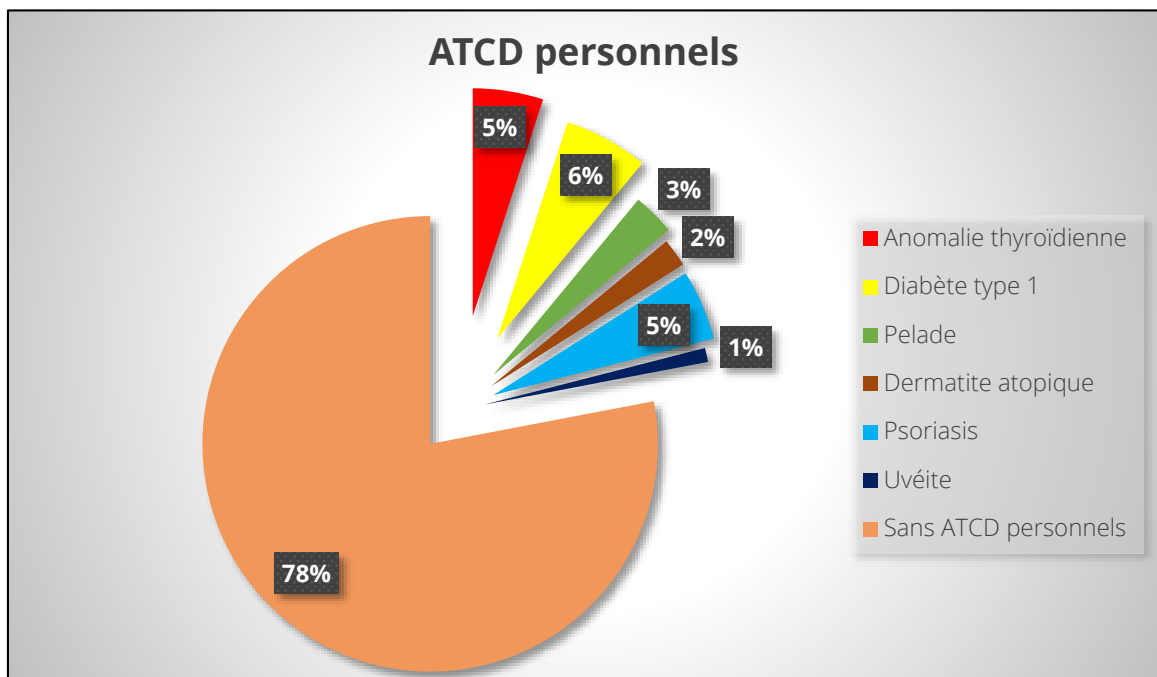


Figure 76 : répartition de l'échantillon selon les antécédents personnels.

La majorité des cas enquêtés (78%) étaient sans ATCD personnels particuliers.

Néanmoins, chez 29% des cas, des ATCD sidérants ont été décelés. A savoir :

- 6% des cas étaient diabétiques type 1 ;
- 5% des malades avaient des anomalies thyroïdiennes ; dans lesquels 3 malades (3%) présentaient des goitres, 1 cas (1%) avait une thyroïdite de Hashimoto et 1 cas (1%) avait la maladie de Basedow ;
- 5% étaient psoriasiques ;
- 3% présentaient des plaques peladiques ;
- 2% avaient une dermatite atopique
- l'uvéite était présente avec un chiffre de 1%.

b. Antécédents familiaux

➤ Vitiligo

L'histoire familiale du vitiligo était présente chez 21% des cas, dans lesquels 13% avaient au moins un membre de famille de 1^{er} degré touché, et les 8% restants avaient au moins un proche de 2^{ème} degré atteint.

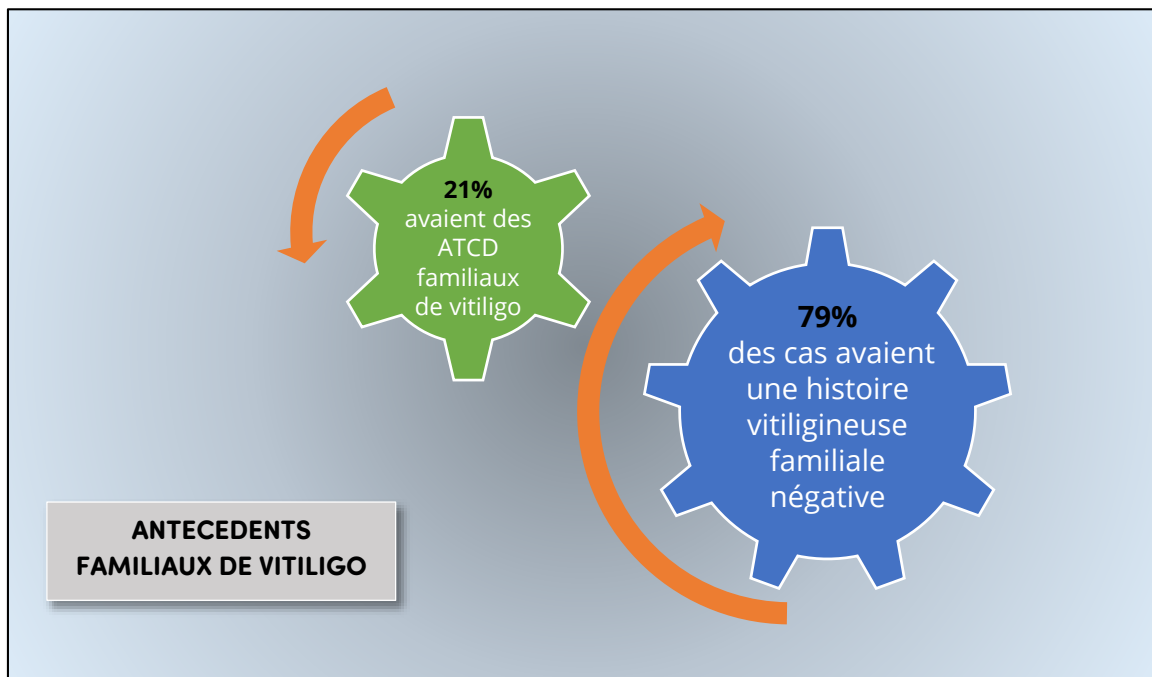


Figure 77 : distribution des cas selon les antécédents familiaux de vitiligo.

➤ Maladies auto-immunes

Parmi les 100 malades étudiés, 11 malades (soit 11% des cas) avaient une histoire familiale de maladies auto-immunes, positive (proches du 1^{er} ou du 2^{ème}

degré). Les maladies auto-immunes qui ont dominées la tanche analysée étaient essentiellement : les thyroïdites, le diabète auto-immun et le psoriasis.

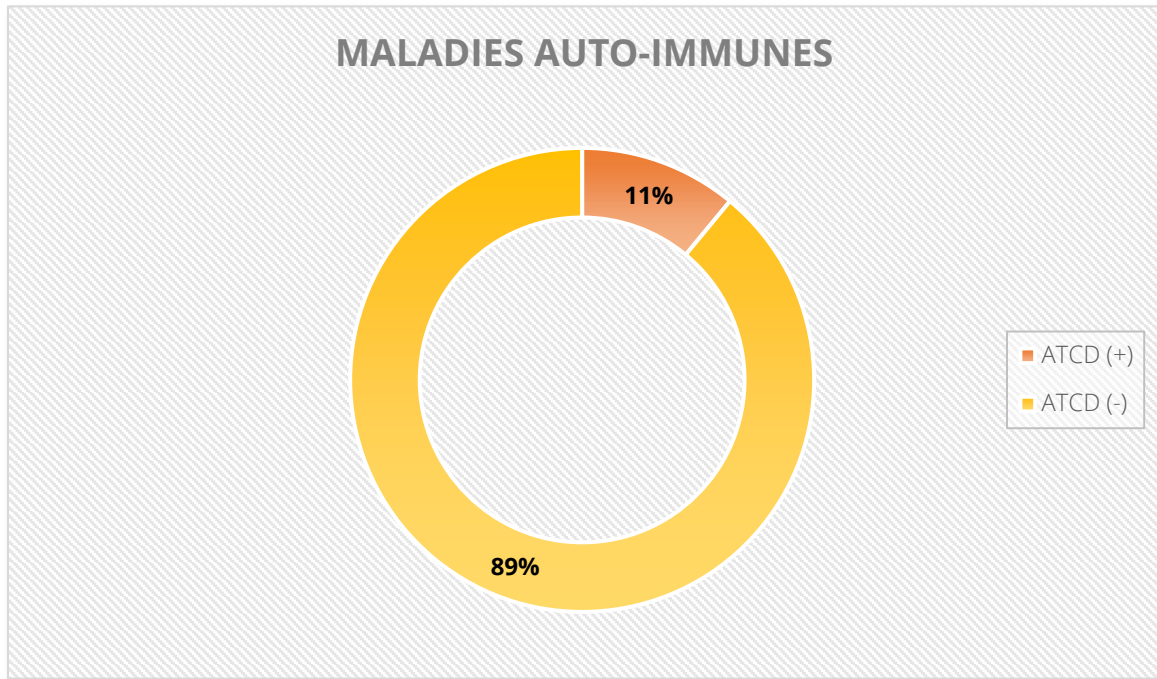


Figure 78 : étalement des cas selon les antécédents familiaux de maladies auto-immunes.

➤ Dermatoses

7% des cas rapportaient la notion des ATCD familiaux de dermatoses types : pelade, dermatite atopique et psoriasis (proches du 1^{er} ou du 2^{ème} degré).

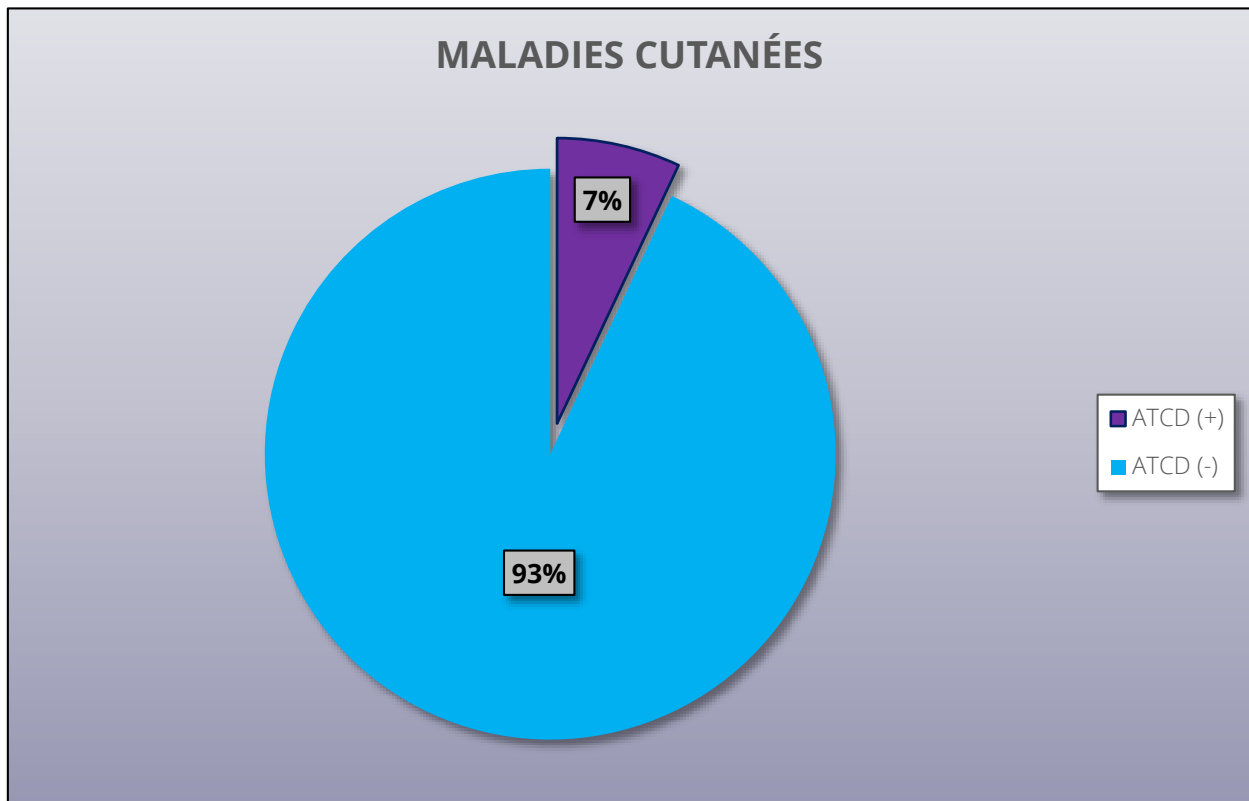


Figure 79 : répartition des malades en fonction des antécédents familiaux de maladies cutanées.

c. Exposition aux produits chimiques

Seulement 2 malades (2%) rapportaient la notion d'exposition professionnelle aux produits chimiques ; dans le cas échéant, le produit en question était la peinture

des carrosseries des voitures. La durée de contact avec le produit était en moyenne 10 ans.

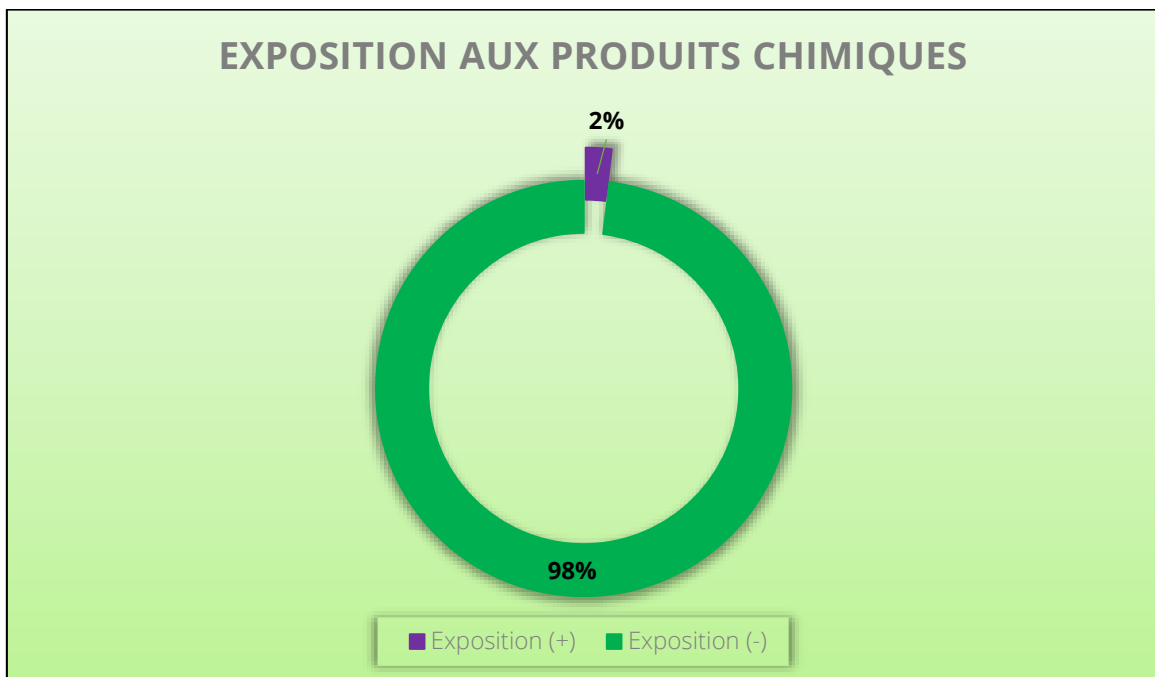


Figure 80 : répartition de l'échantillon selon la notion d'exposition aux produits chimiques.

d. Progression initiale

Presque la moitié de l'échantillon avait une apparition rapide de la pathologie vitiligneuse, en quelques mois, avec un chiffre de 49%. La 2^{ème} catégorie des cas,

qui se plaçait en 2^{ème} rang, avait une apparition lentement progressive et marquait un chiffre 43%. Seulement 8 patients (8%) avaient une apparition foudroyante du vitiligo ; dans une période de quelques semaines voire quelques jours.

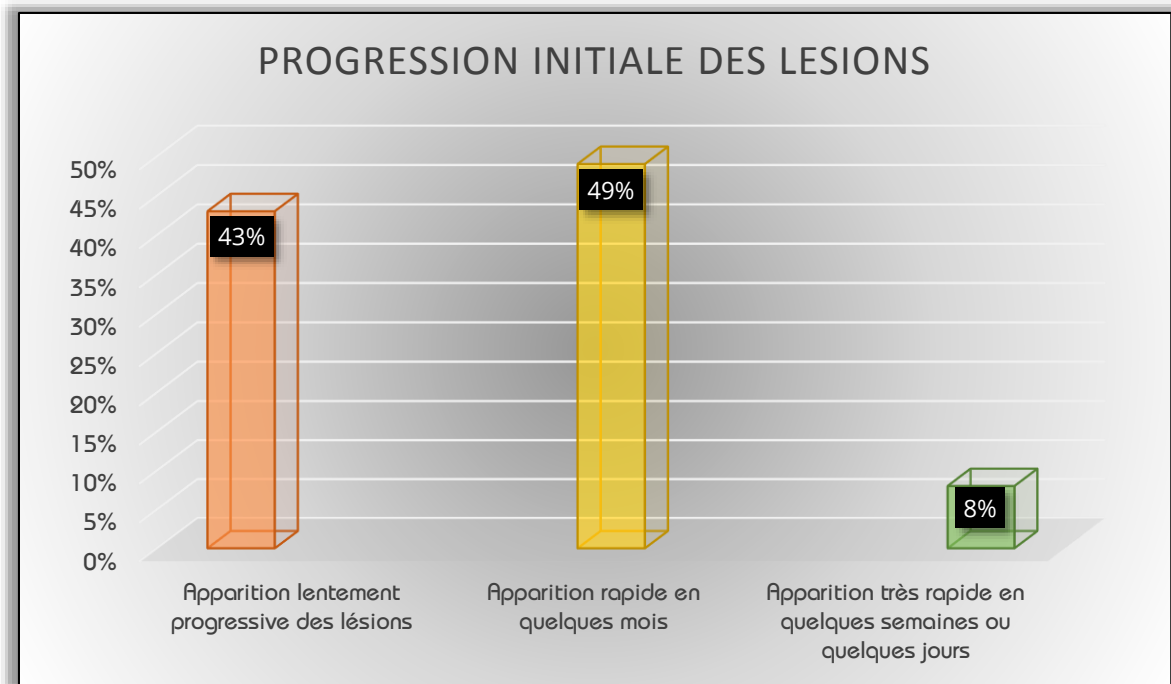


Figure 81 : répartition des cas selon la progression initiale des lésions.

e. Facteur déclenchant

L'interrogatoire ne révélait aucune notion de facteur déclenchant chez 79% des cas interrogés. Alors que 12 malades (12%) rapportaient la notion de traumatisme

physique. Tandis que 9% des cas ont été exposés à un facteur psychologiquement traumatisant.

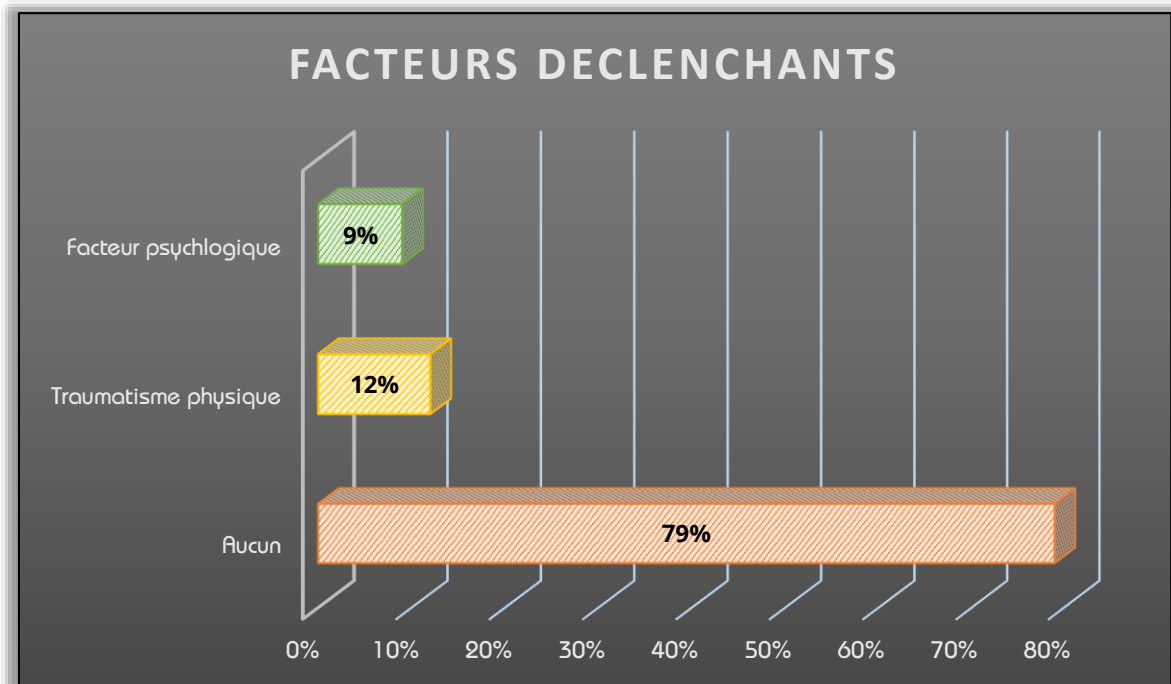


Figure 82 : étalement de l'échantillon selon le facteur déclenchant.

f. Phénomène de Koebner

Le phénomène de Koebner a été retrouvé chez un nombre, plus ou moins important des patients étudiés, atteignant un chiffre de 32% ; dans lequel 15% des

cas dévoilent un Koebner à l'interrogatoire (phénomène de Koebner type 1) et 17% le prouve au cours de l'examen clinique (type 2).

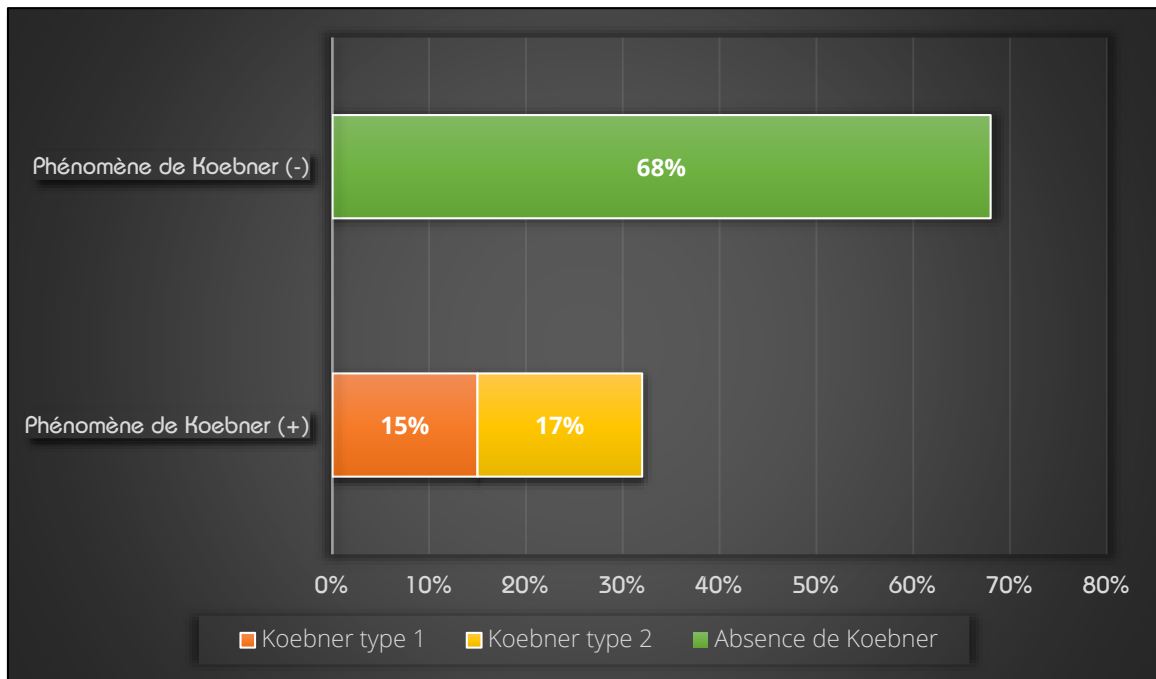


Figure 83 : répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence du phénomène de Koebner.

g. Localisation actuelle (à l'admission)

La moyenne de l'atteinte faciale était à l'ordre de 23% et se positionnait à la tête de l'échantillon, suivie par l'atteinte des membres supérieurs (20%), du tronc

(18%), des organes génitaux externes (17%), des membres inférieurs (14%), du cou (5%) et du cuir chevelu (3%).

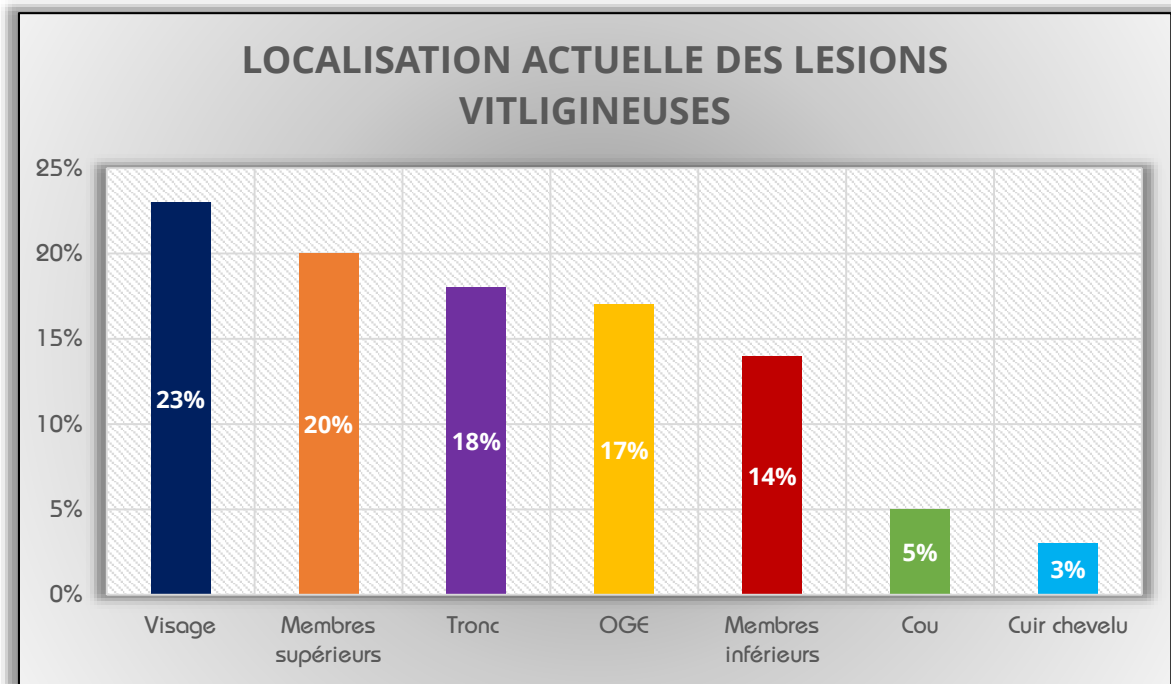


Figure 84 : distribution des cas selon la localisation actuelle des lésions vitiligneuses.

h. Formes cliniques

La forme généralisée (non segmentaire) remportait le maximum de points et se plaçait au front de l'échantillon avec un chiffre de 77%, suivie par la forme segmentaire qui se positionnait en 2^{ème} rang avec un pourcentage de 16%. La forme

universalis rejoignait la 3^{ème} position avec un chiffre de 5%. En fin la forme muqueuse pure ne s'absentait pas parmi les 100 patients analysés, et marquait sa présence avec un taux de 2%.

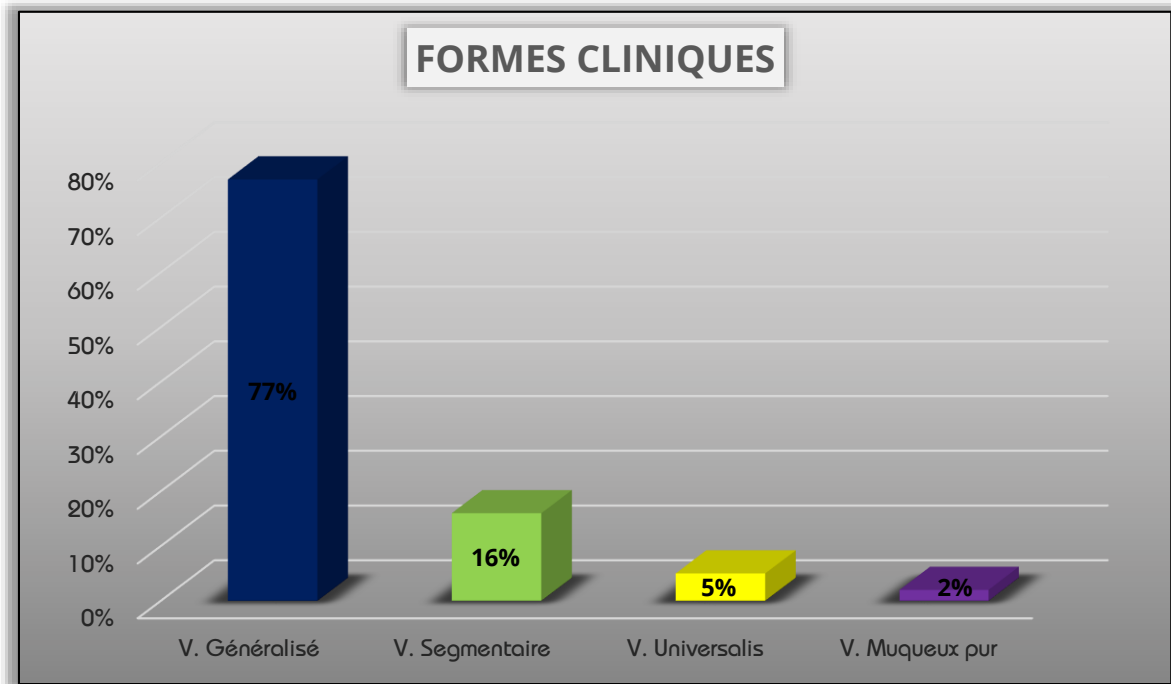


Figure 85 : répartition de l'échantillon selon les formes cliniques du vitiligo.

25/100 patients (25%) présentaient une atteinte muqueuse, dans lesquels 23 cas (23%) avaient une atteinte muqueuse associée à la forme généralisée. Tandis que, 2 cas (2%) présentaient une atteinte muqueuse pure : une, au niveau buccal et l'autre, au niveau génital. Le reste de l'échantillon ne révélait aucune atteinte muqueuse.

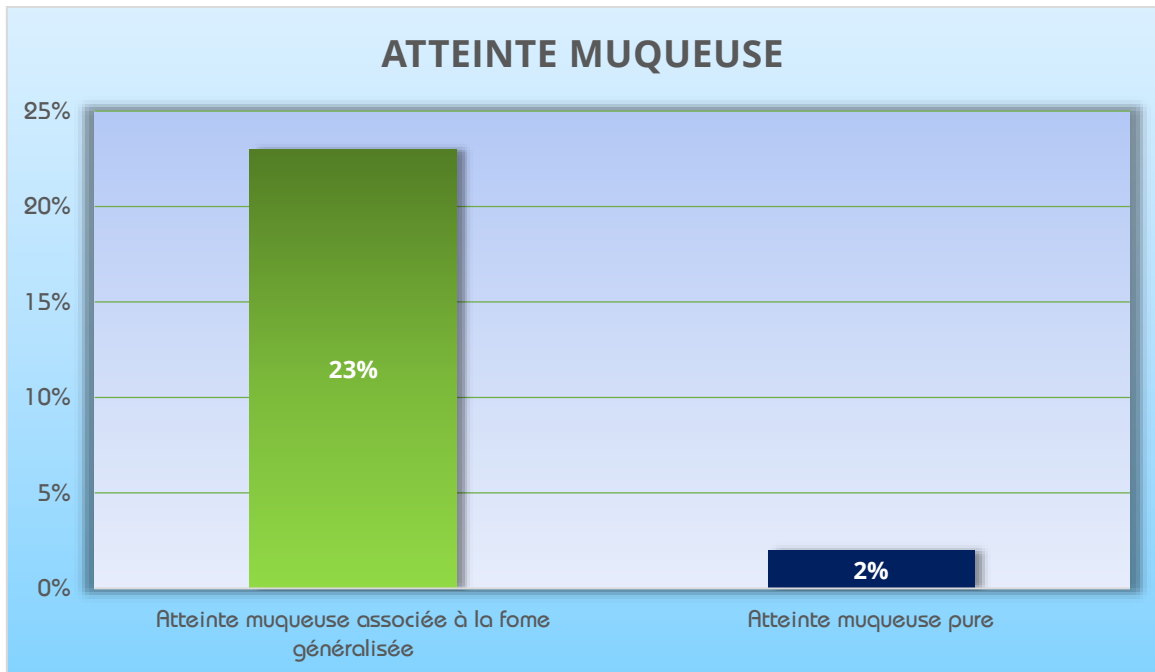


Figure 86 : répartition des cas en fonction de l'atteinte muqueuse.

i. Morphologie lésionnelle

La distribution de la morphologie lésionnelle dans notre série tenait compte essentiellement des paramètres suivants, à savoir : l'homogénéité de la dépigmentation, la disposition lésionnelle (lésions en confettis) et la bordure lésionnelle (inflammatoire ou hyperpigmentée) (*Voir fiche d'exploitation*).

Lors de notre analyse de l'échantillon, un seul cas peut valider plusieurs paramètres en même temps. Ainsi, les résultats de cette section sont répartis comme suit :

- 64% des cas présentaient des lésions totalement achromiques ;
- 20% avaient des bordures hyperpigmentées ;
- 16% présentaient des lésions en confettis ;

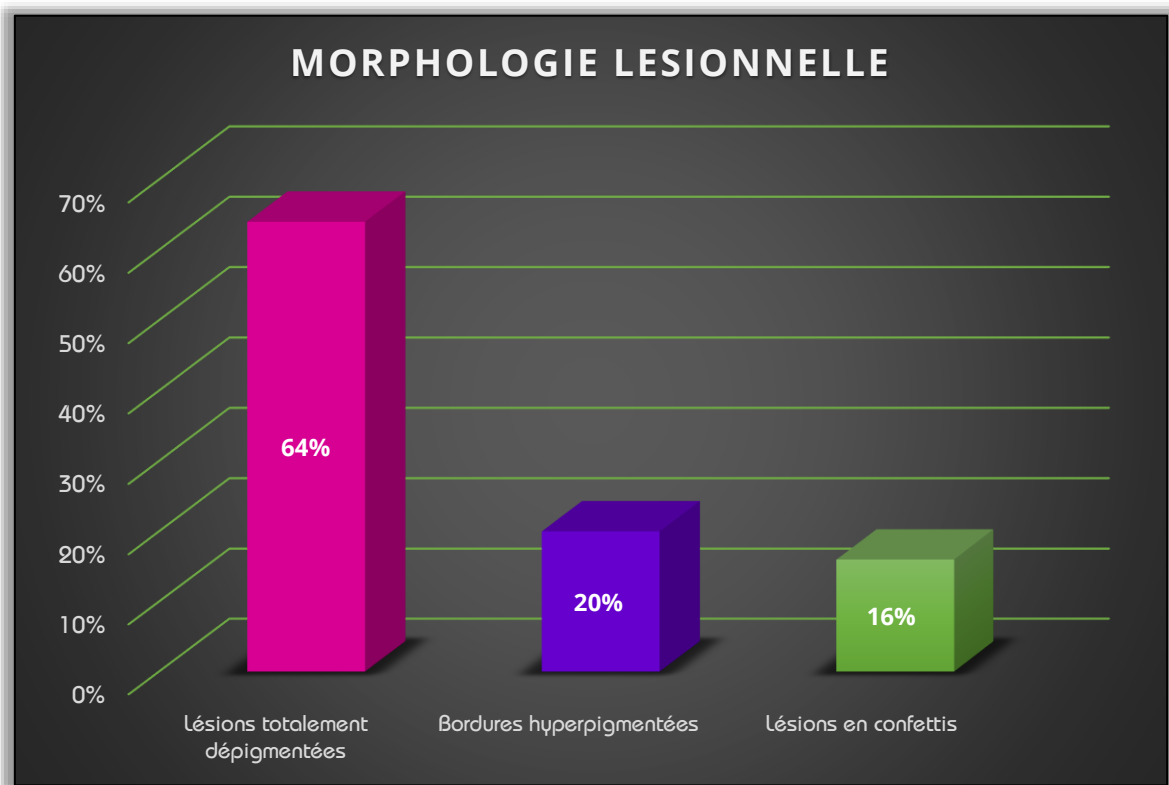


Figure 87 : étalement des cas en fonction de la morphologie lésionnelle.

j. Nombre de plaques vitiligneuses

Plus de la moitié des cas étudiés avaient un nombre de plaques vitiligneuses compris entre 1 et 4, réalisant un pourcentage de 56%. 26% de l'échantillon avaient 4 à 10 plaques maculaires. 10% des cas présentaient 11 à 20 plaques. Enfin 8 malades (8%) avaient plus de 20 lésions maculaires.

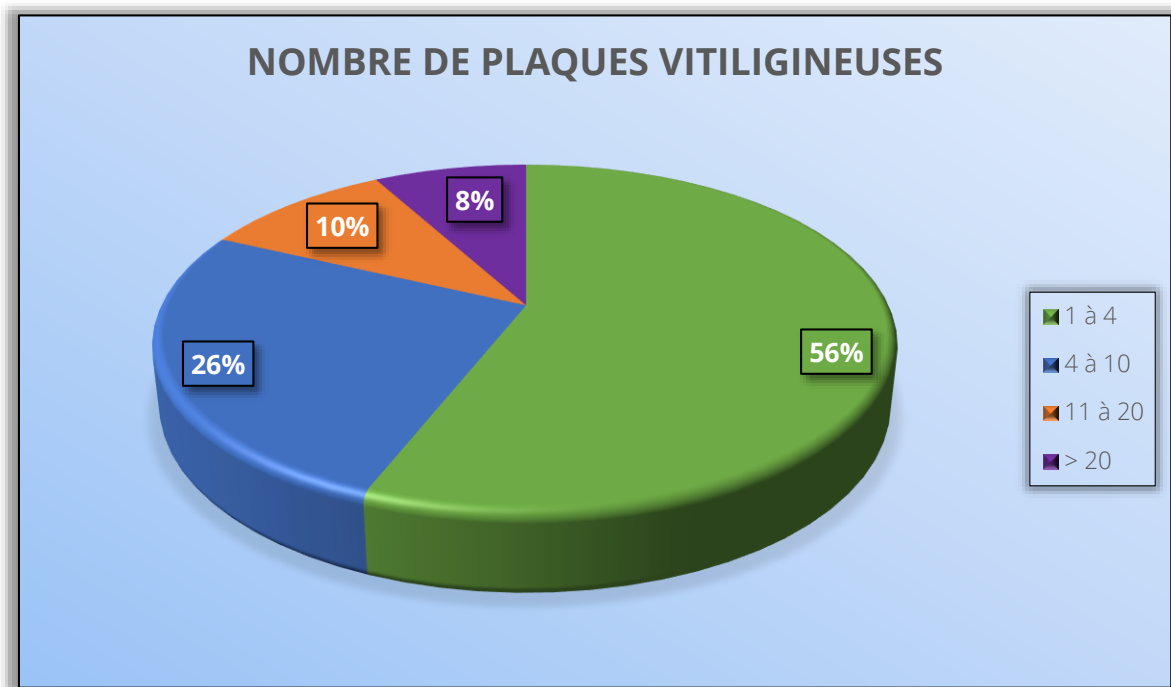


Figure 88 : distribution de l'échantillon selon le nombre de plaques lésionnelles.

k. Halo nævus (phénomène de Sutton)

Sur les 100 malades analysés, 8 malades (8%) se distinguaient de lésions typiques d'halos nævi. Dans lesquels 6 cas (6%) présentaient entre 1 à 2 lésions. Les 2 cas restants (2%) avaient entre 3 à 5 lésions d'halos nævi.

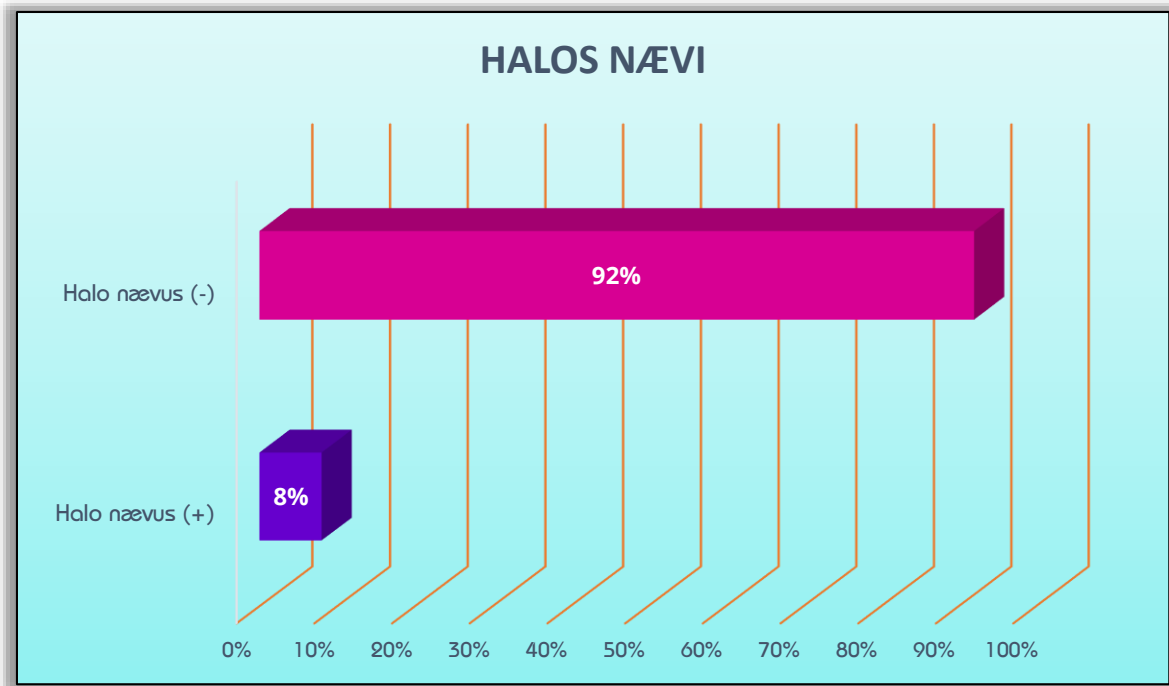


Figure 89 : répartition des cas selon la présence ou l'absence des halos nævi.

I. Activité actuelle de la maladie

D'après l'interrogatoire, 63% des cas connaissaient une progression active de la maladie, tandis que, 25% des cas étaient stables et stationnaires. 12 cas (12%) présentaient un état de repigmentation. Ce dernier était spontané chez 9 cas (9%), et engendrait par exposition au soleil chez 3 cas (3%).

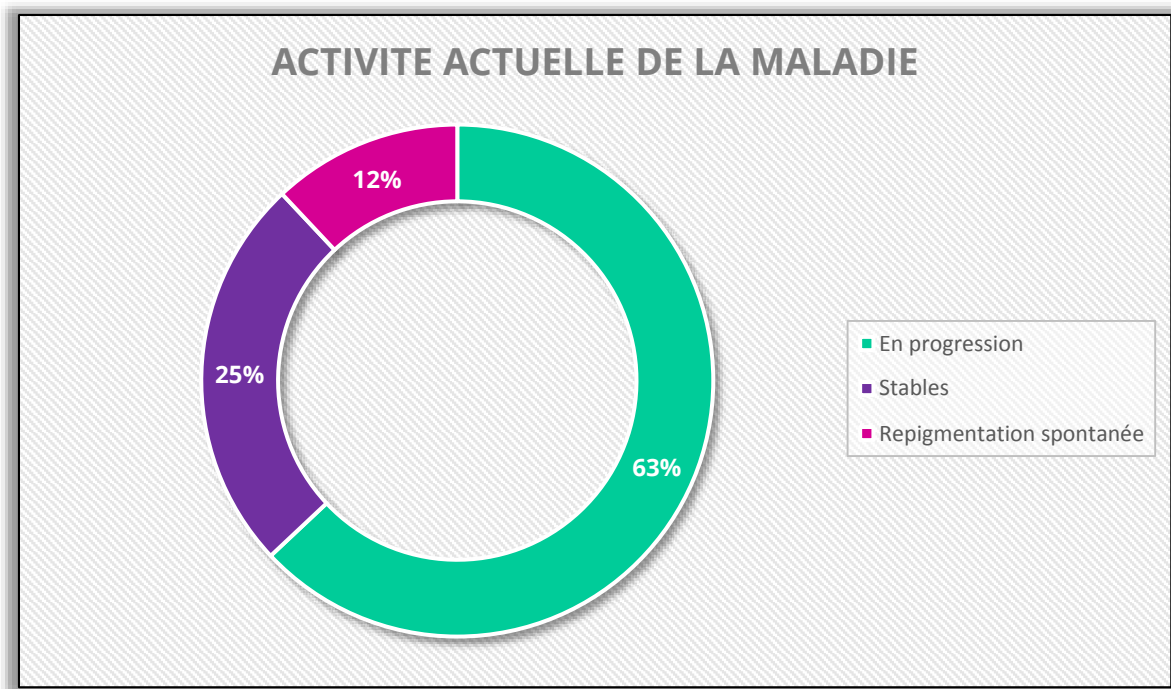


Figure 90 : répartition de l'échantillon selon l'activité actuelle de la maladie.

C. Etude biologique

Un bilan biologique, comportant un bilan thyroïdien, une glycémie à jeun et la recherche des anticorps anti-nucléaires (*voir Fiche d'exploitation*), a été réalisé chez 40 malades (40%) et objectivant les résultats suivants :

- 7 cas avaient un bilan thyroïdien perturbé, soit un chiffre de 7% par rapport à l'ensemble de l'échantillon étudié,
- Tous les cas avaient une glycémie normale sauf, les cas qui ont été déjà connus diabétiques

- 5 cas (5%) avaient des anticorps antinucléaires faiblement positifs.

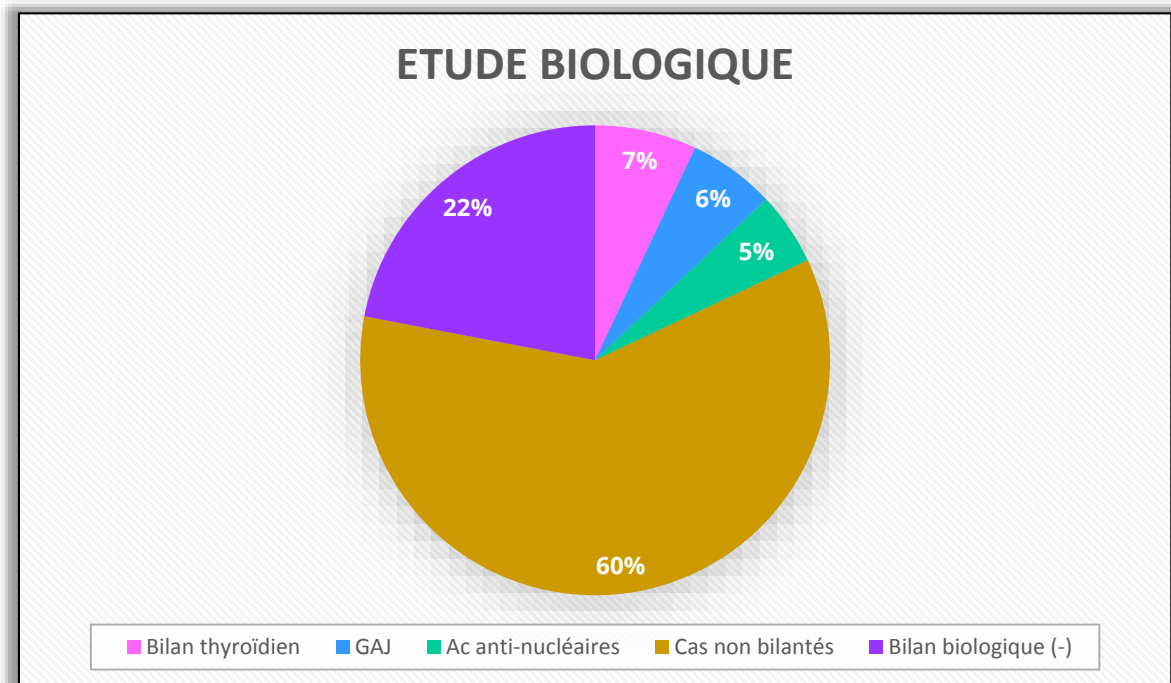


Figure 91 : répartition de l'échantillon selon les résultats du bilan biologique demandé.

D. Etude anatomopathologique

Lors de l'analyse de notre l'échantillon en question, aucune donnée anatomo-pathologique n'a été récoltée, en raison de l'absence d'aucune indication de biopsie. En effet, le diagnostic reposait essentiellement sur la clinique et secondairement sur la lumière de Wood.

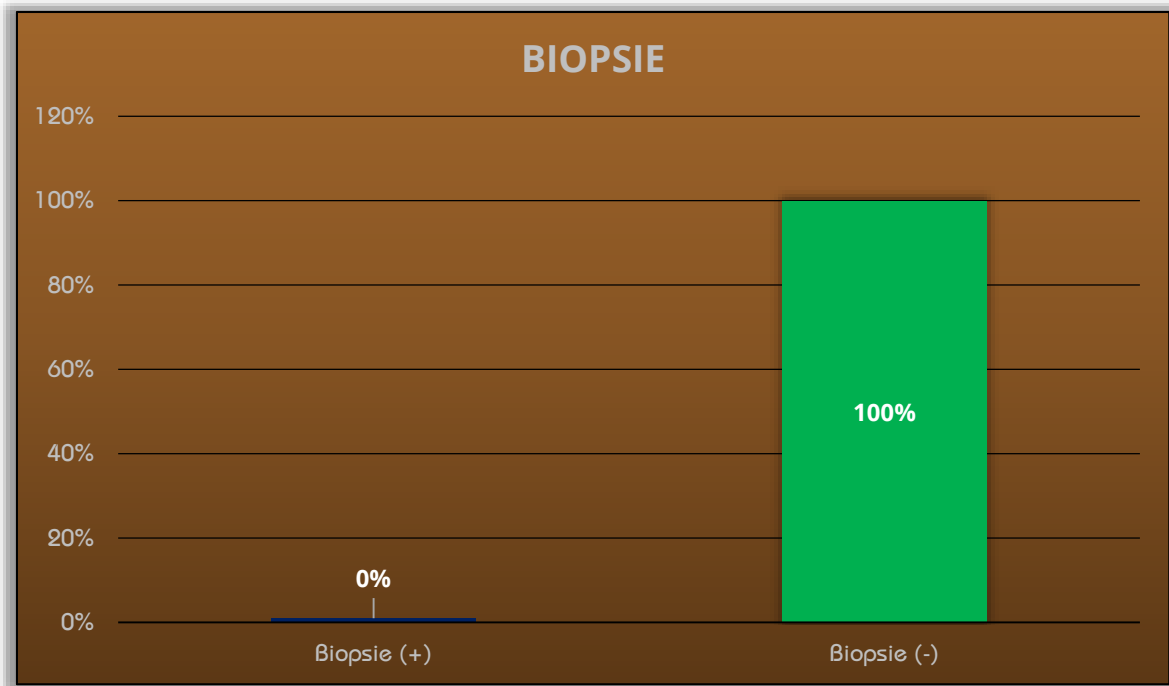


Figure 92 : nombre de cas biopsiés et non biopsiés.

E. Analyse thérapeutique

a. Traitement antérieur

60% des cas de notre échantillon ne recevaient aucun traitement préalable. 15% ont été traités médicalement. Tandis que, 25% des cas avaient recours aux moyens alternatifs naturels (herboriste et charlatans).

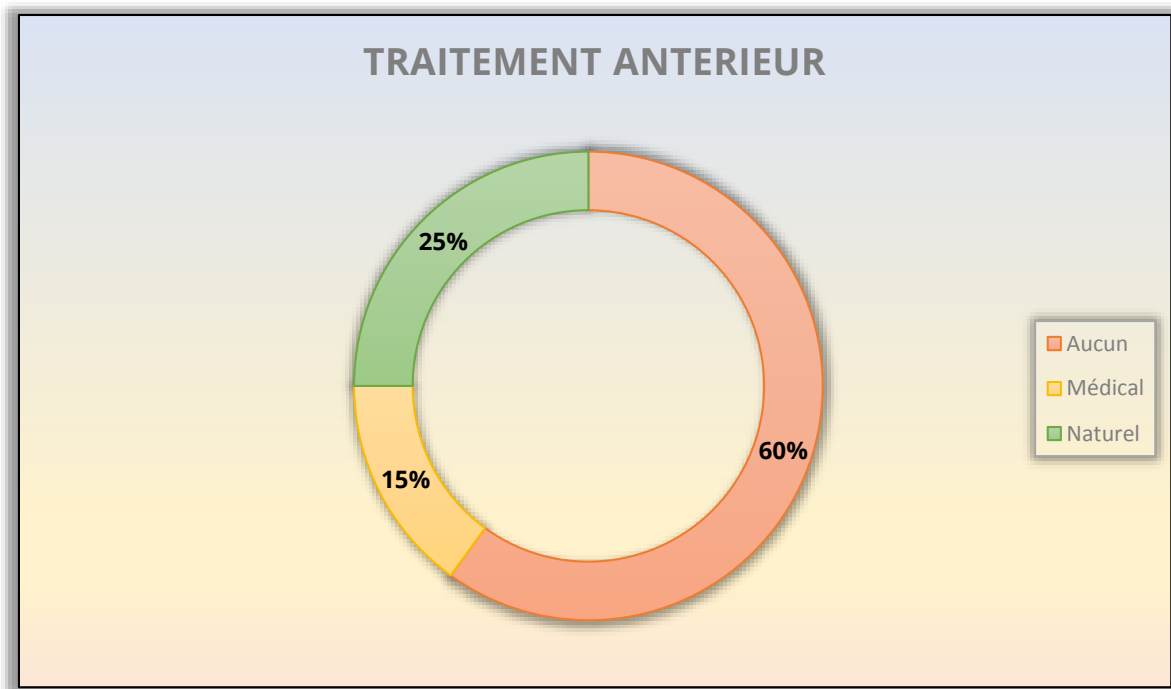


Figure 93 : étalements de l'échantillon en fonction du traitement reçu antérieurement.

b. Traitement

Notre échantillon est réparti en 7 catégories de cas, traités par 7 modalités thérapeutiques différentes.

- Catégorie 1 : constituée de 8 malades, soit un chiffre de 8% par rapport à l'ensemble de l'échantillon, traités par corticothérapie topique seule.
- Catégorie 2 : faite de 2 cas (2%), traités par corticothérapie orale seule.
- Catégorie 3 : comprenant un seul cas (1%), traité par puvathérapie topique.
- Catégorie 4 : regroupant un effectif de 8 cas (8%), traités par photothérapie UVB seule.

- Catégorie 5 : c'est la tranche prédominante, qui cumulait plus que la moitié de l'échantillon, regroupant ainsi 59 cas (59%). Ces derniers sont traités par antioxydants + vitaminothérapie + corticothérapie topique.
- Catégorie 6 : faite de 16 cas (16%), traités par antioxydants + vitaminothérapie + corticothérapie topique + corticothérapie orale.
- Catégorie 7 : colligeant 6 cas (6%), traités par antioxydants + vitaminothérapie + corticothérapie topique + inhibiteurs de la calcineurine topique.

NB : la durée du traitement variait de 3 mois à 2 ans.

les séances de photothérapie étaient en raison de 1 à 2 séances par semaine.

Moyen thérapeutique	Molécule	Dose
Corticothérapie orale	Prednisone	1-2 mg/kg/semaine
Corticothérapie topique	Classes I-II	1 application/jr
Antioxydants + vitaminothérapie	vitamines : C, E, B9, B12 et minéraux : sélénium, cuivre, zinc	1 cp/jr
Inhibiteurs de la calcineurine topique.	Tacrolimus	1 application/jr

Tableau 29 : moyens thérapeutiques, molécules et dosés adoptés dans notre étude.

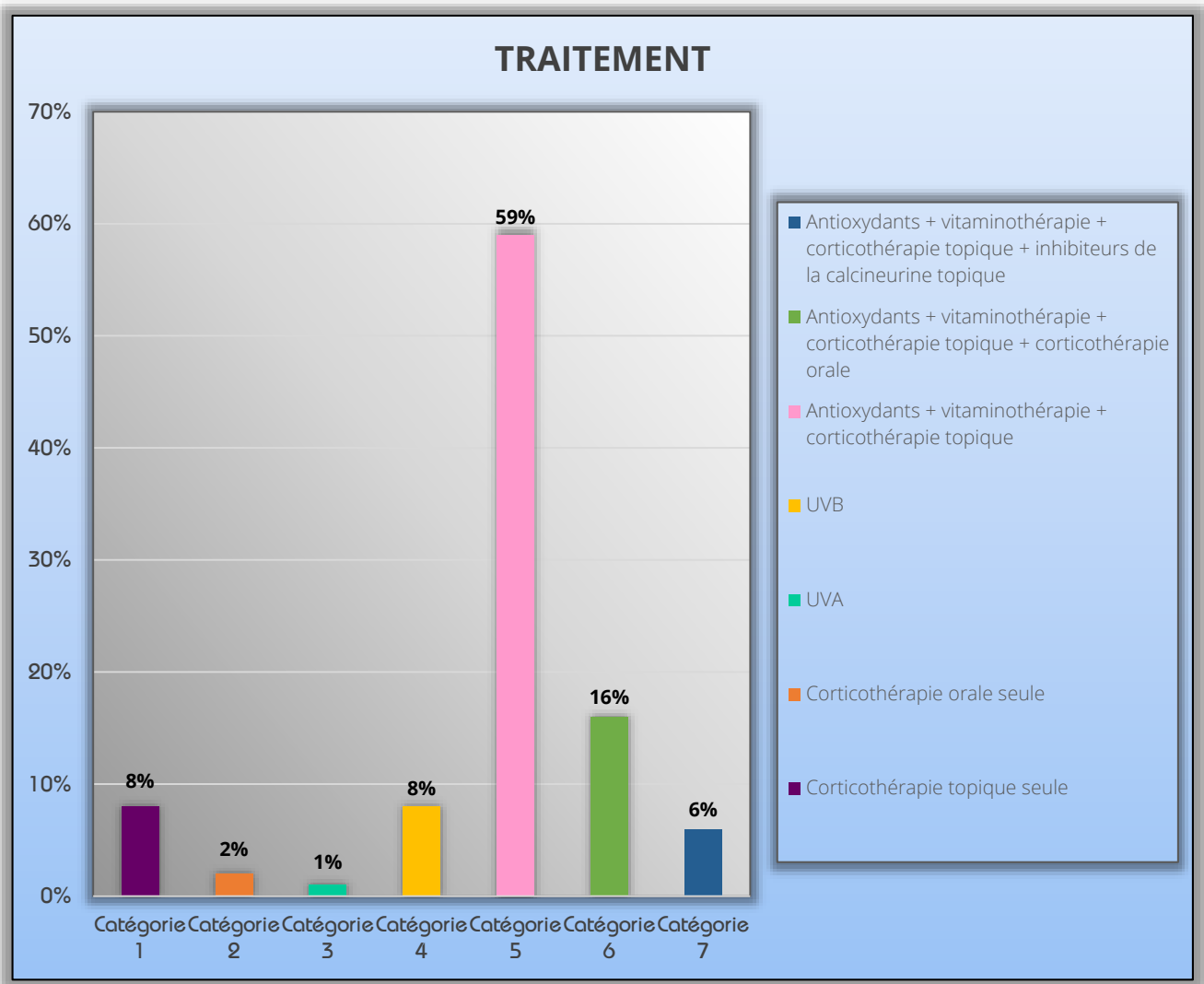


Figure 94 : répartition de l'échantillon en fonction du traitement reçu.

c. Evolution sous traitement

Catégorie 1 : entre les 8% traités par dermocorticoïdes seules, 6% présentaient une rémission complète et 2% avaient une rémission partielle.

Catégorie 2 : parmi les 2% traités corticothérapie orale seule, l'arrêt de la progression de la maladie a été enregistré chez 1% des cas, sans signe de repigmentation. Le 1% restant marquait un certain degré de repigmentation.

Catégorie 3 : malheureusement, aucune réponse thérapeutique n'a été enregistrée chez le seul cas (1%), de ce groupe, traité par UVA topique.

Catégorie 4 : 8% des cas ont participé dans cette catégorie. 5% ont présenté une rémission complète. Or, une repigmentation partielle a été notée chez 3% des cas.

Catégorie 5 : c'était la plus vaste tranche étudiée. Sur les 59 cas formant ce groupe (59% de l'ensemble de l'échantillon), 47 cas répondaient affirmativement au traitement et marquaient une rémission complète à l'ordre de 47% de l'ensemble de l'échantillon. Une repigmentation partielle a été observée chez 10% des cas. Tandis que, la réponse thérapeutique était lamentable chez 2% des cas.

Catégorie 6 : cumulant 16% des cas, dans lesquels 10% présentaient une repigmentation complète des lésions. Un arrêt de progression de la maladie avec des signes de repigmentation légère à modérée ont été observés chez 5% des cas. Cependant, 1% ne présentait malheureusement aucune réponse thérapeutique

Catégorie 7 : c'était la catégorie qui a remporté le maximum de points. Sur les 6% traités, une repigmentation complète a été observée chez 5% des cas et 1% présentait une repigmentation qu'on pourrait qualifier de modérée.

Au total, le taux de rémission complète représentait 73%. Le pourcentage de rémission partielle était à l'ordre de 23%. Aucune réponse thérapeutique a été, lamentablement, observée chez 4% de cas (1% avait un vitiligo segmentaire et 3% avaient un vitiligo généralisé).

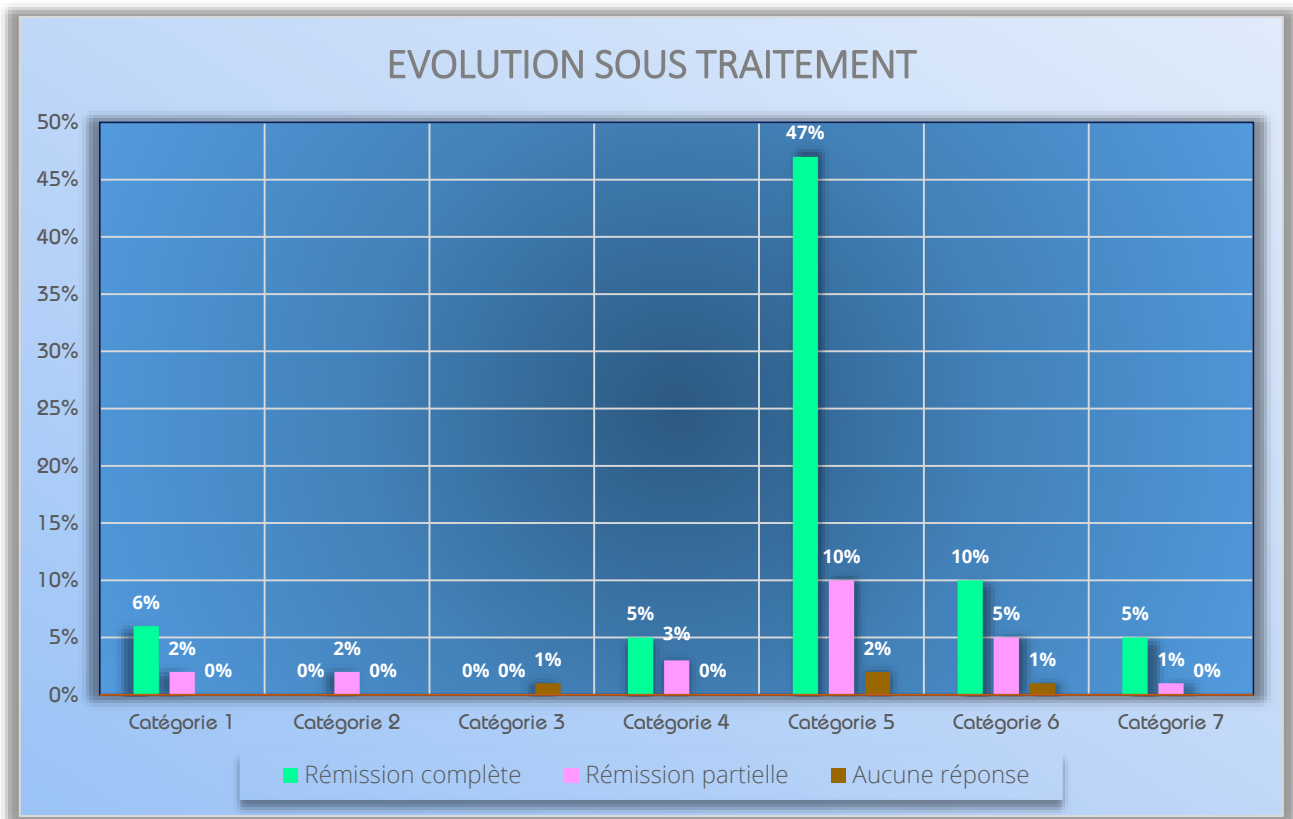


Figure 95 : distribution de l'échantillon selon l'évolution de la maladie sous traitement.

d. Tolérance thérapeutique

Le nombre de rechute a été restreint, et occupait seulement 2% de l'ensemble de l'échantillon. Ce phénomène de rechute a été observé chez 2 cas traités par corticothérapie orale seule, après 3 à 6 mois d'arrêt du traitement.

Des effets secondaires, type télangiectasies et atrophie cutanée, ont été enregistrés chez 3% des cas traités par dermocorticoïdes. Le reste de l'échantillon était nickel.

✓ **Discussion**

A. Données épidémiologiques

a. Incidence et prévalence

Des études internationales montrent que l'incidence du vitiligo varie de 0,1 jusqu'à plus de 8,8% [32, 33, 36, 37,43, 44, 45]. La plus forte incidence de la maladie a été enregistrée chez les Indiens du sous-continent Indien, suivis par le Mexique et le Japon (*tableau 29*).

Auteurs	Année	Ville ou Région/ Pays/ Continent	Incidence (%)
▪ El Mofty 1	▪ 1968	▪ Egypte / Afrique	▪ 1
▪ Panja	▪ 1947	▪ Calcutta / Inde / Asie	▪ 6
▪ Levai	▪ 1958	▪ Vellore / Inde / Asie	▪ 4
▪ Punshi & Thakre	▪ 1969	▪ Amravati / Inde / Asie	▪ 8
▪ Behl & Bhatia	▪ 1972	▪ Delhi / Inde / Asie	▪ 8.8
▪ Sehgal	▪ 1974	▪ Goa / Inde / Asie	▪ 2.9
▪ Koranne & Sachdeva	▪ 1988	▪ Delhi / Inde / Asie	▪ 1.25
▪ Howitz	▪ 1977	▪ Danemark / Europe	▪ 0.38
▪ Grunnet	▪ 1970	▪ Danemark / Europe	▪ 1.44
▪ Dawber	▪ 1968	▪ Angleterre / Europe	▪ 0.15
▪ Perrot	▪ 1973	▪ France / Europe	▪ 3.0
▪ Fornara	▪ 1941	▪ Italie / Europe	▪ 0.3
▪ Canizares	▪ 1960	▪ Mexique / Amérique du Nord	▪ 4
▪ Ruiz-Maldonado	▪ 1977	▪ Mexique / Amérique du Nord	▪ 2.6
▪ Fitzpatrick	▪ 1974	▪ Massachusetts / Etats-Unis / Amérique du Nord	▪ 8
▪ Arakawa	▪ 1941	▪ Japon / Asie	▪ 1.64
▪ Khoo	▪ 1962	▪ Malaisie / Asie	▪ 0.7

Tableau 30 : les taux d'incidence globale du vitiligo.

La prévalence vitiligineuse globale est estimée entre 0,1% et 2% avec une grande variabilité selon les groupes ethniques [22, 23, 29]. De nombreuses études, menées à travers le monde entier, ont établi la relation entre les facteurs raciaux / ethniques et la prévalence du vitiligo. Selon une méta-analyse de plusieurs études et données internationales, on peut extrapoler les résultats regroupées dans les deux tableaux et la figure ci-dessous (*tableau 30, tableau 31 et fig. 79*).

Prévalence en pourcentage (%)	Pays	Nombre de population étudiée	Âges (ans)	Références
0.0	Finlande	100	19-23	128
0.06	Iles Féroé	10 984	Tous les âges	116
0.09	Chine	42 833	Tous les âges	106
0.10	Etats-Unis	136 816	Moy de 59.8	129
0.13	Mozambique	780	Tous les âges	130
0.15	Romanie	2 021	Tous les âges	121
< 0.17	Ethiopie	3 979	Tous les âges	131
0.17	Italie	34 740	18 ans seulement	132
0.2	Etats-Unis	423	1-40	133
0.21	Mexique	50 000	Tous les âges	134
0.27	Tanzanie	1 114	Tous les âges	135

0.28	France	18 137	Tous les âges	136
0.32	Arabie Saoudite	1 520	18-45	137
0.38	Danemark	47 033	Tous les âges	108
0.46	Inde	15 685	Tous les âges	107
0.49	Etats-Unis	20 749	1-74	114
0.51	Irak	6 666	Tous les âges	138
0.57	Allemand	350	14-86	139
0.6	Iran	61 137	Tous les âges	120
0.7	Italie	3 660	>44	140
0.9	Népal	878	1-80	141
1.13	Inde	9 065	Tous les âges	119
1.2	Danemark	584	>50	142
1.2	Sri Lanka	1 806	Tous les âges	143
1.22	Egypte	8 008	Tous les âges	117
1.2	Australie	1 037	Adultes	144
1.5	Etats-Unis	194	20-80	145
1.7	Ouzbékistan	16 398	Tous les âges	146
1.9	Chine	47 490	Tous les âges	118
2.28	Romanie	1 710	Tous les âges	147

Tableau 31 : prévalence du vitiligo chez la population générale adulte.

Prévalence en pourcentage (%)	Pays	Nombre de population étudiée	Agés (ans)	Références
0.0	Taiwan	4 067	6-11	148, 149

0.0	Arabie Saoudite	2 788	Age scolaire primaire	150
0.0	Finlande	100	7-9	128
0.04	Brasil	9 955	6-16	123
0.05	Chine	8 532	10-19	106
0.09	Taiwan	3 273	6-11	149
0.12	Danemark	14 824	0-19	108
0.17	Inde	12 481	4-15	124
0.22	Egypte	1 356	5-16	151
0.23	Mali	1 729	<15	152
0.24	Etats-Unis	20 749	1-17	114
0.27	Romanie	1 114	6-12	153
0.4	Tanzanie	820	6-19	154
0.4	Suède	8 298	12-17	126
0.4	Arabie Saoudite	2 239	6-17	155
0.43	Arabie Saoudite	230	6-18+	156
0.59	Turquie	682	14-25	157
0.6	Inde	666	0-14	158
0.67	Italie	3 125	12-17	159
0.7	Tanzanie	420	6-19	160
0.9	Inde	3 835	2-14	161
0.94	Inde	531	-	162
1.0	Inde	201	11-19	163
1.51	Inde	3 697	5-14	164
1.65	Inde	2 613	0-15	119
2.16	Inde	12 586	6-14	125

Tableau 32 : prévalence du vitiligo chez les enfants et les adolescents.Figure 96 : répartition mondiale des taux de prévalence du vitiligo.

- Les cases blanches : population générale ; les cases jaunes : enfants / adolescents
- Les chiffres exprimés en pourcentage (%)
- Le design est réalisé par BARJJI Imad 

L'incidence et la prévalence exactes du vitiligo au Maroc sont mal définies. En effet, les données épidémiologiques marocaines demeurent encore pauvres et restreintes dans ce sens.

L'estimation exacte de ces deux paramètres (incidence / prévalence) dans notre série reste une tâche difficile à accomplir, et chaque chiffre qu'on pourrait exprimer, sera sans doute erroné et biaisé pour les raisons suivantes :

- le nombre de patients colligés dans notre série est en dessous de la réalité ;
- un nombre important de malades ne se présentent pas à la consultation dermatologique ;
- un bon nombre de malades adoptent encore des thérapies traditionnelles non médicales, et par conséquent leur chiffre reste méconnu ;
- la quasi-totalité des cas étudiés dans notre série sont des militaires, alors que la population civile reste sous-estimée.

b. Age et sexe

Dans notre échantillon, la variance d'âge a pris un grand intervalle ; compris entre 3 et 91 ans. La prédominance adulte est flagrante et occupe 75% soit les $\frac{3}{4}$ de l'échantillon, dans laquelle la tranche d'âge jeune comprise entre 17 et 29 ans remporte la bataille avec un chiffre de 21%. Le pourcentage infantile occupe 25% de l'échantillon soit le $\frac{1}{4}$ du groupe étudié, et fait preuve d'un taux de participation non négligeable.

L'âge moyen chez le sexe féminin était 27,77 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 38,18 ans ; et par conséquent, l'âge moyen global chez les deux sexes était 34,54 ans.

Le sexe masculin se plaçait en 1^{ère} position avec un taux de 65%. Le sexe féminin venait en 2^{ème} lieu avec un pourcentage de 35%. Ainsi, le sex-ratio H/F était à l'ordre de 1,85.

La confrontation de nos données avec celles de la littérature sera bien ficelée et assez systématisée, et se basera sur l'emplacement géographique ainsi que les études faites dans chacun de ces emplacements.

➤ Afrique

- Maroc

Une étude rétrospective colligeant 492 cas de vitiligo consultant au service de Dermatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca durant une période allant de Janvier 1994 à Décembre 2004. Sur les 492 patients, 137 sont hommes (38,3%) et 216 sont femmes (61,2%). La moyenne d'âge était de $32,9 \pm 14,76$ ans [57].

- Tunisie

Une étude rétrospective de 503 patients selon une période de 5 ans a montré que le pourcentage du vitiligo chez les 2 sexes était de 57,3% chez les femmes et de 42,7% chez les hommes. L'âge moyen d'apparition était de 28,2 ans [55].

- Nigeria

Un groupe d'étude de 351 patients atteints du vitiligo, était composé de 153 hommes (43,6%) et 198 femmes (56,4), soit un sex-ratio H/F de 1 / 1,3 [56].

➤ Europe

- Danemark

Les deux sexes ont été affectés d'une façon égale, sans différences significatives entre 5 municipalités différentes ou entre les zones urbaines et rurales. Il a été suggéré que ces caractéristiques du vitiligo au Danemark s'appliqueraient également sur l'Europe du nord-ouest [47].

- Royaume-Uni

Selon une étude, colligeant 41 adultes présentant un vitiligo, menée au CHU de Sheffield du Royaume-Uni. Sur les 41 patients étudiés, il y avait 29 femmes (70,7 %) et 12 hommes (29,3 %). L'âge moyen était de 28 ans. Le plus âgé était de 74 ans [48].

➤ **Amérique du Nord**

– **Etats-Unis**

160 familles ont été étudiées avec au moins un membre souffrant de vitiligo, l'âge moyen a été estimé à l'âge de 19 ans chez les hommes et à 24 ans chez les femmes [50].

➤ **Sous-continent indien**

– **Inde**

Dans une vaste étude de patients atteints du vitiligo ($n = 998$), 43% étaient de sexe masculin ($n = 429$) et 57% étaient des femmes ($n = 569$). L'âge moyen pour les hommes est de 23,3 ans, et de 17,4 ans pour les femmes. Le premier âge d'apparition a été jugé à la naissance et le plus tardif à 73 ans [51].

– **Mumbai**

A Mumbai, les dossiers de 33 252 nouveaux patients fréquentant le service de dermatologie entre Juin 2002 et Juin 2008 ont fait l'objectif d'une méta-analyse montrant que le nombre total de patients atteints du vitiligo était de 204 avec une pseudo-égalité chez les deux sexes [52].

➤ **Moyen-Orient**

– **Arabie Saoudite : La région de Qassim**

Dans un échantillon aléatoire de patients atteints de vitiligo dans la région de Qassim de l'Arabie saoudite, un tiers de ces cas avaient la notion de consanguinité parentale. L'histoire familiale a objectivé que 57,1% d'entre eux ayant deux parents ou plus affectés. L'âge moyen était 31 ans chez les cas familiaux (groupe 1) et 33 ans chez les autres sans antécédents familiaux (groupe 2) [53].

Dans la quasi-totalité des études, nationales ou internationales précitées, le sexe féminin prédomine largement. Alors que, dans notre série, le sexe féminin constitue une minorité, et le sexe masculin ravage l'ensemble de l'échantillon étudié. Ceci peut être expliqué par un biais de recrutement. Bien entendu, la plateforme dans laquelle l'enquête a été faite est une structure militaire dont la majorité des consultants sont des militaires de sexe masculin ; et par conséquent, la prédominance masculine est acceptablement justifiée.

En revanche, pour l'âge moyen, il n'y a pas de différence significative par rapport aux publications internationales objectivant une prédominance frappante du vitiligo chez l'adulte jeune.

B. Antécédents pathologiques

La pathogénie vitiligineuse reste mal comprise, mais une composante immunitaire est fortement envisagée en raison des troubles auto-inflammatoires / auto-immuns associés [642, 643, 644]. Pour cette raison, la plupart des études colligeant des malades vitiligineux se concentrent sur l'investigation des antécédents personnels et familiaux de maladies auto-inflammatoires / auto-immunes. Notre enquête n'en fait pas l'exception et elle fait preuve d'une

investigation approfondie des antécédents pathologiques et surtout des ceux auto-inflammatoires et auto-immuns.

En fait, cette enquête a révélé la présence d'une variété de maladies auto-immunes et troubles cutanés associés (thyroïdite auto-immune, diabète auto-immun, psoriasis...) (*voir chap. Résultats*). En effet, dans notre série, les maladies auto-immunes occupent 29% comme étant des ATCD personnels et 11% en tant qu'ATCD familiaux.

Les maladies cutanées associées étaient présentes à l'ordre de 8% dans les ATCD personnels versus 7% dans les ATCD familiaux.

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des études internationales rapportant l'association du vitiligo avec certains troubles auto-immuns.

Troubles	Références	Degré de l'association avec le vitiligo
Pelade	[555, 548, 556, 552, 557, 558, 559, 560, 561]	Démonstré / possible
Diabète sucré type 1	[548, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 552, 557, 577]	Démonstré / possible
Psoriasis	[548, 612, 25, 552, 557, 613, 614, 615, 616, 117]	Démonstré / possible

Maladies thyroïdiennes	[548, 630, 550, 551, 552, 531, 557, 632]	Démonstré / possible
------------------------	--	----------------------

Tableau 33 : troubles auto-immuns et inflammatoires associés au vitiligo

Une incidence accrue de thyrotoxicose a été trouvée chez les patients vitiligineux de race blanche [548, 552, 631, 632], et chez leurs parents de premier degré [548, 552]. Ce constat, c'est à dire le vitiligo associé à la thyrotoxicose, a été trouvé plus fréquemment chez les patients du Royaume-Uni [572]. Pour certains auteurs, le vitiligo précède habituellement l'apparition des symptômes de la maladie de Basedow [632].

Certaines associations entre la pelade et d'autres maladies auto-immunes telles que le vitiligo [558, 559], l'hypothyroïdie, le diabète sucré de type I, le lupus érythémateux disséminé, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, ou l'hypoparathyroïdie ont été rapportés par plusieurs auteurs [555, 560]. En comparaison avec la population générale, des fréquences élevées de pelade ont été observées chez les patients atteints du vitiligo en Chine [628], alors qu'aucune augmentation significative, de ces fréquences, n'a été constatée chez les patients de race blanche ayant un vitiligo, ni chez leurs parents de premier degré [548, 552].

D'une manière significative, des fréquences élevées de psoriasis ont été retrouvés chez les vitiligineux et leurs parents de premier degré [552]. Certains auteurs ont observé l'absence d'aucune association significative des fréquences de psoriasis chez les malades porteurs du vitiligo [548, 557], et chez leurs parents de premier degré [548]. En outre, L'apparition du psoriasis au niveau des zones touchées par le vitiligo [615, 646], et de même le vitiligo sur des zones affectées par le psoriasis, a été rapporté dans certains écrits de la littérature [616].

Une incidence accrue du diabète type 1, chez les patients atteints du vitiligo, a été largement rapportée [572, 575]. Une association entre le vitiligo et ce diabète à l'âge adulte a été également décrite [573]. En comparaison avec la population générale, des fréquences significativement élevées du diabète auto-immun à l'âge adulte ont été trouvées chez les patients atteints du vitiligo généralisé au Caucase, mais pas chez leurs fratries [552]. Le même constat a été détecté chez une communauté vitiligineuse roumaine, mais pas chez leurs parents de premier degré [571]. Aucune augmentation significative de la fréquence du diabète sucré type I a été trouvée chez les patients vitiligineux chinois [557].

El Mofty [458] et Koga [463] ont suggéré que le vitiligo segmentaire n'est pas significativement associé à d'autres maladies auto-immunes. Ce constat est encore débattu. Park [466] a montré que 9,5% des cas du vitiligo segmentaire sont associés à d'autres maladies. De même, Hann et Lee ont rapporté que 6,7% des patients, atteints du vitiligo segmentaire, présentent une autre maladie associée, soit allergique ou auto-immune. Les maladies courantes associées au vitiligo segmentaire sont la dermatite atopique et le halo nævus (associées aussi au vitiligo non segmentaire) [460].

Dans notre série, la composante familiale représentait 21% de l'échantillon ; comprenant les parents du 1^{er} et du 2^{ème} degré.

Selon une étude de 41 adultes atteints du vitiligo, menée au CHU de Sheffield du Royaume-Uni. 17% (n = 7) des patients ont rapporté la notion d'antécédent familial du vitiligo [48].

En Inde, Dans une vaste étude de patients atteints du vitiligo. Sur les 998 cas étudiés, 272 (27,3%) avaient un ou plusieurs parents atteints du vitiligo. Parmi ceux-

ci, 207 (76,1%) avaient un seul parent touché alors que 65 (28%) avaient plus d'un parent atteint [51].

A Mumbai, des antécédents familiaux de vitiligo ont été observés chez 3,43% des cas [52].

En Arabie Saoudite, dans un échantillon aléatoire de patients atteints de vitiligo dans la région de Qassim, un tiers de ces cas avaient la notion de consanguinité parentale. L'histoire familiale a objectivé que 57,1% d'entre eux aient deux parents affectés voire plus [53].

Au Koweït, dans un échantillon de 88 patients atteints du vitiligo pédiatrique l'âge d'apparition était entre 8 et 12 ans chez 51% de ces patients. Des antécédents familiaux positifs ont été observés chez 27,3% des cas [54].

En Tunisie, une étude rétrospective de 503 patients selon une période de 5 ans a montré que la notion des antécédents familiaux a été retrouvée chez 27% des cas étudiés [55].

Au Nigeria, un groupe d'étude de 351 patients atteints du vitiligo, était composé de 153 hommes (43,6%) et 198 femmes (56,4), soit un sex-ratio de 1: 1,3. La composante familiale était présente chez 18% des sujets analysés [56].

Au Maroc, une étude prospective a été réalisée au sein du service de Dermatologie du CHU de Rabat sur une période de 5 ans (2007—2012) portant sur 46 enfants dont l'âge ne dépassait pas 15 ans. Le caractère familial était plus prononcé et l'auto-immunité était plus ou moins marquée [58].

Toujours au Maroc, une étude rétrospective au sein du service de dermatologie du CHU de Marrakech, sur une période de cinq ans (juin 2008– mai 2013), portant sur 61 enfants dont l'âge ne dépassait pas 15 ans. 03 enfants sont

issu d'un mariage consanguin, un terrain d'atopie est retrouvé chez 04 malades, 13 patients (21%) avaient des antécédents familiaux de vitiligo [113].

Dans notre série, sur les 100 malades étudiés, un seul malade présentait une uvéite (1%). Le seul où un doute de diagnostic s'installait. Est-ce qu'il s'agissait d'un vitiligo généralisé avec une localisation extra-cutanée (oculaire), ou bien une uvéite avec des lésions cutanées dépigmentaires dans le cadre du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ? L'absence de signes neurologiques, d'atteinte auditive et de poliose oriente le diagnostic vers un vitiligo généralisé associé à une uvéite isolée ou dans le cadre d'une localisation oculaire de la pathologie vitiligineuse.

L'inflammation de l'uvée (uvéite) peut être rencontrée chez les patients atteints du vitiligo [502]. Une uvéite minime a été rapportée chez 5% des patients atteints du vitiligo, et une uvéite idiopathique a été observée également chez 5% des patients atteints de vitiligo ou de poliose [505]. Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est un trouble multi-systémique caractérisé par une uvéite sévère et des anomalies du système nerveux central sans antécédents de traumatisme oculaire [504]. Les dépigmentations vitiligineuses sont rencontrées chez plus de 63% des patients ayant le VKH, et essentiellement pendant la phase de convalescence du syndrome [503, 507].

Il convient de noter que le poulet Smyth, le modèle animal aviaire du vitiligo [506], est susceptible de développer un vitiligo précoce, rapide et complet. Parallèlement et à un stade avancé, une forte incidence de cécité a été observée [506]. La cécité est le résultat d'une suppression immunologique de mélanocytes au niveau du tractus uvéal et d'une destruction de l'EPR (épithélium pigmentaire rétinien). Par conséquent, les cellules photo-réceptrices de la rétine se transforment, se dégradent et la vision s'altère [508].

Une forme distinctive du vitiligo a été classée comme une forme professionnelle ou autrement dite vitiligo de contact [390, 391, 392]. Cette forme du vitiligo est exceptionnelle, du fait que son apparition semble être corrélée à l'exposition à certains produits chimiques en milieu domestique ou professionnel. Par la suite, la dépigmentation cutanée s'étend du site de contact du produit chimique et se développe progressivement, aboutissant dans certains cas à un vitiligo généralisé [393]. Dans notre série, il s'agissait d'exposition aux peintures des carrosseries des voitures.

Une étude prospective récente a été réalisée par Ghosh et Mukhopadhyay, sur 864 cas ayant une leucodermie chimique [114]. Cette étude a démontré que 31% des personnes touchées présentent des lésions maculaires dépigmentaires uniques, et 69% ont des lésions multiples. En outre, les lésions maculaires limitées au site de l'exposition ont été retrouvées chez 74% des cas, alors que des lésions développées à distance, ont été décelées chez 26% des cas.

Malheureusement, aucune étude marocaine n'a été faite dans ce sens.

C. Données cliniques

a. Phénomène de Koebner

Dans notre série, le phénomène de Koebner a été retrouvé à l'ordre de 32%. Ce chiffre est réparti en deux groupes de cas, le 1^{er} cumule 15 cas (15%) ayant un phénomène de Koebner type 1 (retrouvé à l'interrogatoire) et le 2^{ème} incarne 17 cas (17%) présentant un Koebner type 2 (retrouvé à l'examen).

Le phénomène de Koebner se produirait chez 15 à 70% des patients porteurs de vitiligo, en fonction des équipes (Barona, 1995 ; Hann, 1997 ; Mazereeuw-Hautier, 2010) [116, 123, 128, 831, 832]. Ce phénomène se produirait plus volontiers au cours du vitiligo généralisé (Mazereeuw-Hautier, 2010) [834], mais il a été décrit récemment au cours du vitiligo mixte (Ezzedine, 2010) [833].

La confrontation de nos résultats, avec ceux de la littérature, semble avoir une bonne concordance sur le plan : ATCD personnels / familiaux, exposition aux produits chimiques et phénomène de Koebner, et ajoute de nouvelles perspectives à l'épidémiologie marocaine.

b. Localisation actuelle

Notre série a fait preuve d'une sélectivité faciale des lésions vitiligineuse. Ainsi, l'atteinte du visage se plaçait en 1^{ère} position et remportait un chiffre de 23%, suivie par l'atteinte des membres supérieurs (20%), du tronc (18%), des organes génitaux externes (17%), des membres inférieurs (14%), du cou (5%) et du cuir chevelu (3%).

Les données de la littérature disent : le vitiligo généralisé peut commencer à n'importe quel site de l'organisme, mais le visage, les doigts et les mains semblent être les premiers sites affectés par cette forme clinique. Il a été rapporté que, lorsque les mains sont les premiers touchés, le vitiligo s'étend, le plus souvent, vers le visage ; ce qui explique la fréquence du vitiligo acrofacial. Autres surfaces sont intéressées également, notamment en regard des poignets, des malléoles et du tibia antérieur, l'ombilic, la région lombo-sacrée et les aisselles. Le rôle du phénomène de Koebner est important dans ce schéma de répartition. Le vitiligo peut affecter, dans certains cas, presque exclusivement les organes génitaux [443]. Notre série, ce phénomène intéressait uniquement 2 cas (2%).

La tête est une cible potentielle du vitiligo segmentaire (territoires du nerf trijumeau) à l'ordre de plus de 50% des cas. Par ordre décroissant de fréquence, le tronc, les membres, les extrémités et le cou sont les cibles de deuxième intention. Chez le sexe féminin, le cou est plus fréquemment touché que les extrémités [455, 456, 458, 460, 461, 464].

c. Formes cliniques

Bien qu'il n'y a pas une classification uniforme du vitiligo, la plupart des auteurs se sont mis d'accord pour séparer la forme segmentaire du vitiligo de la forme non segmentaire (généralisée) ainsi que les formes mixtes qui sont récemment introduites. En outre, certaines données suggèrent que ces différences phénotypiques résulteraient d'un fond génétique distinct [440]. Selon les données de la littérature, chez l'adulte, la forme non segmentaire constitue la variante la plus fréquente, suivie par la forme segmentaire qui se place en 2^{ème} position. Ce constat est inversé chez l'enfant [109].

Dans notre série la forme généralisée prédomine nettement avec un taux de 77%, suivie par la forme segmentaire qui se place en 2^{ème} rang avec un chiffre de 16%.

Une étude rétrospective colligeant 492 cas de vitiligo consultant au service de Dermatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca durant une période allant de Janvier 1994 à Décembre 2004. Sur les 492 patients, 137 sont hommes (38,3%) et 216 sont femmes (61,2%). La moyenne d'âge était de $32,9 \pm 14,76$ ans. Un facteur favorisant a été noté chez 55 cas (stress, choc affectif, phénomène de Koebner...). Les formes cliniques se répartissent comme suit : vitiligo généralisé 123 cas (34,8%), vitiligo limité 113 cas (32%), vitiligo acrofacial 79 cas (22,4%), vitiligo segmentaire 28 cas (8%) et vitiligo universel 10 cas (2,8%) [57].

Une autre étude prospective a été réalisée au sein du service de Dermatologie du CHU de Rabat sur une période de cinq ans (2007—2012) portant sur 46 enfants dont l'âge ne dépassait pas 15 ans. Les résultats ont montré que le vitiligo segmentaire semble être le plus fréquent [58].

Une étude rétrospective au sein du service de dermatologie du CHU de Marrakech, sur une période de 5 ans (juin 2008– mai 2013), portant sur 61 enfants dont l'âge ne dépassait pas 15 ans. Une prédominance segmentaire faisait la une dans cette enquête [113].

Le vitiligo universalis est la forme la plus étendue du vitiligo. Il peut commencer sous forme de vitiligo non segmentaire et progresser pour aboutir à une dépigmentation étendue et large de la peau et des cheveux. La forme typique du vitiligo segmentaire n'évolue pas vers le vitiligo universalis. Dans le cas du vitiligo non segmentaire, les facteurs déclenchants, qui catalysent la cascade de dépigmentation pour donner naissance au vitiligo universalis, sont mal connues [109].

L'analyse de notre échantillon a révélé la présence de 5 cas de vitiligo universalis, soit 5% de l'ensemble des cas analysés, dans lesquels 4 (4%) cas était des hommes alors le seul cas (1%) restant était de sexe féminin.

Dans une étude menée par Song [469], il a été rapporté qu'il y avait juste un seul cas ayant un vitiligo universalis entre 1315 patients atteints du vitiligo. Dans une étude rétrospective réalisée au centre national de la peau (*the National Skin Center*), à Singapour [470], 1,4% des cas avaient un vitiligo universalis. Le ratio homme–femme semble être identique. Il reste à dire qu'il faut plus de données pour confirmer ces observations.

Le vitiligo impliquant la muqueuse buccale et / ou génitale est désigné comme un vitiligo muqueux. Il peut se produire dans le cas du vitiligo généralisé comme il peut se produire isolément. Le statut du vitiligo muqueux pur n'est pas très clair dans la littérature. Certains auteurs tiennent à distinguer cette forme des autres variantes, et de nombreux auteurs ne considèrent pas cette forme comme étant une entité à part du vitiligo. Même, selon la dernière classification établie par *the Vitiligo*

European Task Force (VETF), il n'y a pas un type nommé vitiligo muqueux, car il n'y a aucune preuve tangible qu'il s'agit d'un trouble distinct [474].

Dans notre série, sur les 25 cas présentant un vitiligo muqueux, 23 cas (23%) avaient une atteinte muqueuse associée à la forme généralisée. Tandis que, 2 cas (2%) présentaient une atteinte muqueuse pure ; une, au niveau buccal et l'autre, au niveau génital.

Selon Coulan et Esquier [476], le vitiligo muqueux est une situation très rare. Casals [481] a mentionné que le vitiligo muqueux est plus fréquent chez la population africaine noire. Costa [475] a rapporté la présence de nombreux cas du vitiligo muqueux dans la communauté brésilienne.

Selon une étude récente, la muqueuse est le site initial d'apparition du vitiligo chez 7,84% des cas [479]. Dans une autre étude, chez des patients ayant un vitiligo tardif, 2,2% des cas avaient une atteinte muqueuse pure [482] et l'atteinte muqueuse associée aux autres variantes cliniques (vulgaire ou acrofaciale) a été observée chez 17% des cas. L'incidence exacte du vitiligo de la muqueuse buccale ou gingivale n'est pas connue et les études dans ce sens sont pauvres [483].

Dans une étude de 5000 nouveaux cas atteints du vitiligo de sexe masculin, 22 patients avaient un vitiligo au niveau de la muqueuse génitale [486, 487].

Une analyse rétrospective, menée par Picardo et Taieb, des données de 3300 patients vitiligineux au cours de 10 ans, a abouti aux résultats suivants : les antécédents familiaux de vitiligo étaient positifs chez 6,4% des patients. Les sites muqueux touchés par ordre de fréquence décroissant sont ; les deux lèvres à l'ordre de 30,5%, la lèvre inférieure à 25,4%, le gland à 13,5%, le prépuce et les commissures labiales à 11,8% chacun et les petites lèvres à 1,6%. Trois patients ont une atteinte simultanée au niveau de plusieurs sites [109].

Nos résultats dans cette section (formes cliniques), vont dans le même sens des données de la littérature ; et confirme que la forme non segmentaire reste la forme dominante, suivie par la variante segmentaire en 2^{ème} position. Alors que, l'atteinte muqueuse pure reste une situation clinique exceptionnelle.

D. Données biologiques

Des investigations approfondies, dans le cadre du vitiligo segmentaire ou du généralisé, ne sont pas nécessaires. Or, dans le cas du vitiligo univesalis, certains examens sont indispensables (*tableau 34*). Beaucoup de patients ayant un vitiligo universalis ont des anticorps sériques anti-mélanocytaires [473], antithyroïdiens, anti-cellules pariétales et antinucléaires positifs. A noter que les anticorps anti mélanocytes sont introuvables dans tous les cas du vitiligo, et ils peuvent être trouvés dans d'autres situations (exemple de la candidose cutanéomuqueuse). Par conséquent, ce test ne fait pas partie des examens de routine [109].

Domaines d'investigations	Bilans demandés
<u>Hématologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NFS
<u>Endocrinologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glycémie à jeun ▪ Thyroxine libre ▪ THS ▪ PTH
<u>Immunologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac antithyroïdiens ▪ Ac antinucléaires
<u>Autres</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen ophtalmologique ▪ Tests audiométriques

Tableau 34 : investigations recommandées en cas du VU [109].

Sur les 90 cas (90%) bilantés dans notre série, 7% avaient un bilan thyroïdien positif (anticorps antithyroglobulines et antithyropéroxydases) , 6% des cas avaient un bilan glycémique perturbé (ces derniers sont déjà connus diabétiques) et 5% possédaient des anticorps antinucléaires positifs. Les 10% restants n'ont bénéficié d'aucun bilan biologique.

Selon une étude de 41 adultes vitiligineux, au CHU de Sheffield du Royaume-Uni. Sur les 41 patients étudiés, il y avait 29 femmes (70,7 %) et 12 hommes (29,3 %). La thyroïde auto-immune était présente chez 34,1% des cas (n = 14) [48].

Dans un échantillon de 88 patients atteints du vitiligo pédiatrique au Koweït. 3 patients, cliniquement asymptomatiques, avaient des anticorps antithyroïdiens positifs [54].

Une étude rétrospective colligeant 492 cas de vitiligo consultant au service de Dermatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca durant une période allant de Janvier 1994 à Décembre 2004. Un bilan biologique a été réalisé chez 120 cas, comportant un bilan thyroïdien qui a été positif chez 14 cas, une recherche d'anticorps anti-nucléaires chez 11 cas et d'anticorps anti-DNA chez 1 cas revient négative [57].

Nos résultats biologiques vont, à un certain degré, dans le même sens des données de la littérature précitées. Même si, plusieurs autres expériences devraient être menées pour confirmer ou nier ce constat.

E. Données histopathologies

Aucun recours à la biopsie n'a été enregistré, chez l'ensemble des cas de notre série, pour poser le diagnostic du vitiligo. Les données cliniques ont été

suffisantes pour dire ou contredire s'il s'agissait vraiment ou non de lésions vitiligineuses.

Du point de vue anatomo-pathologique, la peau vitiligineuse montre une perte totale de pigments de mélanine au niveau de l'épiderme, et une absence de mélanocytes dans sa couche basale [91]. Du point de vue pratique, le diagnostic de vitiligo peut être réalisé facilement sur des critères cliniques et la lumière de Wood. Exceptionnellement, dans certains cas difficiles, une biopsie cutanée peut être nécessaire afin d'écartier les diagnostics différentiels [92]. En outre, la biopsie pourrait également être réalisée dans le cadre d'une recherche scientifique [109].

F. Données thérapeutiques

Notre échantillon était subdivisé en 7 catégories, traitées par 7 modalités thérapeutiques différentes (*voir Résultats pour plus de détaille*). Le bilan général dégagé, était comme suivant : le taux de rémission complète représentait 73%. Le pourcentage de rémission partielle était à l'ordre de 23%. Aucune réponse thérapeutique a été, lamentablement, observée chez 4% de cas (1% avait un vitiligo segmentaire et 3% avaient un vitiligo généralisé). Le taux de rechute était minime, et concernait uniquement 2% (traités par corticothérapie orale). En outre, 4% (traités par dermocorticoïdes) présentaient des effets secondaires, type télangiectasies et atrophie cutanée, le reste de l'échantillon était indemne de ces effets indésirables.

Le screening des données de la littérature a révélé :

a. Concernant les dermocorticoïdes

Plusieurs études ont été menées dans le sens d'évaluer l'efficacité des dermo-corticoïdes ; et les résultats étaient satisfaisants, même si aucun dermocorticoïde ne

possède l'AMM [714, 715]. Le corticoïde étant le plus étudié est le propionate de clobéatasol à 0,05 %. Il s'agit d'un corticoïde d'action très forte (classe 4) utilisé chez les adultes et pour les lésions de petites tailles. Lorsqu'il s'agit des lésions étendues ou chez les enfants, les dermocorticoïdes d'action plus faible que le clobéatasol seront plus préférés. Si aucune repigmentation n'apparaît au bout de trois ou quatre mois de traitement, il n'est pas nécessaire de le poursuivre [713].

Njoo a réalisé une méta-analyse de tous les traitements médicaux utilisés en matière du vitiligo jusqu'à 1998. Son étude montre que les dermocorticoïdes de classe 3 et 4 constituent le traitement le plus efficace avec une repigmentation supérieure à 75 %. Malgré l'efficacité prouvée de cette classe thérapeutique, elle reste le traitement qui entraîne plus d'effets secondaires [716].

b. Corticoïdes systémiques

La première étude publiée, concernant l'efficacité des corticoïdes oraux sur le vitiligo, a été réalisée par Pasricha [736]. En effet, la bétaméthasone / dexaméthasone a été administré sous forme de dose orale unique de 5 mg/jr dans deux jours consécutifs par semaine. Cette dose de stéroïdes n'a pas eu un raisonnement scientifique et elle a été administrée arbitrairement. La progression de la maladie a été arrêtée chez 91% des patients. Un degré de repigmentation a été observée chez une proportion de patients, et les effets secondaires étaient soit non significatifs ou tout à fait absents.

Dans une autre enquête de 40 patients, 36 ayant un vitiligo progressif et 4 des cas étaient stationnaires, et le même schéma thérapeutique a été utilisé [737]. Chez les enfants, la dose administrée a été réduite proportionnellement. Chez les adultes qui n'ont pas répondu à la dose standard de corticostéroïdes, la dose administrée a été augmentée à 7,5 mg / jour puis réduite à 5 mg / jour lorsque la progression de la maladie a été arrêtée. Dans 1 à 3 mois après le début du traitement, 89% des

patients ayant une maladie progressive se sont stabilisée, tandis que dans les 2–4 mois, une repigmentation a été observée chez 80% des patients.

Par la suite, Kanwar [735] a utilisé la dexaméthasone à la dose de 5 mg / jour pendant 2 jours consécutifs par semaine et cette dose a été réduite à moitié chez les enfants de moins de 16 ans. Parmi les 37 patients inclus dans cette étude, 32 cas étaient évaluable à la fin de l'étude. 43,8% cas avait présenté une légère repigmentation voire modérée sans apparition de nouvelles lésions. La repigmentation est apparue chez la majorité des patients dans les 15 semaines du traitement. Aucun effet secondaire n'a été rapporté [735].

Banerjee a obtenu des résultats satisfaisants grâce à l'utilisation de prednisolone à la dose de 0,3 mg/kg/jour en *per os*, l'arrêt de la progression du vitiligo a été obtenu dans 90 % des cas et une repigmentation a été observée chez 76 % des patients [738].

Lee a réalisé une étude en se basant sur des fortes doses de prednisolone (25 mg/kg/jour) injectées par voie intraveineuse pendant 3 jours consécutifs. Un arrêt du processus de dépigmentation a été observé chez 85 % des patients, tandis qu'une minorité de cas ont repigmenté leur lésions. Cette courte thérapie permet d'éviter les effets secondaires [734].

Dans la dernière étude menée par Radakovic–Fijan [739], incluant 29 patients, 25 étaient en progression et 4 étaient stationnaires. La dose journalière de dexaméthasone été significativement augmentée à 10 mg / jour et le traitement a été poursuivi pendant une période maximale de 24 semaines. L'activité de la maladie a été arrêtée chez 88% des patients étant en progression, après une période moyenne de 18,2 semaines. Une repigmentation marquée a été observée chez 6,9% de cas et une repigmentation modérée ou légère chez 10,3%, tandis que 72,4% des patients n'avaient présenté aucune réponse repigmentaire. Les effets secondaires

ont été observés chez 69% des patients, qui comprenaient le gain de poids, l'insomnie, l'agitation, l'acné, les troubles menstruels et l'hypertrichose.

c. Inhibiteurs de la calcineurine

Le premier essai clinique sur l'efficacité des inhibiteurs de la calcineurine a été réalisé chez 6 patients atteints du vitiligo généralisé. 5/6 des cas ont répondu favorablement (plus de 50% de repigmentation) en utilisant le tacrolimus topique au cours de 1 à 5 mois [722].

De nombreux rapports ont suivi ce premier essai, évaluant l'efficacité du tacrolimus, et également du pimécrolimus depuis 2003 (*annexes 1 et 2*). Certaines de ces études ont été réalisées en combinaison avec UVB (*annexe 3*) et une seule étude a été réalisée évaluant l'efficacité du pimécrolimus par rapport au tacrolimus (*tableau 27*).

Références	<i>n</i>	Durée d'étude	Schéma thérapeutique	Résultats
[721]	1	18 mois	Pimecrolimus 1% vs. tacrolimus 0.1% avec occlusion la nuit	88% de repigmentation pour le tacrolimus et 73% pour le pimécrolimus

Tableau 35 : étude comparative le tacrolimus et le pimécrolimus.

d. Antioxydants et vitamines : topiques et systémiques

La combinaison, de l'acide folique et la vitamine B₁₂, a été testée d'abord en 1992 aux États-Unis avec des résultats encourageants en association avec de la vitamine C [747]. Un autre essai thérapeutique a été mené en Suède, impliquant 100

patients traités avec l'acide folique (5 mg) et la vitamine B₁₂ (1 mg) pendant trois mois, associés à l'exposition solaire. La repigmentation a été observée chez 52 des patients traités [748].

Il est connu que l'acide para-aminobenzoïque (PABA) induit un obscurcissement des cheveux et de la peau, pas spécifiquement dans le vitiligo, mais aussi dans d'autres maladies. Un essai thérapeutique, chez des patients atteints du vitiligo, a été réalisé par 1000 mg / jour de PABA, avec la vitamine C, la B₁₂ et l'acide folique. La pigmentation a été améliorée chez 12 des 20 patients inscrits. Cependant, cette étude a été limitée par le faible nombre de sujets inscrits ainsi que, par les mesures des résultats qui sont incohérents [109].

Quatre essais ont évalué l'efficacité de la L-phénylalanine (50–100 mg / kg jusqu'à 18 mois) avec le soutien de la photothérapie UVA ou UVB. Toutes les études ont rapporté des effets bénéfiques à l'ordre de 30–90% de repigmentation chez 25 à 60% des patients [749, 750, 751].

A partir des expériences incontrôlées ; une amélioration des lésions vitiligneuses, après l'application de composés antioxydants topiques ou systémiques, a été rapportée dans ces essais expérimentaux [109]. Or, autres études rapportent des résultats variables. En 2002, une étude évaluant l'efficacité de la photochimiothérapie seule et en association avec une formule antioxydante (vitamines E, C, bêta-carotène, sélénium, zinc, manganèse). Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux protocoles thérapeutiques [753]. En 2007, Dell'Anna évalua la même expérience dans une étude portant sur 35 patients traités par NB-UVB avec ou sans supplémentation antioxydante. Les résultats montrèrent une meilleure efficacité de l'association par rapport aux UVB seuls [717]. En 2009, une autre étude confirma ces résultats en comparant l'efficacité de la

photothérapie UVB à spectre étroit versus photothérapie plus vitamine E *per os*. La repigmentation fut meilleure dans le cas de l'association [754].

e. PUVAthérapie

Une étude rétrospective a intéressé 97 patients en 2002 ; évaluant le degré d'efficacité de la PUVAthérapie. Cette étude a prouvé, malheureusement, une faible efficacité de cette méthode thérapeutique. Sur les 97 patients qui ont été traités par PUVAthérapie orale ou topique, moins de 10 % ont bénéficié d'une repigmentation complète, 60 % des patients ont présenté une repigmentation modérée à importante, 30 % une repigmentation faible ou nulle et 2 % des patients ont vu leur pathologie s'aggraver au cours du traitement. Parmi les patients qui ont répondu de façon modérée ou importante à la PUVAthérapie, près de la moitié n'était pas satisfaite de l'aspect esthétique de la peau. En effet, la coloration cutanée obtenue diffère de celle de la peau saine. Des rechutes ont aussi été observées ainsi que des troubles de contraste tels qu'une hyperpigmentation péri-lésionnelle [772].

Certains auteurs considèrent que l'association du calcipotriol et de la PUVAthérapie donne une repigmentation plus importante et impose des doses moins significatives d'UVA par rapport à la PUVAthérapie seule [773]. L'étude de Baysal met en doute ces résultats en démontrant que l'association calcipotriol et PUVAthérapie n'est pas plus efficace par rapport à la PUVAthérapie seule [774].

f. Photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)

Le premier essai concernant l'utilisation de NB-UVB, chez les patients adultes atteints du vitiligo, a été publié en 1997 [829]. Cette étude comportait deux parties. Dans la première partie, les patients ont été traités pendant 4 mois par PUVA topique en utilisant un gel de psoralène 0,005%. Dans la deuxième partie, les patients ont été traités avec NB-UVB jusqu'à 12 mois. Après 4 mois de traitement,

une repigmentation très significative a été rapportée chez le groupe de NB-UVB (67%) par rapport au groupe de PUVA topique (46%). Après 1 an de traitement, deux fois par semaine NB-UVB, 32/51 (63%) des patients ont obtenu une repigmentation supérieure à 75%.

Une autre étude a intéressé des enfants atteints du VG [830]. 51 enfants, ayant un âge moyen de 9.9 ans, ont été traités par NB-UVB deux fois par semaine pendant 1 an. Plus de 75% de repigmentation a été observée chez 27 cas (53%). 49/51 (96%) des enfants avaient un vitiligo actif au début du traitement, la maladie s'est stabilisée chez 80% des cas après le traitement.

En outre, une étude rétrospective en Thaïlande a évalué l'efficacité du NB-UVB chez 60 patients asiatiques atteints d'un vitiligo réfractaire (53 généralisé, 7 segmentaire). Après 36 à 175 séances de traitements, 25/60 (42%) et 20/60 (33%) des cas avaient respectivement plus de 50% et plus de 75% de repigmentation au niveau du visage, du tronc, des bras et des jambes. Aucun patient n'avait plus de 25% repigmentation au niveau des mains et des pieds. 9 patients, avec une réponse supérieure à 50%, ont été suivis pendant une période moyenne de 14,5 mois. 4 patients ont rechuté après 3-24 mois [776].

g. Combinaison

➤ Combinaison de photothérapie et stéroïdes topiques

L'utilisation combinée, des rayons UVA avec les stéroïdes topiques, a été étudiée par le groupe Westerhof [818]. Dans une étude prospective, il a été montré que la combinaison, de l'UVA et du propionate de fluticasone, est beaucoup plus efficace que l'utilisation de l'UVA ou d'un stéroïde topique séparément.

➤ Combinaison de photothérapie et d'inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC)

Les ITC, comme le tacrolimus et le pimécrolimus ont montré des résultats intéressants dans le traitement du vitiligo, et les meilleurs résultats ont été obtenus au niveau des zones photo-exposée, notamment sur le visage [819, 820, 821, 822, 823]. Plus récemment, une grande étude rétrospective a rapporté l'effet synergique de la combinaison de tacrolimus topique avec la NB-UVB [824]. Cependant, le risque accru de cancers cutanés, dû à l'association de ces deux traitements immunosuppresseurs, reste à prendre en considération. La prudence est donc nécessaire avant de lancer des protocoles à long terme.

➤ **Combinaison de photothérapie et antioxydants**

Le pseudocatalase a la capacité d'éliminer le peroxyde d'hydrogène et ainsi pourrait être intéressant dans le traitement du vitiligo. La combinaison du pseudocatalase avec l'UVB a montré des résultats très prometteurs dans une étude pilote (repigmentation complète du visage et du dos des mains chez 90% des patients) [826]. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés dans une autre étude [827].

D'après l'analyse de notre série, la photothérapie UVB semble être la modalité thérapeutique qui a donné de bons résultats avec moins d'effets secondaires. La combinaison, antioxydants + vitaminothérapie + corticothérapie topique + inhibiteurs de la calcineurine topique, marquait également d'excellents résultats. Néanmoins, ses effets indésirables ne sont pas négligés ; dont il faut prêter attention. Ainsi, les corticoïdes classe I et II doivent être limités à 2 ou 4 mois, et ils doivent être instaurés en alternance avec les autres classes ayant une activité plus faible par rapport à celles ayant une action potentiellement agressive.

✓ Limites et perspectives

Au cours de la réalisation de notre enquête, qui est en fait une étude rétrospective, énormément d'entraves et d'obstacles ont gêné notre voie.

- L'échantillon étudié ne regroupe pas tous les cas de la région, et notamment la population civile. Cette dernière, dans la plupart du temps, n'est pas adressée à une structure militaire.
- Le recueil de données n'est indemne de difficultés. En effet, les dossiers ne sont pas tout le temps complets, et les informations manquaient parfois de précision.
- Le manque de moyens et l'absence de couverture sociale chez certains malades (surtout les civiles) ont empêché la réalisation de certains bilans biologiques.
- La sous-estimation du vitiligo par certains praticiens, qui ne le considère pas comme étant une dermatose, mais juste un problème esthétique. Par conséquent, une tranche de malade n'arrive pas à une structure spécialisée de dermatologie.
- La non-disponibilité de certains moyens de diagnostic, y compris les techniques génétiques, pour établir le profil génétique du vitiligo au Maroc.

- Le manque de données et de consensus francophones, à l'échelle national et international, a compliqué notre investigation. Par conséquent, nous avons recours aux références anglaises.
- Très peu de publications nationales ont concerné la pathologie vitiligineuse. En effet, la situation épidémiologique marocaine du vitiligo reste mal déterminée.

Beaucoup de choses restent obscures en matière de vitiligo. Les nouvelles perspectives et les enjeux, sur lesquels il faut travailler, résident dans l'amélioration de toutes les chaînes et les entraves précitées. Avec ces réformes, de nouvelles perspectives s'ouvriront face à la situation vitiligineuse au Maroc, ainsi que d'autres dimensions s'ajouteront aux bases de données internationales.

IV. CONCLUSION

Le vitiligo est une leucodermie acquise et progressive avec une évolution imprévisible, qui touche essentiellement la peau et qui affecte probablement le système pigmentaire d'autres organes, et dont le mécanisme demeure mal élucidé.

Au terme de notre étude, le vitiligo semble être un bulldozer non sélectif, ayant comme mission la démolition de mélanocytes de l'enfant et de l'adulte. La forme non segmentaire a battu le record, et marquait une prédominance nette par rapport aux autres formes. Le caractère familial est plus prononcé, l'auto-immunité est plus ou moins marquée, le phénomène de Koebner occupait une place importante dans l'échantillon et le phénomène de Sutton était modestement exprimé. Le visage, le tronc et les membres supérieurs paraissent être la localisation du choix du vitiligo. Sur le plan thérapeutique, la photothérapie UVB semble être la modalité thérapeutique qui a donné de bons résultats avec moins d'effets secondaires. En outre, la combinaison, antioxydants + vitaminothérapie + corticothérapie topique + inhibiteurs de la calcineurine topique, enregistre également d'excellents résultats. Néanmoins, ses effets indésirables ne sont pas négligés ; dont il faut prêter attention. Ainsi, les corticoïdes classe I et II doivent être limités à 2 ou 4 mois, et ils doivent être instaurés en alternance avec les autres

classes ayant une activité plus faible par rapport à celles ayant une action potentiellement agressive.

Certains enjeux et défis tels que, l'établissement du statut épidémiologique national du vitiligo, définition du profil génétique du vitiligo au Maroc, la réalisation des études colligeant un grand nombre de population, ainsi que l'évaluation du profil psychologique marocain des patients vitiligineux, reste un challenge lancé qu'il faut remporter dans l'avenir.

VITIUGO

Expérience

de l'HMMI - Meknès



V. ANNEXES :

Study design	n	Study duration	Treatment regimen	Results
Open pilot study	6	4–6 months	0.1% Tacrolimus	Repigmentation in 5/6 patients. More than 25% repigmentation in 3/6 in UV-protected areas
Open pilot study	12	8 months	0.1% Tacrolimus twice daily	Good to excellent repigmentation in 50% of patients
Open pilot study	25 children	12 weeks	0.03% Tacrolimus twice daily	Complete repigmentation in 57.9% of patients, best results in face and hear bearing sites
Retrospective review	57 children	3 months	0.03 or 0.1% tacrolimus once or twice daily	At least partial repigmentation in 84% of patients, best results in head and neck region
Open prospective study	23	24 weeks	0.1% Tacrolimus twice daily	Varying levels in 89% of patients, best result head and neck region
Randomized, double-blind, comparative trial	20 children	2 months	0.1% Tacrolimus vs. 0.05% clobetasol propionate	Tacrolimus almost as effective as clobetasol propionate on several body locations
Case report	3	2–4 months	0.1% Tacrolimus twice daily	Complete repigmentation in 100% of patients
Open pilot study	15	1.5–9.5 months	0.1% Tacrolimus twice daily (+sunlight exposition in some patients)	At least partial repigmentation in 87% of patients on several body locations
Open pilot study	6	1–5 months	0.03 or 0.1% tacrolimus twice daily	Moderate to excellent repigmentation in 83% of patients
Case report	1	18 months	0.1% Tacrolimus twice daily	90% Repigmentation in face and scalp region

Annexe 1 : les rapports des études cliniques de tacrolimus dans la thérapeutique vitiligineuse [109].

Study design	n	Study duration	Treatment regimen	Results
Case report	1	5 months	1% Pimecrolimus vs. calcipotriol cream	Significant improvement with both, but mainly with pimecrolimus of facial lesions
Case report	2 Children	3–4 months	1% Pimecrolimus twice daily	Almost complete repigmentation of eyelid and genital lesions
Retrospective study	8	11 months	1% Pimecrolimus twice daily	Mean percentage repigmentation in face 72.5%
Open prospective study	26	6 months	1% Pimecrolimus twice daily	Repigmentation in 57.7% of lesions. Mean repigmentation of 62% head and neck region
Open prospective study	30	12 weeks	1% Pimecrolimus twice daily	Repigmentation in 57.7% of lesions. Best results face and trunk (mean repigmentation 31 and 36% respectively)
Open prospective study	19	6 months	1% Pimecrolimus once daily	>25% repigmentation in 68% of patients
Randomized, placebo-controlled, double-blind trial	20	6 months	1% Pimecrolimus twice daily vs. Placebo	No significant difference and effect on extremities/hands
Comparative prospective, non blind trial	10	2 months	1% Pimecrolimus vs. 0.05% clobetasol propionate twice daily	Comparable rate of repigmentation in non facial areas
Case report	1	5 months	1% Pimecrolimus twice daily	Percentage of repigmentation: >90%

Annexe 2 : les rapports des études cliniques du pimécrolimus dans le traitement du vitiligo [109].

Study design	n	Study duration	Treatment regimen	Results
Open prospective study	110	16 weeks	0.03–0.1% Tacrolimus once daily + UVB	Repigmentation of >50% in 42% of lesions, best results in face (83%)
Randomized, placebo-controlled, double-blind trial	8	12 weeks	0.1% Tacrolimus + UVB vs. placebo + UVB	No statistically significant difference in non facial areas
Comparative prospective, non blind, pilot study	9	12 weeks	0.1% Tacrolimus twice daily + UVB vs. 0.1% tacrolimus	No repigmentation with tacrolimus monotherapy on UV protected areas
Comparative, prospective, randomized, intra-individual study	14	12 weeks	0.1% Tacrolimus twice daily + excimer laser vs. excimer laser	Combination therapy is superior to excimer laser monotherapy in UV-resistant areas
Prospective, double-blind, placebo-controlled study	8	10 weeks	0.1% Tacrolimus twice daily + excimer laser vs. placebo + excimer laser	Significantly greater degree of repigmentation with combination therapy on elbows and knees
Case report	1	4 months	0.1% Tacrolimus twice daily + UV-B	Repigmentation 95% on face

Annexe 3 : les inhibiteurs topiques de la calcineurine en combinaison avec l'UVB [109].

Vitamin D analogue	UV	Study	Administration	Duration	Effectiveness
Calcipotriol	No	Children (18)	2/day	4–6 months	Yes
Tacalcitol	Sun	Case report children	1/day	1 month	Yes
Calcipotriol	PUVA	Adults (26)	2/day	3–9 months	Yes
Tacalcitol	NB-UV\B	Randomized assessor-blind adults (32)	2/week UV ± 1/day cream	6 months	Yes
Tacalcitol	308 nm MEL	Single-blind adults (38)	1/week MEL ± 2/day cream	12 sessions	Yes
Tacalcitol	Sun	Double-blind randomized placebo-controlled (80 adults)	1/day	16 weeks	No
Calcipotriol	NB-UVB	Comparative prospective, 40 adults	3/week UV ± 2/day cream	30 sessions	No
Calcipotriol	No	Left–right open (24 adults)	1/day	3–6 months	No

Annexe 4 : résumé des études concernant les analogues de la vitamine D dans la thérapie du vitiligo [109].



Cher(e) ami(e),

La Société Française de Dermatologie travaille conjointement avec divers groupes et sociétés thématiques pour mettre au point des fiches d'information aux patients.

Vous trouverez dans ce premier envoi, que nous avons le plaisir de vous faire parvenir, les fiches élaborées avec la Société Française de Photodermatologie.

Vous pouvez les photocopier à loisir ou les télécharger sur le site de la Société Française de Dermatologie (www.sfdermato.net) au format PDF.

Nous espérons ainsi vous rendre service dans l'accomplissement de cette tâche importante et délicate qu'est l'information de nos malades.

Bien amicalement.

M. LE MAITRE
Président de la SFD

J.M. BONNETBLANC
Vice-Président de la SFD



CONSEILS POUR UNE BONNE PRATIQUE DE LA PUVATHERAPIE

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes atteint d'une dermatose pour laquelle votre médecin vous a prescrit une PUVAthérapie.

La PUVAthérapie consiste en l'irradiation du corps par les rayons Ultra-Violets A (U.V.A.) après la prise d'un médicament photo-sensibilisant (de la famille des psoralènes).

- Un bilan cutané est indispensable avant de débiter le traitement.
- Un examen ophtalmologique et un bilan sanguin pourront être demandés en fonction de votre état de santé.
- La cure complète comprend au maximum 30 séances, au rythme de plusieurs séances par semaine (habituellement 3 séances espacées de 48 heures) délivrant des doses d'UVA progressivement croissantes. Quand les plaques de la dermatose auront disparues, la fréquence pourra éventuellement être réduite à 1 ou 2 séances par semaine avant l'arrêt de la cure.

Document établi en Septembre 2000,
validé par la Société Française de Photodermatologie.

CE QU'IL FAUT FAIRE

Avant la séance :

- Prendre deux heures avant la séance les comprimés prescrits (la dose est fonction de votre poids), si possible avec un yaourt ou un verre de lait.
- Ne sortir, dès la prise du médicament, qu'en portant des lunettes de soleil et des vêtements couvrants.
- Ne pas appliquer de produits (médicaments locaux ou cosmétiques) sur les plaques de la dermatose, ni sur le reste de la peau.
- Ne pas boire d'alcool.
- Etre à l'heure au rendez-vous.
- Signaler au médecin :
 - La prise de tout nouveau médicament ;
 - La survenue d'un érythème (coup de soleil) ou de prurit (démangeaisons) après la séance précédente.

Pendant la séance :

- Porter impérativement des lunettes-coques opaques Ecran Rouge ou Noir.
- Protéger la région génitale par un vêtement approprié (type string).
- Rester au milieu de la cabine.

Après la séance :

- Ne sortir, pendant les 6 heures suivantes, qu'en portant des lunettes de soleil et des vêtements couvrants.
- Ne pas s'exposer aux rayons ultra-violets naturels (bains de soleil) ou artificiels (lampes de bronzage à visée esthétique) car le surdosage en rayons U.V. entraînerait une brûlure cutanée.

Pendant la durée de la cure :

- Signaler au médecin :
 - La prise de tout nouveau médicament ;
 - La survenue de toute manifestation cutanée ou générale.
- En cas de sécheresse cutanée, utiliser :
 - Une émulsion corporelle hydratante le soir,
 - Un pain surgras pour la toilette.

CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE

Le jour de la séance :

- Utiliser des produits parfumés (savons, eaux de Cologne, parfums, déodorants) avant la séance, sous peine de risquer des tâches cutanées pigmentées.
- Oublier la prise des comprimés deux heures avant la séance.
- Omettre de protéger les yeux par les lunettes spéciales pendant la séance.

Pendant la durée de la cure :

- Sauter des séances ou interrompre brutalement le traitement car la PUVAthérapie ne pourra pas être efficace. Si vous êtes obligé d'annuler une séance, veuillez prévenir le secrétariat médical.
- Se décourager car l'efficacité de la PUVAthérapie peut être longue à se manifester, l'amélioration étant nette habituellement entre la 10ème et la 20ème séance.

Le médecin est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.



FICHE D'INFORMATION SUR LA PUVATHERAPIE

Document établi en Septembre 2000, validé par la Société Française de Photodermatologie

- La PUVAthérapie est un traitement consistant en l'irradiation du corps par des rayons Ultra-Violets A (UVA) après la prise d'un médicament photosensibilisant (de la famille des psoralènes).

La PUVAthérapie est utilisée depuis plus de vingt ans avec succès dans le traitement de nombreuses dermatoses (notamment le psoriasis).

Elle est prise en charge par la Sécurité Sociale après acceptation de la demande d'entente préalable (cerfa n° 60-3584), établie par le dermatologue et adressée immédiatement par l'assuré au médecin-conseil de sa caisse d'assurance-maladie.

CONTRAINTES

- Un examen cutané est indispensable avant de débiter la PUVAthérapie.
- Un examen ophtalmologique et un bilan sanguin pourront être demandés en fonction de votre état de santé.
- Le rythme de séances est habituellement de plusieurs séances par semaine (habituellement 3 séances espacées de 48 heures) pour une série totale d'environ 30 séances, délivrant des doses d'UVA progressivement croissantes.
- Il est impératif pendant toute la cure de PUVAthérapie :
 - de respecter un délai de 2 heures entre la prise des comprimés prescrits (Méladinine®) et les séances d'irradiation ;
 - d'être à l'heure aux rendez-vous ;
 - pendant les 8 heures suivant la prise du médicament, de porter des lunettes de soleil (filtant les UVB et les UVA), de ne pas s'exposer au soleil naturel ni aux rayons ultra-violetts artificiels (lampes de bronzage à visée esthétique) ;
 - pendant les séances, de porter les lunettes-coques opaques Ecran Rouge ou Noir et de protéger la région génitale par un vêtement approprié (type string) ;
 - de signaler au médecin la prise de tout nouveau médicament, la survenue de toute manifestation cutanée ou générale.

RISQUES A COURT TERME

- Intolérance digestive (nausées) aux comprimés prescrits.
- Erythème (brûlure cutanée à type de coup de soleil) : rarement du à un surdosage accidentel, il est le plus souvent lié à des paramètres individuels ou à la prise concomitante d'un médicament photo-sensibilisant (non déclaré au médecin).
- Sécheresse cutanée, nécessitant l'application d'une émulsion corporelle hydratante le soir.
- Prurit (démangeaisons).
- Douleurs cutanées.
- Hypertrichose modérée (augmentation de la pilosité), disparaissant à l'arrêt du traitement.
- Induction d'une dermatose photo-déclenchée : lucite (allergie solaire), poussée d'herpès récurrent (bouton de fièvre).
- La PUVAthérapie est contre-indiquée chez la femme enceinte, cependant une contraception n'est pas nécessaire avant la mise en route du traitement. En cas de survenue d'une grossesse, l'arrêt de la PUVAthérapie est nécessaire.

RISQUES A LONG TERME

- Risque oculaire (cataracte), prévenu par de strictes mesures de protection oculaire : port de lunettes de soleil le jour des séances, port de lunettes-coques opaques pendant les séances.
- Risque de cancers cutanés : comme pour les expositions solaires, ce risque est cumulatif et augmente en fonction du nombre total de séances après plusieurs cures de PUVAthérapie.
- . La PUVAthérapie est contre-indiquée en cas d'antécédents personnels de cancer cutané, d'expositions antérieures aux rayons X, de la présence de lésions pré-cancéreuses cutanées.
- . Le risque de développer un cancer cutané augmente quand la dose cumulée totale est supérieure à 1500 J/cm₂ d'UVA, quand le nombre de séances est supérieur à 150-200 séances reçues au cours de toute une vie.
- . La communication au médecin de toute photothérapie antérieure ou de l'usage des lampes de bronzage à visée esthétique est indispensable.

Ces risques peuvent être réduits au minimum

- Par une sélection stricte des patients pouvant bénéficier d'une PUVAthérapie,
 - Par le respect impératif des conseils de photoprotection.

Le médecin est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.



FICHE D'INFORMATION SUR L'EXPLORATION PHOTODERMATOLOGIQUE

Document établi en Mars 2001, validé par la Société Française de Photodermatologie

- L'exploration photodermatologique est un examen complémentaire important quand on soupçonne une photodermatose devant une éruption localisée ou prédominante sur les zones cutanées découvertes, nettement rythmée par les expositions solaires.
- L'exploration photodermatologique se déroulera sur plusieurs jours consécutifs et pourra comporter plusieurs types de tests :

- La détermination de votre sensibilité cutanée au soleil par exposition aux rayons ultraviolets à l'aide d'un simulateur solaire (reproduisant l'exposition naturelle du soleil) et/ou d'une source spéciale délivrant des UVA. Cette exposition provoque des petits coups de soleil transitoires sur des zones limitées de la peau. Votre sensibilité au soleil sera mesurée par le « coup de soleil minimum » déclenché par ces lumières artificielles ;
- L'irradiation plusieurs jours de suite sur une zone cutanée de 10 cm² (par une dose de lumière équivalente à 2 – 3 « coups de soleil minimum » à chaque fois). La lecture se fera le dernier jour. Chez les sujets à peau foncée, une pigmentation résiduelle transitoire peut persister durant quelques semaines ;
- L'irradiation plusieurs jours de suite du corps entier ou du décolleté par des UVA émis par une source spéciale ou une cabine de photothérapie. La lecture se fera le dernier jour ;
- Des photopatchtests cutanés : application sur le dos pendant 24 à 48 heures de différentes substances réputées pour entraîner des réactions au soleil (batterie standard mise au point par la Société Française de PhotoDermatologie), de différentes matières premières ou produits finis susceptibles d'être en contact avec la peau et de déclencher une réaction lors d'une exposition au soleil (filtres solaires, ingrédients, produits cosmétiques,...). Ces substances sont gardées sous occlusion pendant 24 à 48 heures puis seront exposées aux ultra-violets. La lecture se fera le dernier jour ;
- Des phototests UVB et/ou UVA après réintroduction par voie orale d'un médicament suspect de photosensibilisation.
- Ces tests seront prescrits par le médecin consultant et effectués sous sa responsabilité, avec l'aide éventuelle d'un (e) infirmier (e). Un compte-rendu sera adressé à votre médecin et éventuellement à vous-même à la fin de l'exploration.

Le médecin est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

PRECAUTIONS A PRENDRE

AVANT LES TESTS

- Ne pas prendre de médicament anti-allergique.
- Dès le premier jour des tests, apporter tous les médicaments, pommades et cosmétiques antérieurement utilisés. Dans le doute, apporter le maximum de produits, la sélection sera faite par le médecin.

PENDANT LES TESTS

- Ne pas prendre de douche ni de bain.
- Ne pas pratiquer d'activité physique importante (sport) en raison de la transpiration (risque de décollement des tests).
- Ne pas porter de vêtement neuf ou fragile qui pourrait être taché lors des tests (utilisation du feutre pour repérer l'emplacement des tests).
- Ne pas s'exposer au soleil. En cas de réintroduction d'un médicament, éviter toute exposition solaire, (y compris le visage), pendant quelques jours.

APRES LES TESTS

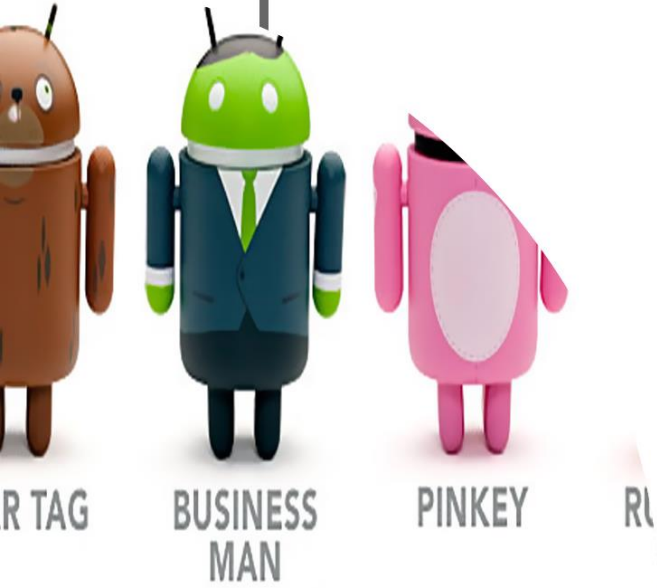
- Les tests, surtout s'ils sont positifs, entraînent des démangeaisons localisées qui peuvent être calmées par des dermocorticoïdes.

Annexe 5 : fiche d'information sur la PUVAthérapie établie par la Société Française de Dermatologie [111].

VITILIGO

Expérience

de l'HMMI - Meknès



LISTE DES FIGURES

VI. LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Papyrus Ebers (Musée de Leipzig)	23
Figure 2 : extrait de sourate Al Mâ-idah (La Table Servie).....	26
Figure 3 : extrait de sourate AL IMRANE (La famille d'Imran)	26
Figure 4 : (a) Psoralea corylifolia (pousse en Inde). (b) Ammi majus linneaus (pousse dans toute la vallée du Nil) [109].	31
Figure 5 : la répartition géographique des taux de prévalence du vitiligo à travers le monde entier (cases blanches : population générale ; cases jaunes : enfants / adolescents).....	42
Figure 6 : classification d'Hann du vitiligo segmentaire de du visage.....	51
Figure 7 : classification de Gauthier du VS de la face et du cou	52
Figure 8 : transport de la mélanine via les mélanosomes depuis les mélanocytes vers les kératinocytes	54
Figure 9 : diagramme biochimique de la mélanogénèse.	56
Figure 10 : Les trois voies de signalisation communes impliquées dans la régulation de la mélanogénèse [178].....	61
Figure 11 : premiers stades du VNS ;.....	67
Figure 12 : lésion du VNS montrant une absence totale de pigment dans la couche basale (Fontana-Masson 400 ×) [109].	68
Figure 13 : segment non touché par le vitiligo.....	70
Figure 14 : bordure lésionnelle chez un patient atteint de VNS.	72
Figure 15 : VS suivant le trajet du dermatome du trijumeau (V3).....	89
Figure 16 : voie de synthèse des catécholamines et implication du cofacteur 6-BH4.	92
Figure 17 : synthèse, recyclage et régulation du cofacteur 6-BH4.....	93
Figure 18 : formation des radicaux libres de l'oxygène.....	96
Figure 19 : schéma représentant le métabolisme de la bioptérine.....	97
Figure 20 : Heinrich Koebner (1838-1904) fondateur de la dermatologie clinique à Breslau (Allemagne, aujourd'hui Wroclaw, Pologne). Il a décrit son phénomène en 1872 dans un cas du psoriasis [109].....	114
Figure 21 : PK induit par les frottements répétés [109].....	115
Figure 22 : PK induit par le contact intime et continu [109].....	116
Figure 27 : organisation du puzzle des facteurs pathogénique du vitiligo.....	124
Figure 28 : vitiligo généralisé extensif avec des lésions plus ou moins symétriques chez un enfant (a), et un érythème au niveau des zones photo-exposées chez un adulte (b) [109].	129
Figure 29 : aspect de lésions vitiligneuses sous lumière de Wood	129
Figure 30 : lésions périorificielles du VG intéressant la région péribuccale et les pourtours oculaires.	131

Figure 31 : vitiligo multichrome au niveau de la jambe [109].	133
Figure 32 : (a) vitiligo mineur de la face ; (b) son évolution vers une dépigmentation complète 6 mois plus tard [109].	134
Figure 33 : aspect typique du VS du visage avec une poliose traversant soit ; légèrement la ligne médiane (a), ou d'une façon plus marquée (b) [109].	135
Figure 34 : VS du membre supérieur gauche [109].	136
Figure 35 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées [109].	139
Figure 36 : VU avec un érythème solaire avec sur les épaules après exposition aiguë au soleil [109].	140
Figure 37 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées dispersées en aile de papillon (modèle lupique) [109].	140
Figure 38 : vitiligo au niveau des lèvres.	144
Figure 39 : poils pigmentés au sein des lésions dépigmentées du VNS [109].	147
Figure 40 : poils dépigmentés au sein d'une macule du NSV [109].	147
Figure 41 : poliose au sein d'une lésion vitiligineuse du scalp [109].	148
Figure 42 : poliose pubienne. (Dépigmentation des cheveux est un signe de mauvais pronostic raison de l'épuisement permanent du réservoir mélanocytaires) [109].	149
Figure 43 : îles de repigmentation, au centre d'une lésion dépigmentée axillaire, sont fournies par les poils pigmentés (ce qui indique le rôle important d'un réservoir mélanocytaire intact au niveau du follicule pileux) [109].	150
Figure 44 : coupe sagittale de l'œil montrant en noir l'uvée, là où réside mélanocytes oculaires.	151
Figure 45 : coupe anatomique montrant la localisation de l'ERP.	152
Figure 46 : coupe de la cochlée montrant les sites mélanocytaires localisés au niveau de la stria vasculaire (stria vascularis) et le modiolus de la cochlée.	155
Figure 47 : VS de la face chez un enfant [109].	158
Figure 48 : VNS chez un enfant.	158
Figure 49 : VNS localisé au niveau périnéal [109].	159
Figure 50 : lésions hypopigmentées post-inflammatoires secondaires à l'eczéma [109].	160
Figure 51 : hypopigmentations vulvaire ; (a) VNS et (b) lichen scléreux [109].	161
Figure 52 : halo nævus typique [109].	163
Figure 53 : plusieurs halo nævi tronculaires à différents stades d'évolution ; certains nævi sont bien pigmentée (flèches noires) et d'autres sont partiellement ou totalement dépigmentés (flèches blanches) [109].	163
Figure 54 : halo nævus associé au VNS [109].	165
Figure 55 : histopathologie de la bordure d'un HN montrant un infiltrat lymphocytaire intense teinté et une structure cutanée normale à la périphérie (× 400) [109].	166
Figure 56 : lésions en plaques de pelade avec repousse des poils blancs [109].	171
Figure 57 : piébaldisme.	192

Figure 58 : sclérose tubéreuse.	193
Figure 59 : syndrome de Waardenburg (a) ; (b) hypomélanose d'Ito avec un modèle dépigmentaire suivant les lignes de Blaschko dorsoventrales [109].	194
Figure 60 : hypopigmentations post-inflammatoires secondaire : à la dermatite atopique (a); au psoriasis (b) [109].	195
Figure 61 : mycosis fongoïde se présentant comme des macules hypopigmentées chez un patient ayant un phototype foncé (a) ; lésion hypopigmentaire associée à un mélanome malin (b) [109].	196
Figure 62 : lèpre indéterminée (elle doit être suspectée chez les personnes résidant dans les zones endémiques surtout si il y a une perte de sensibilité associée) [109].	197
Figure 63 : séquelles hypopigmentaires du pityriasis versicolor (a) (en haut du dos) ; hypomélanose maculaire acquise (b) (en abdomen) (syndrome de Guillet Westerhof) [109].	198
Figure 64 : dépigmentations post-traumatiques (à droite des dépigmentations définitives ayant des limites squameuses secondaires à une nécrolyse épidermique toxique) [109]. ...	199
Figure 65 : examen sous lampe de Wood ((a) examen à l'œil nu ; (b) sous lumière de Wood) [109].	203
Figure 66 : technique d'évaluation de la surface corporelle atteinte par le vitiligo chez l'adulte [700].	206
Figure 67 : cabine de photothérapie (lit UVA1 medisun® XENIA).	226
Figure 68 : schéma électronique d'un tube fluorescent.	226
Figure 69 : mini-greffes [790].	240
Figure 70 : greffe épidermique « toit de bulle » [790].	242
Figure 71 : greffe de mélanocytes non cultivés selon Gauthier [790].	245
Figure 72 : greffe de mélanocytes cultivés [790].	247
Figure 73 : algorithme thérapeutique du vitiligo d'après la British Association of Dermatologist [805].	258
Figure 74 : fiche d'exploitation ; VITILIGO.	265
Figure 75 : répartition de l'échantillon selon les années.	266
Figure 76 : répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.	267
Figure 77 : distribution de l'échantillon en fonction de l'âge moyen / sexe.	268
Figure 78 : distribution de l'échantillon selon le sexe.	269
Figure 79 : étalement de l'échantillon selon le phototype.	270
Figure 80 : répartition de l'échantillon selon les antécédents personnels.	271
Figure 81 : distribution des cas selon les antécédents familiaux de vitiligo.	272
Figure 82 : étalement des cas selon les antécédents familiaux de maladies auto-immunes.	273
Figure 83 : répartitions des malades en fonction des antécédents familiaux de maladies cutanées.	274

Figure 85 : répartition de l'échantillon selon la notion d'exposition aux produits chimiques.	275
Figure 86 : répartition des cas selon la progression initiale des lésions.	276
Figure 87 : étalement de l'échantillon selon le facteur déclenchant.	277
Figure 88 : répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence du phénomène de Koebner.	278
Figure 89 : distribution des cas selon la localisation actuelle des lésions vitiligineuses.	279
Figure 90 : répartition de l'échantillon selon les formes cliniques du vitiligo.	280
Figure 91 : répartition des cas en fonction de l'atteinte muqueuse.	281
Figure 92 : étalement des cas en fonction de la morphologie lésionnelle.	282
Figure 93 : distribution de l'échantillon selon le nombre de plaques lésionnelles.	283
Figure 94 : répartition des cas selon la présence ou l'absence des halos nævi.	284
Figure 95 : répartition de l'échantillon selon l'activité actuelle de la maladie.	285
Figure 96 : répartition de l'échantillon selon les résultats du bilan biologique demandé. ...	286
Figure 97 : nombre de cas biopsiés et non biopsiés.	287
Figure 98 : étalements de l'échantillon en fonction du traitement reçu antérieurement.	288
Figure 99 : répartition de l'échantillon en fonction du traitement reçu.	290
Figure 100 : distribution de l'échantillon selon l'évolution de la maladie sous traitement. .	292
Figure 101 : répartition mondiale des taux de prévalence du vitiligo.	298



LISTE DES TABLEAUX

VII. LISTE DES TABLEAUX :

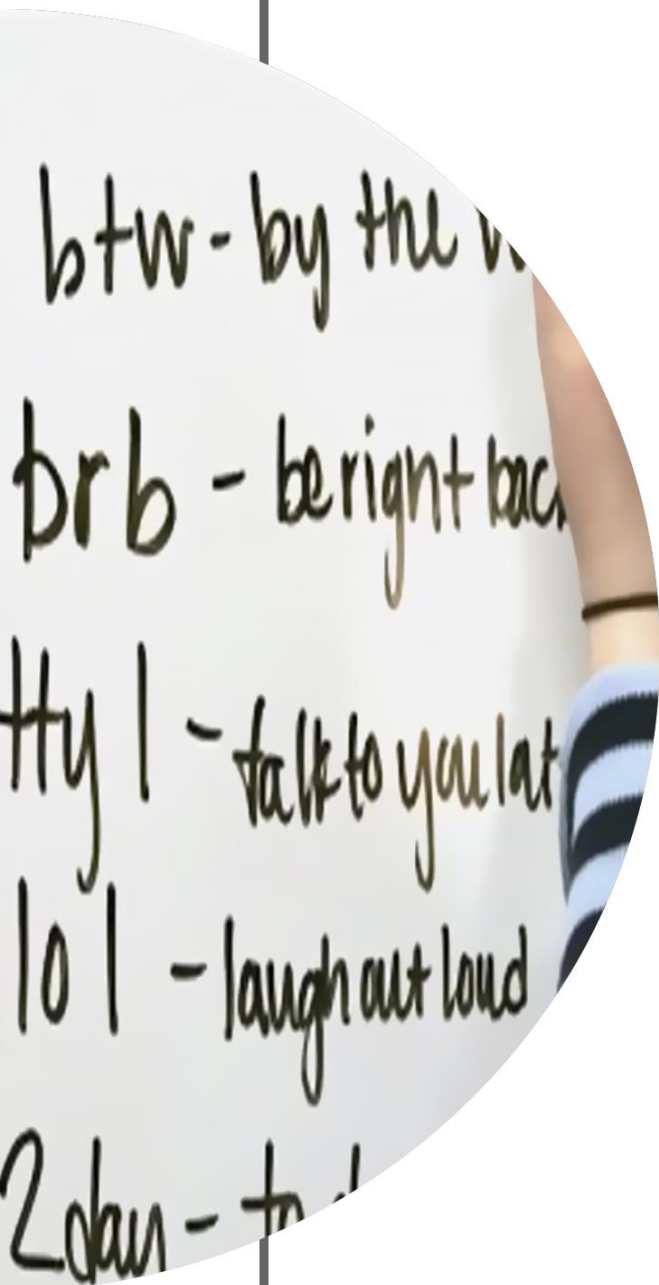
Tableau 1 : classification et interprétations de «taches blanches» dans la Bible	25
Tableau 2 : les taux d'incidence globale du vitiligo.....	34
Tableau 3 : la prévalence du vitiligo dans la population générale (en pourcentage)	40
Tableau 4 : la prévalence du vitiligo chez les enfants et les adolescents (en pourcentage) ...	41
Tableau 5 : les principales maladies auto-immunes associées au vitiligo.	44
Tableau 6 : classification du vitiligo selon la distribution topographique des lésions.....	45
Tableau 7 : classification du vitiligo selon la notion du segmentaire (Koga).....	46
Tableau 8 : classification du vitiligo selon Taieb et Picardo.	48
Tableau 9 : classification de VGICC, Bordeaux 2012.	49
Tableau 10 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick).....	58
Tableau 11 : colorants histochimiques et Anticorps couramment utilisés en dermatopathologie, pour détection de la mélanine et des mélanocytes.	65
Tableau 12 : les anticorps anti-mélanocytaires dans le vitiligo.	75
Tableau 13 : les antigènes cibles chez les patients atteints du vitiligo.....	78
Tableau 14 : les autres types d'anticorps détectés chez les patients vitiligineux.	80
Tableau 15 : gènes et régions génomiques impliqués dans le vitiligo [109].....	99
Tableau 16 : altérations du système de POMC et son éventuel rôle physiopathologique dans le vitiligo.	110
Tableau 17 : les produits chimiques instigateurs putativement du vitiligo professionnel [109].	118
Tableau 18 : sources des dérivés phénoliques / catécholiques [109].	119
Tableau 19 : résumé de certains aspects de la compréhension actuelle de la physiopathologie du vitiligo [109].....	123
Tableau 20 : score d'activité de la maladie vitiligineuse (the vitiligo disease activity score VIDA).	126
Tableau 21 : investigations recommandées en cas du VU [109].	142
Tableau 22 : troubles auto-immuns et inflammatoires associés au vitiligo [109].	168
Tableau 23 : hypomélanoses monogéniques [109].	191
Tableau 24 : grille d'évaluation du VNS (adaptée par Taieb et Picardo) [698].	203
Tableau 25 : système de notation (adapté par Taieb et Picardo) [700].	206
Tableau 26 : étude comparative du tacrolimus et le pimécrolimus.....	213
Tableau 27 : exemples de correcteurs de teint disponibles au marché (http://www.laroche-posay.fr , http://www.vichyconsult.fr , http://www.eau-thermale-avene.com).	252
Tableau 28 : exemples d'autobronzants disponibles en marché (http://www.laroche-posay.fr , http://www.vichyconsult.fr , http://www.eau-thermale-avene.com , http://www.labo-uriage.com).	253
Tableau 29 : moyens thérapeutiques, molécules et dosés adoptés dans notre étude.....	289
Tableau 30 : les taux d'incidence globale du vitiligo.....	295

Tableau 31 : prévalence du vitiligo chez la population générale adulte.....	296
Tableau 32 : prévalence du vitiligo chez les enfants et les adolescents.....	298
Tableau 33 : troubles auto-immuns et inflammatoires associés au vitiligo.....	304
Tableau 34 : investigations recommandées en cas du VU [109]......	313
Tableau 35 : étude comparative le tacrolimus et le pimécrolimus.	318

VITIUGO

Expérience

de l'HMMI - Meknès



btw - by the way
brb - be right back
ttyl - talk to you later
lol - laugh out loud
2day - today

ABREVIATIONS

VIII. ABREVIATIONS :

A-MSH: alpha melanocyte stimulating hormone
ACTH: adenocorticotrophine
AMPC: adénosine monophosphate cyclique
CMH I: complexe majeur d'histocompatibilité classe I
CMH II: complexe majeur d'histocompatibilité classe II
CT: module carboxy-terminal (proteines CCN)
DDR1: discoidin domain receptor 1
DHI: 5,6 dihydroxyindole
DHICA: acide 5,6 dihydroxyindole-2-carboxylique
DOPA: dihydroxyphenylalanine
GSK-3 β : glycogène synthase kinase-3 β
ICAM: inter cellular adhesion molecule
IL (1 α , 6, 1 β ...): interleukine
IFN- α : interferon α
MCHR1: melanin concentrating hormon receptor 1
MCSF: macrophage colony stimulating factor
MITF: microphthalmia associated transcription factor
PK: phénomène de Koebner
PKA : protéine kinase A
POMC: proopiomélanocortine
ROS: reactive oxygen species
TGF- α : transforming growth factor alpha
TNF- α : tumor necrosis factor alpha
TSP1: thrombospondin 1
Tyr: tyrosinase
Tyrp1: tyrosinase related protein 1
Tyrp2: tyrosinase related protein 2
UV: ultraviolets
VETF: vitiligo european task force
VM : vitiligo muqueux
VNS: vitiligo non-segmentaire

VS: vitiligo segmentaire

VU: vitiligo universalis



REFERENCES

IX. REFERENCES :

- [1]. **Behl PN (1964)** Treatment of vitiligo with homologous thin Thiersch skin grafts. *Curr Med Pract* 8:218-221
- [2]. **Behl PN, Arora RB, Srivastava G (1992)** Traditional Indian dermatology. Concepts of past and present. *Skin Institute and School of Dermatology, New Delhi*, pp 62-72
- [3]. **Ben Achour T (1973)** Tafsir Attahir wa Tancuir. *Edn Dar Sahoune Liannachr, Tunis, Tunisie*
- [4]. **Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, et al.** Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1999; 134:1532-40.
- [5]. **Bloomfield M (1897)** Sacred books of the east hymns of Atharva veda, Vol XLII. Clarendon, Oxford
- [6]. **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabard SG, Kenney JA.** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:948-54.
- [7]. **Donata SR, Kesavan M, Austin SR (1990)** Clinical trial of certain ayurveda medicines indicated in vitiligo. *Ancient Sci of life* 4:202-206
- [8]. **Ebbel B (1937)** The papyrus Ebers. Levin and Munskgaard, Copenhagen
- [9]. **Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR.** Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992; 31:621-3.
- [10]. **Albert, D.M., Nordlund, J.J. & Lerner, A.B. (1979)** Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology* 86, 1145-1160.
- [11]. **Albert, D.M., Wagoner, M.D., Pruett, R.C., Nordlund, J.J. & Lerner, A.B. (1983)** Vitiligo and disorders of retinal pigment epithelium. *British Journal of Dermatology* 67, 153-1 56.
- [12]. **Tosti, A., Bardazzi, F., Tosti, G. & Monti, L. (1987)** Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 17,230-233.
- [13]. **Koh, H.K., Sober, A.J. et al. (1983)** Malignant melanoma and vitiligo-like leukoderma: an electron microscopic study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 9,696-708.
- [14]. **Fitzpatrick TB, Pathak MA (1959)** Historical aspects of methoxalen and other furocoumarins. *J Invest Dermatol* 32:229-231
- [15]. **Gauthier Y, Surlève-Bazeille JE (1992)** Autologous grafting with non-cultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 26:191-194
- [16]. **Nordlund, J.J., Kirkwood, J.M., Forget, B.M., Milton, G., Albert, D.M. & Lerner, A.B (1983)** Vitiligo associated with melanoma: a good prognostic sign. *Journal of the American Academy of Dermatology* 9,689-696.
- [17]. **Goldman L, Richard S, Moraites R (1966)** White spots in biblical times. *Arch Derm* 93:744-753
- [18]. **Koranne, R.V. & Sachdeva, K.G. (1988)** Vitiligo. *International Journal of Dermatology* 27, 676-681.
- [19]. **Kaposi M (1891)** Pathologie et traitement des maladies de la peau [translated by Besnier and Barthelemy], Masson, Paris, France, pp 105-110
- [20]. **Kaposi, M., ed. (1899)** Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 5th edn, pp. 703-707, Urban und Schwarzenberg, Berlin/Wien. (First edn 1879).
- [21]. **Goldman, L., Moraites, R.S. & Kitzmiller, K.W. (1966)** White spots in biblical times. *Archives of dermatology* 93, 744-753.
- [22]. **Bolognia JL, Nordlund JJ, Ortonne J-P (1998)** Vitiligo vulgaris. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne J-P (eds) *The pigmentary system*. Oxford University Press, New York, pp 513-551.
- [23]. **Bolognia JL, Pawelek JM.** Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19:217-55.
- [24]. **Mac Neil S, Eves P (2007)** Simplifying the delivery of cultured melanocytes. In: Gupta S, Olsson MJ, Kanwar A (eds) *Surgical management of vitiligo*. Blackwell, Oxford, pp 191-201
- [25]. **Nair BK (1978)** Vitiligo: a retrospect. *Int J Dermatol* 17: 755-757
- [26]. **Najamabadi M (1934)** Tarikh -e- Tibbe-Iran, Vol I, Shamsi, Teheran, Iran
- [27]. **Njoo MD, Westerhof W (1997)** Vitiligo: a review. *Hautartz* 48:677-693

- [28]. **Njoo MD (2000)** *Treatment of vitiligo. Thela Thesis, Amsterdam, pp 17–20*
- [29]. **Hann S–K, Nordlund J (2000)** *Vitiligo: a comprehensive monograph on basic and clinical science. Blackwell Science, Oxford, United Kingdom.*
- [30]. **Olsson M, Juhlin M (1998)** *Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. Br J Dermatol 138:644–648*
- [31]. **Olsson M, Juhlin M (1992)** *Melanocyte transplantation in vitiligo. Lancet 34(8825):981*
- [32]. **Srivastava G.** *Vitiligo– Introduction Asian Clinic. Dermatol 1994; 1:1–5.*
- [33]. **Shwartz RA, Janniger CK.** *Vitiligo. Cutis 1997; 60:239–44.*
- [34]. **Panda AK (2005)** *The medicohistorical perspective of vitiligo. Bull Ind Hist Med 25:41–46*
- [35]. **Parrish JA, Fitzpatrick TB, Pathak A (1974)** *Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and long wave ultraviolet light. N Engl J Med 291:1207–1211*
- [36]. **Hann SK, Park YK, Chun WH.** *Clinical feature of vitiligo. Clin Dermatol 1997; 15:891–7.*
- [37]. **Kovacs SO.** *Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998 ; 38:647–66.*
- [38]. **Prasad PV, Bhatnagar VK (2003)** *Medico–historical study of “Kilasa” (vitiligo/leucoderma) a common skin disorder. Bull Ind Inst Hist Med 33:113–127*
- [39]. **Sidi E, Bourgeois–Gavardin XX (1952)** *The treatment of vitiligo with Ammi Majus Linn. J Invest Dermatol 18:391–396*
- [40]. **Srivastava G (1994)** *Introduction vitiligo update. Asian Clin Dermatol 1:1–4*
- [41]. **Sushruta S, Bhisagratna KL (1963)** *Second edition voll. Chapter 46 published by Chaukhamba Sanskrit series office Gopal Mandir Lane, printed by Vidya Vikas, Varanasi India*
- [42]. **Whitney WD (1905)** *Atharva veda samhita (translation and notes). Harvard Oriental Series, Vol 7. Harvard University Press, Cambridge, MA*
- [43]. **Agarwal G.** *Vitiligo: An under–estimated problem. Fam Pract 1998; 15:519–23.*
- [44]. **Handa S, Kaur I.** *Vitiligo – Clinical findings in 1436 patients. J Dermatol Tokyo 1999; 26: 653–7.*
- [45]. **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA.** *Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res 2003; 16:208–14.*
- [46]. **Bach JF (2002)** *the effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med 347: 911–920*
- [47]. **Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K.** *Prevalence of vitiligo: Epidemiological survey the Isle of Bornholm, Denmark. Arch Dermatol 1977; 113: 47–52.*
- [48]. **Mason CP and Gawk Rodger DJ (2005)** *Vitiligo presentation in adults. Clin Exp Dermatol. 2005 Jul; 30(4):344–5.*
- [49]. **Johnson M–LT, Roberts J.** *Skin conditions and related need for medical care among person 1–74 years. U.S. Department of Health, Education and Welfare Publication No. (PHS) 79–1660, Hyattsville, MD, 1978.*
- [50]. **Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK.** *Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol 1993; 129:994–998.*
- [51]. **Tawade YV, Parakh AP, Bharatia PR, Gokhale BB, Ran.** *Vitiligo : a study of 998 cases attending KEM Hospital in Pune. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1997; 63:95–8.*
- [52]. **Poojary SA.** *Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital–based study in Mumbai, India. Allergol Immunopathol (madr) 2011 Apr 5. [Epub ahead of print].*
- [53]. **Alzolibani A.** *Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2009 Sep; 18(3):119–25.*
- [54]. **Al–mutairi N, Sharma AK, Al–Sheltawy M, Nour–Eldin O.** *Childhood vitiligo: a prospective hospital–based study. Australas J. 2005 Aug; 46(3):150–3.*
- [55]. **Zeglaoui F, Souissi A, Ben Ayed A, Fazaa B, Kamoun MR.** *Epidemiological and clinical profile of vitiligo in Tunisia: retrospective study of 503 cases. Tunis Med. Dec; 85(12):1016–9.*
- [56]. **Onunu AN, Kubeyinje EP.** *Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. Int J Dermatol. 2003 Oct; 42(10):800–2.*

- [57]. **Chaoui, Souad** Aspects épidémiologiques du vitiligo au service de dermatologie du Chu Ibn Rochd
- [58]. **Le vitiligo de l'enfant au Maroc** L. Benzekri *, **S. Hamada, B. Hassam** Service de dermatologie et vénéréologie, université Mohammed V Souissi, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc
- [59]. **Nath, S.K., Majumder, P.P. & Nordlund, J.J. (1994)** Genetic epidemiology of vitiligo: Multilocus recessivity cross-validated. *American Journal of Human Genetics* 55, 981 –990.
- [60]. **Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK.** Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993; 129:994–998.
- [61]. **Hafez M, Sharaf L, Abd el-Nabi SM.** The genetics of vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1983;63:249–51.
- [62]. **Foley, N.R., Lowe, N.J., Misheloff, E. & Tiwari, J.L. (1983)** Association of HLA-DR4 with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 8,39–40.
- [63]. **Lerner, A.B. & Nordlund, J.J. (1978)** Vitiligo: What is it? Is it important? *Journal of the American Medical Association* 239,1183–1187.
- [64]. **Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB.** *Vitiligo and Other Hypomelanoses of Hair and Skin.* New York: Plenum Publishing, 1983;147–8.
- [65]. **Koga M.** Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 1977;97:255–61.
- [66]. **Taieb and Picardo 2010** vitiligo chap. 1.2.1.8 Classification Issues
- [67]. **Revised classification / nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference** K. Ezzedine^{1,2}, H. W. Lim³, T. Suzuki⁴, I. Katayama⁵, I. Hamzavi³, C. C. E. Lan⁶, B. K. Goh⁷, T. Anbar⁸, C. Silva de Castro⁹, A. Y. Lee¹⁰, D. Parsad¹¹, N. van Geel¹², I. C. Le Poole¹³, N. Oiso¹⁴, L. Benzekri¹⁵, R. Spritz¹⁶, Y. Gauthier^{1,2}, S. K. Hann¹⁷, M. Picardo¹⁸ and A. Taieb^{1,2}; on behalf of the Vitiligo Global Issue Consensus Conference panelists
- [68]. **Hann SK, Chang JH, Lee HS, Kim SM (2000)** The classification of segmental vitiligo on the face. *Yonsei Med J* 41:209–212
- [69]. **Gauthier Y, Taieb A (2006)** Proposal for a new classification of segmental vitiligo of the face. *Pigment Cell Res* 19:515 (abstract)
- [70]. **Cerenius, L., B.L. Lee, and K. Soderhall. 2008.** The proPO-system: pros and cons for its role in invertebrate immunity. *Trends Immunol.* 29:263–271.
- [71]. **Casadevall, A., A.L. Rosas, and J.D. Nosanchuk. 2000.** Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Curr. Opin. Microbiol.* 3:354–358.
- [72]. **Zecca, L., D. Tampellini, M. Gerlach, P. Riederer, R.G. Fariello, and D. Sulzer. 2001.** Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Mol. Pathol.* 54:414–418.
- [73]. **Henion, P.D., and J.A. Weston. 1997.** Timing and pattern of cell fate restrictions in the neural crest lineage. *Development.* 124 :4351–4359.
- [74]. **Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J.** Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004; 84:1155–228.
- [75]. **Chang, T.S.** An updated review on tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10, 2400–2475.
- [76]. **Halaban, R.; Patton, R.S.; Cheng, E.; Svedine, S.; Trombetta, E.S.; Wahl, M.L.; Ariyan, S.; Hebert, D.N.** Abnormal acidification of melanoma cells induces tyrosinase retention in the early secretory pathway. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 14821–14828.
- [77]. **Kwon, B.S.; Haq, A.K.; Pomerantz, S.H.; Halaban, R.** Isolation and sequence of a cDNA clone for human tyrosinase that maps at the mouse *c-albino* locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 7473–7477.
- [78]. **Sánchez-Ferrer, A.; Rodríguez-López, J.N.; García-Cánovas, F.; García-Carmona, F.** Tyrosinase: A comprehensive review of its mechanism. *Biochim. Biophys. Acta* 1995, 1247, 1–11.
- [79]. **Nordlund JJ, Ortonne JP.** *The normal color of the skin.* In: **Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP eds.** *The pigmentary system: physiology and pathophysiology.* New York: Oxford University Press, 1998 : 475–487

- [80]. **Ortonne JP, Prota G.** Hair melanins and hair color: ultrastructural and biochemical aspects. *J Invest Dermatol* 1993; 101 (suppl 1) : 82S–89S
- [81]. **Gilchrist BA, Parj HY, EllerMS, YarrM.** The photobiology of the tanning response. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP eds. *The pigmentary system: physiology and pathophysiology*. New York: Oxford University Press, 1998: 359–372
- [82]. **Cesarini JP, MsikaP.** Photoprotection from UV-induced pigmentation and melanin introduced in sunscreens. In: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB eds. *Melanin: its role in human photoprotection*. Overland Park: Valdenmar Publishing Company, 1995: 2329–2344
- [83]. **LePoole IC, MutisT.** A novel antigen-presenting function of melanocytes and its possible relationship to hypopigmentary disorders. *J Immunol* 1993 ; 151 : 7284–7292
- [84]. **Murphy FG (2005)** Histology of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B (eds) *Lever's histopathology of the skin, 9th edn*. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 16–17
- [85]. **Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JB et al (1999)** Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB et al (eds) *Dermatology in general medicine, 5th edn*. McGraw-Hill, New York, pp 936–944
- [86]. **Clarkson KS, Sturdgess IC, Molyneux AJ (2001)** The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: a comparison of the novel T311 antibody (anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (antimelanin-A). *J Clin Pathol* 54:196–200
- [87]. **Wick MR (2006)** Immunohistology of melanocytic neoplasms. In: Dabbs DJ (ed). *Diagnostic immunohistochemistry, 2nd edn*. Churchill Livingstone, Pittsburgh, PA, pp 166–168
- [88]. **Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W et al (1993)** Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* 100:816–822
- [89]. **Dean NR, Brennan J, Haynes J et al (2002)** Immunohistochemical labelling of normal melanocytes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 10:199–204
- [90]. **Kovacs SO (1998)** Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 38: 647–666
- [91]. **Weedon D, Strutton G (2002)** Disorders of pigmentation. *Skin pathology, 2nd edn*. Churchill Livingstone, London, pp 321–341
- [92]. **Wolff RK, Johnson RA, Surmond D (2005)** Pigmentary disorders. In: *Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th edn*. McGraw-Hill, New York, pp 336–343
- [93]. **Ackerman AB, Chongchinant N, Sanchez J et al (1997)** Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, MD
- [94]. **Hann SK, Park YK, Lee KG et al (1992)** Epidermal changes in active vitiligo. *J Dermatol* 19:217–222
- [95]. **Koranne RV, Sachdeva KG (1988)** Vitiligo. *Int J Dermatol* 27:676–681
- [96]. **Ackerman AB, Kerl H, Sánchez J (2000)** A clinical atlas of 101 common skin diseases (with histopathologic correlation), 1st edn. Ardor Scribendi, New York, pp 645–650
- [97]. **Hann SK, Kim YS, Yoo JH (2000)** Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 242:589–596
- [98]. **Spielvogel RL, Kantor GR (1997)** Pigmentary disorders of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C et al (eds) *Lever's histopathology of the skin, 8th edn*. Lipincott-Raven, Philadelphia, pp 617–623
- [99]. **Bhawan J, Bhutani LK (1983)** Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol* 10:207–212
- [100]. **Moellmann G, Klein-Angerer S, Scollay DA et al (1982)** Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 79:321–330

- [101]. **Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JB et al (1999)** Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB et al (eds) *Dermatology in general medicine, 5th edn.* McGraw-Hill, New York, pp 945-1017
- [102]. **Gokhale BB, Mehta LN (1983)** Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol* 22:477-480
- [103]. **Van den Wijngaard R, Wańkowicz-Kalińska A, Le Poole C et al (2000)** Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the proeminent presence of CLA+T-cells at the perilesional site. *Lab Invest* 80:1299-309
- [104]. **Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Tigges BJ et al (2003)** Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T-cells to type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest* 83:683-695
- [105]. **Pretti Aslanian FM, Noe RA, Cuzzi T et al (2007)** Abnormal histological findings in active vitiligo include the normal appearing skin. *Pigment Cell Res* 20:144-145
- [106]. **Lu T, Gao T, Wang A, et al.** Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int J Dermatol* 2007; 46: 47-51.
- [107]. **Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, et al.** Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol* 1985; 2: 71-78.
- [108]. **Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K.** Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1977; 113: 47-52.
- [109]. **Picardo et Taieb;** Vitiligo 2010.
- [110]. **Hann SK, Lee HJ (1996)** Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *JAm Acad Dermatol* 35:671-674
- [111]. <http://www.sfdermato.com/media/pdf/information-patient/puvotherapie2-ada31c468832f8e7e775b4d8f28950d4.pdf>
- [112]. **Birlea SA, Costin GE, Norris DA (2008)** Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 9:345-359
- [113]. **S.Ousmane, O.Hocar, N.Akhdari, S.Amal.** Service de Dermatologie. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad. CHU Mohammed VI.
- [114]. **Ghosh S, Mukhopadhyay S (2008)** Chemical leukoderma: clinico-etiological study of 864 cases in perspective of developing country. *Br J Dermatol* 160:40-47.
- [115]. **Johnson MT, Roberts J.** Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat* 11 1978; i-iv: 1-72.
- [116]. **Ormsby OS, Montgomery H (1948)** Koebner's phenomenon in dermatology: a study and report of some unusual stigmata of this phenomenon. Lea and Febriger Philadelphia, pp 306.
- [117]. **Lomholt G.** Prevalence of skin diseases in a population; a census study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964; 11: 1-7.
- [118]. **Abdel-Hafez K, Abdel-Aty MA, Hofny ER.** Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. *Int J Dermatol* 2003; 42: 887-892.
- [119]. **Xu YY, Ye DQ, Tong ZC.** An epidemiological survey on four skin diseases in Anhui [in Chinese]. *Chin J Dermatol* 2002; 35: 406-407.[in Chinese].
- [120]. **Mehta NR, Shah KC, Theodore C, et al.** Epidemiological study of vitiligo in Surat area, South Gujarat. *Indian J Med Res* 1973; 61: 145-154.
- [121]. **Massarrat MS, Tahaghoghi-Mehrzi S.** Iranian National Health Survey: a brief report. *Arch Iranian Med* 2002; 5: 73-79.
- [122]. **Birlea SA, Fain PR, Spritz RA.** A romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol* 2008; 144: 310- 316.
- [123]. **Ortonne JP (1983)** Vitiligo. In: Ortonne JP (ed) *Vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin.* Plenum, New York, pp 163-310.
- [124]. **Bechelli LM, Haddad N, Pimenta WP, et al.** Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil). *Dermatologica* 1981; 163: 78-93.

- [125]. **Valia AR, Pandey SS, Kaur P, Singh G.** Prevalence of skin diseases in Varanasi schoolchildren. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1991; 57: 141–143.
- [126]. **Dogra S, Kumar B.** Epidemiology of skin diseases in schoolchildren: a study from northern India. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 470–473.
- [127]. **Larsson PA, Liden S.** Prevalence of skin diseases among adolescents 12–16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 415–423.
- [128]. **Schallreuter KU, Lemke R, Brandt Owesthofen M et al (1994)** Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? *Dermatology* 188:268–275
- [129]. **Norio R, Oksanen T, Rantanen J.** Hypopigmented skin alterations resembling tuberous sclerosis in normal skin. *J Med Genet* 1996; 33: 184–186.
- [130]. **El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L.** Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36: 1439–1445.
- [131]. **Chhaganlal K, van Jaarsveld I, Hoffmann K, et al.** Cutaneous disorders in the “bairro Inhamudima” of Beira, Mozambique. *Ind J Dermatol* 2007; 46: 35–38.
- [132]. **Figuroa JJ, Fuller LC, Abraha A, Hay RJ.** Dermatology in southwestern Ethiopia: rationale for a community approach. *Int J Dermatol* 1998; 37: 752–758.
- [133]. **Ingordo V, Gentile C, Iannazzone S, et al.** The ‘EpiEnlist’ project: a dermo–epidemiologic study on a representative sample of young Italian males. Prevalence of selected pigmentary lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1091–1096.
- [134]. **Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA, et al.** Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996; 129: 355–361.
- [135]. **Estrada Castañón R, Torres Bibiano B, Alarcón Hernández H, et al.** Epidemiología cutánea en dos sectores de atención médica en Guerrero, México. *Dermatol Rev Mex* 1992; 36: 29–34.
- [136]. **Gibbs S.** Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol* 1996; 35: 633–639.
- [137]. **Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji–Garin S, et al.** French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1614– 1619; discussion 1619.
- [138]. **Kubeyinje EP, Belagavi CS.** Skin and treponemal diseases among Asian domestic house helpers in northern Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 1997; 36: 650–652.
- [139]. **Al–Rubiay KK, Al–Rubiay LK.** Dermatoepidemiology: a household survey among two urban areas in Basrah city, Iraq. *Internet J Dermatol* 2006; 4: online.
- [140]. **Schallreuter KU, Levenig C, Berger J.** Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica* 1991; 183: 239–245.
- [141]. **Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al.** Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self–reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004; 208: 38–42.
- [142]. **Walker SL, Shah M, Hubbard VG, et al.** Skin disease is common in rural Nepal: results of a point prevalence study. *Br J Dermatol* 2007; 158: 334–338.
- [143]. **Weismann K, Krakauer R, Wanscher B.** Prevalence of skin diseases in old age. *Acta Derm Venereol* 1980; 60:352–353.
- [144]. **Perera A, Atukorale DN, Sivayogan S, et al.** Prevalence of skin diseases in suburban Sri Lanka. *Ceylon Med J* 2000; 45: 123–128.
- [145]. **Quirk CJ.** Skin disease in the Busselton population survey. *Med J Aust* 1979; 1: 569–570.
- [146]. **El–Essawi D, Musial JL, Hammad A, Lim HW.** A survey of skin disease and skin–related issues in Arab Americans. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 933–938.
- [147]. **Arifov S, Mavlyanova SH, Ismagilov A.** Spreading of vitiligo in some rural areas of Uzbekistan (conference abstract). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 170.
- [148]. **Birlea S, Pop A, Haller M, et al.** A clinical and epidemiological study on a small community with a prevalence of vitiligo. In: 11th Meeting of the European Society for Pigment Cell Research. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 560–604 (603).

- [149]. **Tsai M-C, Lai C-S, Wang C-Y, et al.** Acne prevalence in elementary school students – a comparative epidemiological study between Kaohsiung County and Magong Township. *Dermatol Sinica* 2006; 24: 9-14.
- [150]. **Chen GY, Cheng YW, Wang CY, et al.** Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 21-29.
- [151]. **Zimmo SK, Qari MA, El Gamal FM, Kordy MN.** Prevalence of skin disorders among male primary school children in the City of Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 1996; 17: 56-61.
- [152]. **Fathy H, El-Mongy S, Baker NI, et al.** Prevalence of skin diseases among students with disabilities in Mansoura, Egypt. *East Mediterr Health J* 2004; 10: 416-424.
- [153]. **Faye O, N'Diaye HT, Keita S, et al.** High prevalence of non-leprotic hypochromic patches among children in a rural area of Mali, West Africa. *Lepr Rev* 2005; 76: 144-146.
- [154]. **Popescu R, Popescu CM, Williams HC, Forsea D.** The prevalence of skin conditions in Romanian schoolchildren. *Br J Dermatol* 1999 ; 140: 891-896.
- [155]. **Ferié J. (2006)** Skin disorders among schoolchildren in rural Tanzania and an assessment of contributing factors and therapeutic needs. MD thesis, Albert Ludwigs University: Freiburg im Breisgau, Germany. 226. (Available at www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/2505/pdf/Skin_Diseases_2006.pdf [Accessed November 11, 2011]).
- [156]. **Al-Saeed WY, Al-Dawood KM, Bukhari IA, Bahnassy AA.** Prevalence and pattern of skin disorders among female schoolchildren in Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2006 ; 27: 227-234.
- [157]. **Abolfotouh MA, Bahamdan K.** Skin disorders among blind and deaf male students in Southwestern Saudi Arabia. *Annals Saudi Med* 2000 ; 20: 161-164.
- [158]. **Tuncel AA, Erbagci Z.** Prevalence of skin diseases among male adolescent and post-adolescent boarding school students in Turkey. *J Dermatol* 2005 ; 32: 557-564.
- [159]. **Vikas B.** Extent and pattern of paediatric dermatoses in rural areas of central India. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1997; 63: 22-25.
- [160]. **Naldi L, Parazzini F, Gallus S.** Prevalence of atopic dermatitis in Italian schoolchildren: factors affecting its variation. *Acta Derm Venereol* 2009 ; 89: 122-125.
- [161]. **Komba EV, Mgonda YM.** The spectrum of dermatological disorders among primary school children in Dar es Salaam. *BMC Public Health* 2010 ; 10: 765.
- [162]. **Kumar V, Garg BR, Baruah MC.** Prevalence of dermatological diseases in schoolchildren in a semiurban area in Pondicherry. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1988; 54: 300-302.
- [163]. **Walter MT.** A clinical study on the tribal school students of Pachai Malai, Trichy District, Tamilnadu, India. [http:// openmed.nic.in/2008/01/Pachai_Malai.pdf](http://openmed.nic.in/2008/01/Pachai_Malai.pdf) 1999. [Accessed November 17, 2011].
- [164]. **Sharma NL, Sharma RC.** Prevalence of dermatologic diseases in schoolchildren of a high altitude tribal area of Himachal Pradesh. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1990 ; 56: 375-376.
- [165]. **Sharma NK, Garg BK, Goel M.** Pattern of skin diseases in urban schoolchildren. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1986; 52: 330-331.
- [166]. **Horn TD, Abanmi A (1997)** Analysis of the lymphocytic infiltrate in a case of vitiligo. *Am J Dermatopathol* 19:400-402
- [167]. **Ahn SK, Choi EH, Lee SH et al (1994)** Immunohistochemical studies from vitiligo – comparison between active and inactive lesions. *Yonsei Med J* 35:404-410
- [168]. **Al Badri AMT, Todd PM, Garioch JJ et al (1993).** An immunological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 170:149-155
- [169]. **Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W et al (1996)** Presence of T-cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 148:1219-1228

- [170]. **Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W et al (1993)** Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* 100:816-822
- [171]. **Attili VR, Attili SK (2008)** Lichenoid inflammation in vitiligo – a clinical and histopathologic review of 210 cases. *Int J Dermatol* 47:663-669
- [172]. **Kao CH, Yu HS (1990)** Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo. *J Dermatol* 17:287-96
- [173]. **Parvez, S.; Kang, M.; Chung, H.S.; Cho, C.; Hong, M.C.; Shin, M.K.; Bae, H.** Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytother. Res.* 2006, 20, 921-934.
- [174]. **Ando, H.; Kondoh, H.; Ichihashi, M.; Hearing, V.J.** Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127, 751-761.
- [175]. **Vance, K.W. ; Goding, C.R.** The transcription network regulating melanocyte development and melanoma. *Pigment Cell Res.* 2004, 17, 318-325.
- [176]. **Goding, C.R.** Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in the melanocyte lineage. *Genes Dev.* 2000, 14, 1712-1728.
- [177]. **Busca, R.; Ballotti, R.** Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000, 13, 60-69.
- [178]. **Hunt G.; Todd, C.; Cresswell, J.E.; Thody, A.J.** Alpha-melanocyte stimulating hormone and its analogue Nle4DPhe7 alpha-MSH affect morphology, tyrosinase activity and melanogenesis in cultured human melanocytes. *J. Cell Sci.* 1994, 107, 205-211.
- [179]. **KEGG Pathway database.** Available online: <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html> (accessed on 7 August 2012).
- [180]. **Takeda, K.; Yasumoto, K.; Takada, R.; Takada, S.; Watanabe, K.; Udono, T.; Saito, H.; Takahashi, K.; Shibahara, S.** Induction of melanocyte-specific microphthalmia-associated transcription factor by Wnt-3a. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 14013-14016.
- [181]. **Bellei, B.; Flori, E.; Izzo, E.; Maresca, V.; Picardo, M.** GSK3beta inhibition promotes melanogenesis in mouse B16 melanoma cells and normal human melanocytes. *Cell Signal* 2008, 20, 1750-1761.
- [182]. **Kim, D.S.; Park, S.H.; Kwon, S.B.; Park, E.S.; Huh, C.H.; Youn, S.W.; Park, K.C.** Sphingosylphosphorylcholine-induced ERK activation inhibits melanin synthesis in human melanocytes. *Pigment Cell Res.* 2006, 19, 146-153.
- [183]. **Wu, M.; Gong, L.; Haddad, M.M.; Bischof, O.; Campisi, J.; Yeh, E.T.; Medrano, E.E.** Regulation of microphthalmia-associated transcription factor MITF protein levels by association with the ubiquitin-conjugating enzyme hUBC9. *Exp. Cell Res.* 2000, 255, 135-143.
- [184]. **Kim, D.S.; Hwang, E.S.; Lee, J.E.; Kim, S.Y.; Kwon, S.B.; Park, K.C.** Sphingosine-1-phosphate decreases melanin synthesis via sustained ERK activation and subsequent MITF degradation. *J. Cell Sci.* 2003, 116, 1699-1706.
- [185]. **Palermo B, Campanelli R, Garbelli S et al (2001)** Specific cytotoxic T lymphocyte responses against MelanA/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo *J Invest Dermatol* 117:326-332
- [186]. **Bystryjn, J.-C. (1997)** Immune Mechanisms in Vitiligo. *Clinics in Dermatology* 15,853-861.
- [187]. **Park YK, Kim NS, Hann SK et al (1996)** Identification of autoantibody to melanocytes and characterisation of vitiligo antigen in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 11:111-120
- [188]. **Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC et al (2002)** Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present from patients with vitiligo. *Int J Dermatol* 39:840-843
- [189]. **Secarz E, Rjaa-Gabaglia C (2007)** Etiology of autoimmune disease: how T cells escape self-tolerance. *Methods Mol Biol* 380:271-284
- [190]. **Schallreuter KU, Chavan B, Rokos H et al (2005)** Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metabol* 86 :S27-S33
- [191]. **Song YH, Connor E, Li Y et al (1994)** The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet* 344:1049-1052

- [192]. **Taieb A (2000)** *Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res 13(Suppl 8):41–47*
- [193]. **Cui J, Harning R, Henn M, Bystry J–C (1992)** *Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. J Invest Dermatol 98:162–165*
- [194]. **Cui J, Arita Y, Bystry J–C (1995)** *Characterisation of vitiligo antigens. Pigment Cell Res 8:53–59*
- [195]. **Farrokhi S, Farsangi–Hojjat M, Noohpishah MK et al (2005)** *Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 19:706–711*
- [196]. **Hann SK, Koo SW, Kim JB et al (1996)** *Detection of antibodies to human melanoma cells in vitiligo and alopecia areata by Western blot analysis. J Dermatol 23:100–103*
- [197]. **Hann SK, Shin HK, Park SH et al (1996)** *Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by western blotting. Yonsei Med J 37:365–370*
- [198]. **Naughton GK, Eisinger M, Bystry J–C (1983)** *Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. J Exp Med 158: 246–251*
- [199]. **Naughton GK, Eisenger M, Bystry J–C (1983)** *Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. J Invest Dermatol 81:540–542*
- [200]. **Uda H, Takei M, Mishima Y et al (1984)** *Immunopathology of vitiligo vulgaris, Sutton’s leukoderma and melanomaassociated vitiligo in relation to steroid effects. II. The IgG and C3 deposits in the skin. J Cut Pathol 11:114–124*
- [201]. **Xie P, Geohegan WD, Jordan RE (1991)** *Vitiligo autoantibodies. Studies of subclass distribution and complement activation. J Invest Dermatol 96:627*
- [202]. **CUI J, HARNING R, HENN M, BYSTRYN J.C.** *Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. Journal of investigative dermatology, n°2, vol 98, février 1992, p.162–165.*
- [203]. **Song YH, Connor E, Li Y et al (1994)** *The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. Lancet 344:1049–1052*
- [204]. **Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF et al (1997)** *Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross–reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase*
- [205]. **Okamoto T, Irie RF, Fujii S et al (1998)** *Anti–tyrosinaserelated protein–2 immune response in vitiligo and melanoma patients receiving active–specific immunotherapy. J Invest Dermatol 111:1034–1039*
- [206]. **Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF et al (1998)** *Autoantibodies to human melanocyte–specific protein Pmel17 in the sera of vitiligo patients: a sensitive and quantitative radioimmunoassay (RIA). Clin Exp Immunol 114:333–338*
- [207]. **Ogg GS, Dunbar PR, Romero P et al (1998)** *High frequency of skin–homing melanocyte–specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. J Exp Med 6:1203–1208*
- [208]. **Waterman EA, Kemp EH, Gawkrödger DJ et al (2002)** *Autoantibodies in vitiligo patients are not directed to the melanocyte differentiation antigen MelanA/MART1. Clin Exp Immunol 129:527–523*
- [209]. **Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE et al (2002)** *The melanin–concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. J Clin Invest 109:923–930*
- [210]. **Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ et al (2001)** *The transcription factors SOX9 and SOX10 are melanocyte autoantigens related to vitiligo in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. J Biol Chem 276:35390–35395*
- [211]. **Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y et al (1996)** *Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. Clin Exp Immunol 105:84–88*
- [212]. **Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S et al (1997)** *Detection of tyrosinase autoantibodies in vitiligo patients using 35S–labelled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. J Invest Dermatol 109:69–73*
- [213]. **Xie Z, Chen DL, Jiao D et al (1999)** *Vitiligo antibodies are not directed to tyrosinase. Arch Dermatol 135:417–422*

- [214]. **Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ et al (1998)** Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol* 139:798-805
- [215]. **Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE et al (2002)** The melanin- concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest* 109:923-930
- [216]. **KEMP E.H, WEETMAN A.P, GAWKRODGER D.J, WATSON P.F, WATERMAN E.A, HAWES B.E, O'NEILL K, GOTTUMUKKALA R.** The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibodies responses in vitiligo. *Journal of clinical investigation*, n°7, vol 109, avril 2002, p.923-930.
- [217]. **GOTTUMUKKALA R, WATERMAN E.A, HERD L.M, GAWKRODGER D.J, WATSON P.F, WEETMAN A.P, KEMP E.H.** Autoantibodies in vitiligo patients recognize multiple domains of the melanin concentrating hormone receptor. *Journal of investigative dermatology*, n°4, vol 121, octobre 2003, p.765-770.
- [218]. **Betterle C, Del Prete GF, Peserico A et al (1976)** Autoantibodies in vitiligo. *Arch Dermatol* 112:1328
- [219]. **Brostoff J, Bor S, Feiwel M (1969)** Autoantibodies in patients with vitiligo. *Lancet* 2:177-178
- [220]. **Mandry RC, Ortiz LJ, Lugo-Somolinos A et al (1996)** Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol* 35:18-21
- [221]. **Wojdani A, Grimes PE, Loeb LJ et al (1992)** Detection of antibenzene ring antibodies in patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 98:644
- [222]. **Cooke A, Fehervari Z (2007)** Central and peripheral tolerance. In: Wiersinga WM, Drexhage HA, Weetman AP, Butz S (eds) *The thyroid and autoimmunity*. Georg Thieme, Stuttgart, pp 1-11
- [223]. **Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al (1997)** Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 17:393-398
- [224]. **Park YK, Kim NS, Hann SK et al (1996)** Identification of autoantibody to melanocytes and characterisation of vitiligo antigen in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 11:111-120
- [225]. **Austin LM, Boissy RE (1995)** Mammalian tyrosinaserelated protein-1 is recognized by autoantibodies from vitiliginous Smyth chickens. *Am J Pathol* 146:1529-1541
- [226]. **Norris DA, Kissinger RM, Naughton GK et al (1988)** Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes *in vitro* by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol* 90:783-789
- [227]. **Cui J, Arita, Y, Bystryn JC (1993)** Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 100:812-815
- [228]. **Gottumukkala RVS RK, Gavalas NG, Akhtar S et al (2006)** Function blocking autoantibodies to the melanin-concentrating hormone receptor in vitiligo patients. *Lab Invest* 86: 781-789
- [229]. **Fishman P, Azizi E, Shoenfeld Y et al (1993)** Vitiligo autoantibodies are effective against melanoma. *Cancer* 72: 2365-2369
- [230]. **Gilhar A, Zelickson B, Ulman Y et al (1995)** *In vivo* destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 105:683-686
- [231]. **Yi YL, Yu CH, Yu HS (2000)** IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol* 115:969-973
- [232]. **KEMP E.H, WATERMAN E.A, WEETMAN A.P.** Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert reviews in molecular medicine*, n°3, vol 20, juillet 2001, p.1-22.
- [233]. **Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE et al (2005)** 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol* 124:798-806
- [234]. **Lang KS, Caroli CC, Muhm D et al (2001)** HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8+ T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 116:891-897

- [235]. **Ogg GS, Dunbar PR, Romero P et al (1998)** High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 6:1203-1208
- [236]. **Palermo B, Campanelli R, Garbelli S et al (2001)** Specific cytotoxic T lymphocyte responses against MelanA/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo *J Invest Dermatol* 117:326-332
- [237]. **Dell'Anna ML, Picardo M (2006)** A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 19:406-411
- [238]. **Norris DA, Kissinger RM, Naughton GK et al (1988)** Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol* 90:783-789
- [239]. **Norris DA, Capin L, Muglia, JJ et al (1988)** Enhanced susceptibility of melanocytes to different immunologic effector mechanisms in vitro: potential mechanisms for post-inflammatory hypopigmentation and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1 (Suppl):113-123
- [240]. **Hann SK, Park YK, Lee KG et al (1992)** Epidermal changes in active vitiligo. *J Dermatol* 19:217-222
- [241]. **Baumer FE, Frisch W, Milbradt R, Holzmann H et al (1990)** Increased expression of the OKM5 antigen in blood monocytes in vitiligo. *Z Hautkr* 65:917-919
- [242]. **Cao T, Ueno H, Glaser C et al (2007)** Both Langerhans cells and interstitial DC cross-present melanoma antigens and efficiently activate antigen-specific CTL. *Eur J Immunol* 37:2657-2667
- [243]. **Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn JC (1988)** Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patient's sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol* 90:783-789
- [244]. **Buckley WR, Lobitz WC Jr (1953)** Vitiligo with a raised inflammatory border. *AMA Arch Derm Syphilol* 67: 316-320
- [245]. **Le Poole IC, van den Wijngaard RMJGJ, Westerhof W, Das PK (1996)** Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 148:1219-1228
- [246]. **De Boer OJ, van der Loos CM, Hamerlinck F et al (1994)** Reappraisal of in situ immunophenotypic analysis of psoriasis skin: interaction of activated HLA-DR + immunocompetent cells and endothelial cells is a major feature of psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 286:87-96
- [247]. **OGG G.S, DUNBAR P.R, ROMERO P, CHEN J.L, CERUNDOLO V.** High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in auto-immune vitiligo. *Journal of experimental medicine*, n°6, vol 188, septembre 1998, p.1203-1208.
- [248]. **MANDELCORN-MONSON R.L, SHEAR N.H, YAU E, SAMBHARA S, BARBER B.H, SPANER D, DEBENEDETTE M.A.** Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART1 and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *Journal of investigative dermatology*, n°3, vol 121, septembre 2003, p.550-556.
- [249]. **PALERMO B, CAMPANELLI R, GARBELLI S, MANTOVANI S, LANTELME E, BRAZZELLI V, ARDIGO M, BORRONI G, MARTINETTI M, BADULLI C, NECKER A, GIACHINO C.** Specific cytotoxic T lymphocyte responses against MelanA/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptides tetramers : the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *Journal of investigative dermatology*, n°2, vol 117, août 2001, p.326-332.
- [250]. **YEE C, THOMPSON J.A, ROCHE P, BYRD D.R, LEE P.P, PIEPKORN M, KENYON K, DAVIS M.M, RIDEELL S, GREENBERG P.D.** Melanocytes destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of T-cell mediated vitiligo. *Journal of experimental medicine*, n°11, vol 192, décembre 2000, p.1637-1643.

- [251]. **Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH et al (1994)** Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3515-3519
- [252]. **Moretti S, Spallanzani A, Amato L et al (2002)** New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* 15:87-92
- [253]. **Palermo B, Garbelli S, Mantovani S, Giachino C (2005)** Transfer of efficient anti-melanocyte T cells from vitiligo donors to melanoma patients as a novel immunotherapeutical strategy. *J Autoimmune Dis* 31:2-7
- [254]. **Durham-Pierre DG, Walters CS, Halder RM et al (1995)** Natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activity against melanocyte in vitiligo. *J Am Acad* 33:26-30
- [255]. **KEMP E.H, WATERMAN E.A, WEETMAN A.P.** Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert reviews in molecular medicine*, n°3, vol 20, juillet 2001, p.1-22.
- [256]. **MORETTI S, SPALLANZANI A, AMATO L, HAUTMANN G, GALLERANI I, FABIANI M, FABBRI P.** New insights into the pathogenesis of vitiligo : imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment cell research*, n°15, 2002, p.87-92.
- [257]. **Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhoff W et al (1996)** Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 148:1219-1228
- [258]. **Van den Wijngaard R, Asghar SS, Pijnenborg A et al (2002)** Aberrant expression of complement regulatory proteins, membrane cofactor protein and decay accelerating factor, in the involved epidermis of patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 146:80-87
- [259]. **Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M et al (2008)** Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else. *Exp Dermatol* 17:139-160
- [260]. **Trcka J, Moroi Y, Clynes RA et al (2002)** Redundant and alternative roles for activating Fc receptors and complement in an antibody-dependent model of autoimmune vitiligo. *Immunity* 16:861-868
- [261]. **LE POOL I.C, VAN DEN WIJNGAARD R.M.J.G.J, WESTERHOF W, DAS P.K.** Presence of T-cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *American journal of pathology*, n°4, vol 148, avril 1996, p.1219-1228
- [262]. **VAN DEN WIJNGAARD R.M.J.G.J, WANKOWICZ-KALINSKA A, LE POOL I.C, TIGGES B.J, WESTERHOF W, DAS P.K.** Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. *Laboratory investigation*, n°8, vol 80, 2000, p.1299-1309.
- [263]. **STEINHARD A.** Le vitiligo : la description de la maladie, l'étiologie et les traitements. Thèse de Pharmacie, Octobre 2002, Strasbourg.
- [264]. **Klippel M, Weil HP (1922)** Radicular distribution of vitiligo and nevi. *Presse Med* 30:388-390
- [265]. **Koga M (1977)** Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 97:255-261
- [266]. **Koga M, Tango T (1988)** Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 118:223-228
- [267]. **Musumed V (1951)** Sulla distribuzione radicolare della vitiligine. *Minerva Dermatol* 26:77-79
- [268]. **Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB (1983)** Vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin. *Plenum, New York*, pp 250-258
- [269]. **Scholtz JR, Williamson C (1951)** Vitiligo in apparent neural distribution. *Arch Dermatol Syphil* 64:366-368
- [270]. **Touraine A, Brizard A (1935)** La topographie radriculaire du vitiligo. *Bull Soc Fr Dermotol Syphil* 42:505-515
- [271]. **Gauthier Y, Taïeb A (2006)** Proposal for a new classification of segmental vitiligo of the face. *Pigment Cell Res (Abstract)* 19:515
- [272]. **Nelhaus G (1970)** Acquired unilateral vitiligo and poliosis of the head and subacute encephalitis with partial recovery. *Neurology* 20:965-974
- [273]. **Costea V (1961)** Leucoderma patches in the course of traumatic paralysis of the brachial plexus in a subject with insular cavities. *Act Dermat Venerol* 2:161-166

- [274]. **Lerner AB (1959)** Vitiligo. *J Invest Dermatol* 39:285-310
- [275]. **Lerner AB (1966)** Sympathectomy and gray hair. *Arch Dermatol* 93:235-236
- [276]. **Lerner AB (1966)** Vitiligo and sympathectomy. *Arch Dermatol* 94:269-278
- [277]. **Ferriol L (1905)** Vitiligo et tumeurs neurologiques de la moelle. *Rev Neurol Paris* 13:282-286
- [278]. **Tremieria S (1927)** Vitiligo from spinal anesthesia. *Rinascenza Medica* 4:107-108
- [279]. **Arnozan X, Lenoir L (1922)** Vitiligo avec troubles nerveux sensitifs et sympathiques : l'origine sympathique du vitiligo. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 12: 124-140
- [280]. **Fabian G (1951)** The spread of black pigment of the denervated skin of the guinea pig. *Acta Biol Acad Sci Hung* 4:471-479
- [281]. **Selemly (1955)** Vitiligo es psoriasis azonos oldali syringomyelia. *Borg Vener Szen* 9:94-96
- [282]. **Breatnach AS, Bors S, Willie L et al (1966)** Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 47:125-140
- [283]. **Gauthier Y, Surlève-Bazeille JE (1974)** Ultrastructure des fibres nerveuses peripheriques dermiques dans le vitiligo. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 81:550-554
- [284]. **Al'Abadie M, Gawkrödger DJ, Senior HJ et al (1992)** Neuro-ultrastructural and neuropeptides studies in vitiligo. *Clin Exp Dermatol (Abstract)* 15:824
- [285]. **Al'Abadie MS, Senior HJ et al (1994)** Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 131:160-165
- [286]. **Jakobowith D, Laties A (1953)** Direct adrenergic innervation of a teleost melanophore. *Anat Rec* 162: 501-504
- [287]. **Mac Guire J (1970)** Adrenergic control of melanocytes. *Arch Dermatol* 101:173-180
- [288]. **GAUTHIER Y, CARIO ANDRE M, TAIEB A.** A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment cell research*, n°16, 2003, p.322-332.
- [289]. **SCHALLREUTER K.U, WOOD J.M, ZIEGLER I, LEMKE K.R, PITTELKOW M.R, LINDSEY N.J, GUTLICH M.** Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochimica et biophysica acta*, no2, vol. 1226, 1994, p. 181-192.
- [290]. **GRANDO S.A, PITTELKOW M.R, SCHALLREUTER K.U.** Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *Journal of investigative dermatology*, vol 126, 2006, p.1948-1965.
- [291]. **Boissy RE, Manga P (2004)** On the etiology of contact/ occupational vitiligo. *Pigment Cell Res* 17:208-214
- [292]. **Dell'Anna ML, Camera E, Picardo M (2005)** Free radicals. In: Bos JD (ed) *Skin immune system*, 3rd edn. CRC press, Boca Raton, pp 287-313
- [293]. **292 16. Jimbow K, Chen H, Park JS et al (2001)** Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 144:55-65
- [294]. **Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM et al (1993)** Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 2:145-153
- [295]. **Schallreuter KU, Baharodan P, Picardo M et al (2008)** Vitiligo pathogenesis autoimmune disease, generic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 17:139-160
- [296]. **Taieb A (2000)** Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 13:41-47
- [297]. **Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G et al (2000)** Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 13:28-32
- [298]. **Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G et al (2000)** Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 13:28-32
- [299]. **Morrone A, Picardo M, De Luca C et al (1992)** Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 5:65-69
- [300]. **Rokos H, Beazley WD, Schallreuter KU (2002)** Oxidative stress in vitiligo: photo-oxidation of pterins produces H₂O₂ and pterin-6-carboxylic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 292:805-811

- [301]. **Schallreuter KU, Moore J, Wood JM et al (1999)** *In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. J Invest Dermatol Symp Proc 4:91-96*
- [302]. **SCHALLREUTER K.U, MOORE J, WOOD J.M, BEAZLEY W.D, GAZE D.C, TOBIN D.J, MARSHALL H.S, PANSKE A, PANZIG E, HIBBERTS N.A.** *In Vivo and In Vitro Evidence for Hydrogen Peroxide (H₂O₂) Accumulation in the Epidermis of Patients with Vitiligo and its Successful Removal by a UVB-Activated Pseudocatalase. Journal of Investigative Dermatology, n°1, vol 4, septembre 1999, p.91-96.*
- [303]. **WESTERHOF W, D'ISCHIA M.** *Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. Pigment cell research, vol 20, 2007, and p.345-359.*
- [304]. **SPENCER J.D, GIBBONS N.C.J, ROKOS H, PETERS E.M.J, WOOD J.M, SCHALLREUTER K.U.** *Oxydative stress via hydrogen peroxyde affects proopiomelanocortin peptides directly in the epidermis of patients with vitiligo. Journal of Investigative Dermatology, n°127, 2006, p.411-420.*
- [305]. **SCHALLREUTER K.U, MOORE J, WOOD J.M, BEAZLEY W.D, PETERS E.M, MARLES L.K, BEHRENS-WILLIAMS S.C, DUMMER R, BLAU N, THONY B.** *Epidermal H₂O₂ Accumulation Alters Tetrahydrobiopterin (6BH₄) Recycling in Vitiligo: Identification of a General Mechanism in Regulation of All 6BH₄-Dependent Processes? Journal of Investigative Dermatology, n°116, 2001, p.167-174.*
- [306]. **DELL'ANNA M.L, PICARDO M.** *A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenic mechanisms in vitiligo. Pigment cell research, n°5, vol 19, 2006, p.406-411.*
- [307]. **BOISSY R.E, MANGA P.** *On the etiology of contact/occupational vitiligo. Pigment cell research, n°3, vol 17, 2004, p.208-214.*
- [308]. **Majumder PP, Das SK, Li CC (1988)** *A genetical model for vitiligo. Am J Hum Genet 43:119-125*
- [309]. **Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ (1995)** *Associated autoimmunity in Addison's disease. J Autoimmun 8:121-130*
- [310]. **Tripathi RK, Flanders DJ, Young TL et al (1999)** *Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) locus lacks linkage to human vitiligo or osteopetrosis: an evaluation. Pigment Cell Res 12:187-192*
- [311]. **Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M et al (2002)** *Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. Hum Genet 110:334-342*
- [312]. **Fain PR, Babu SR, Bennett DC et al (2006)** *HLA class II haplotype DRB1*04-DQB1*0301 contributes to risk of familial generalized vitiligo and early disease onset. Pigment Cell Res 19:51-57*
- [313]. **Casp CB, She JX, McCormack WT (2003)** *Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. Genes Immun 4:492-499*
- [314]. **Chen JJ, Huang W, Gui JP et al (2005)** *A novel linkage to generalized vitiligo on 4q13-q21 identified in a genomewide linkage analysis of Chinese families. Am J Hum Genet 76: 1057-1065*
- [315]. **Liu JB, Li M, Chen H et al (2007)** *Association of vitiligo with HLA-A2: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 21:205-213*
- [316]. **Canton I, Akhtar S, Gavalas NG et al (2005)** *A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo. Genes Immun 6:584-587*
- [317]. **Onunu AN, Kubeyinje EP (2003)** *Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. Int J Dermatol 42:800-802*
- [318]. **Abanmi A, Al Harthi F, Zouman A et al (2008)** *Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms in Saudi patients with vitiligo. Dis Markers 24:51-57*

- [319]. **Alkhateeb A, Fain PR, Spritz RA (2005)** Candidate functional promoter variant in the *FOXD3* melanoblast developmental regulator gene in autosomal dominant vitiligo. *J Invest Dermatol* 125:388-391
- [320]. **Itirli G, Pehlivan M, Alper S et al (2005)** Exon-3 polymorphism of *CTLA-4* gene in Turkish patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 38:225-227
- [321]. **Kemp EH, Ajjan RA, Waterman EA et al (1999)** Analysis of a microsatellite polymorphism of the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 140:73-78
- [322]. **Brand O, Gough S, Heward J (2005)** HLA, *CTLA-4*, and *PTPN22*: the shared genetic master-key to autoimmunity? *Expert Rev Mol Med* 7:1-15
- [323]. **Gough SCL, Walker LSK, Sansom DM (2005)** *CLTA4* gene poly morphism and autoimmunity. *Immunol Rev* 204: 102-115
- [324]. **Xia Q, Zhou WM, Liang YH et al (2006)** MHC haplotypic association in Chinese Han patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:941-946
- [325]. **Jin SY, Park HH, Li GZ et al (2004)** Association of estrogen receptor 1 intron 1 C/T polymorphism in Korean vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 35:181-186
- [326]. **Vang T, Miletic AV, Bottini N et al (2007)** Protein tyrosine phosphatase *PTPN22* in human autoimmunity. *Autoimmunity* 40:453-461
- [327]. **Birlea S, Birlea M, Cimponeriu D et al (2006)** Autoimmune diseases and vitamin D receptor *Apa-1* polymorphism are associated with vitiligo in a small inbred Romanian community. *Acta Derm Venereol* 86:209-214
- [328]. **Sharma VK, Dawn G, Kumar B (1996)** Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 35:22-27
- [329]. **Zamani M, Spaepen M, Sghar SS, et al (2001)** Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol* 145:90-94
- [330]. **Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ (1994)** Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet* 55:981-990
- [331]. **Tastan HB, Akar A, Orkunoglu FE et al (2004)** Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 17: 181-184
- [332]. **Tursen U, Kaya TI, Erdal ME et al (2002)** Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 294:143-146
- [333]. **Onay H, Pehlivan M, Alper S et al (2007)** Might there be a link between mannose binding lectin and vitiligo? *Eur J Dermatol* 17:146-148
- [334]. **Alkhateeb A, Stetler GL, Old W et al (2002)** Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (*AIS1*) to chromosome 1p31.3-p32.2. *Hum Mol Genet* 11:661-667
- [335]. **Fain PR, Gowan K, LaBerge GS et al (2003)** A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of *AIS1* on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 72:1560-1564
- [336]. **Strömberg S, Björklund MG, Asplund A et al (2008)** Transcriptional profiling of melanocytes from patients with vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res* 21: 162-171
- [337]. **Chen JJ, Huang W, Gui JP et al (2005)** A novel linkage to generalized vitiligo on 4q13-q21 identified in a genomewide linkage analysis of Chinese families. *Am J Hum Genet* 76: 1057-1065
- [338]. **Jin Y, Mailloux CM, Gowan K et al (2007)** *NALP1* in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 356:1216-1225
- [339]. **Johansson CM, Zunec R, Garcia MA et al (2004)** Chromosome 17p12-q11 harbors susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Hum Genet* 115:230-238
- [340]. **Jin Y, Birlea SA, Fain PR et al (2007)** Genetic variations in *NALP1* are associated with generalized vitiligo in a Romanian population. *J Invest Dermatol* 127:2558-2562
- [341]. **Faustin B, Lartigue L, Bruey J-M et al (2007)** Reconstituted *NALP1* inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell* 25:713-724
- [342]. **Bruey J-M, Bruey-Sedano N, Luciano F et al (2007)** *Bcl-2* and *Bcl-XL* regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with *NALP1*. *Cell* 129:45-56

- [343]. **Gregersen P (2007)** Modern genetics, ancient defenses, and potential therapies. *New Engl J Med* 356:1263–1266
- [344]. **Laberge G, Mailloux CM, Gowan K et al (2005)** Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 18: 300–305
- [345]. **Ando I, Chi HI, Nakagawa H et al (1993)** Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol* 129:408–410
- [346]. **Schallreuter KU, Levenig C, Kühnl P et al (1993)** Histocompatibility antigens in vitiligo: Hamburg study on 102 patients from northern Germany. *Dermatology* 187: 186–192
- [347]. **Kingo K, Aunin E, Karelson M et al (2007)** Gene expression analysis of melanocortin system in vitiligo. *J Dermatol Sci* 48:113–122
- [348]. **Hruby VJ, Wilkes BC, Hadley ME et al (1987)** Alphanelanotropin: the minimal active sequence in the frog skin bioassay. *J Med Chem* 30:2126–2130
- [349]. **Eipper BA, Mains RE (1980)** Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocr Rev* 1:1–27
- [350]. **Mozzanica N, Villa ML, Foppa S et al (1992)** Plasma alphanelanocyte-stimulating hormone, beta-endorphin, met-enkephalin, and natural killer cell activity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 26: 693–700
- [351]. **Caixia T, Daming Z, Xiran L (2001)** Levels of beta-endorphin in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 26:62–66
- [352]. **Pichler R, Sfetsos K, Badics B et al (2006)** Vitiligo patients present lower plasma levels of alpha-melanotropin immunoreactivities. *Neuropeptides* 40:177–183
- [353]. **Lerner AB, Snell RS, Chanco-Turner ML, McGuire JS (1966)** Vitiligo and sympathectomy. The effect of sympathectomy and alpha-melanocyte stimulating hormone. *Arch Dermatol* 94:269–278
- [354]. **Gokhale BB, Gokhale TB (1976)** Corticotropin and vitiligo (preliminary observations). *Br J Dermatol* 95:329
- [355]. **Hernández-Pérez E (1979)** Vitiligo treated with ACTH. *Int J Dermatol* 18:578–579
- [356]. **Al-Omari H, al-Sugair S, Ab Hussain A (1989)** Intralesional injection of tetracosactid in the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 28:682
- [357]. **Na GY, Lee KH, Kim MK et al (2003)** Polymorphisms in the melanocortin-1 receptor (MC1R) and agouti signaling protein (ASIP) genes in Korean vitiligo patients. *Pigment Cell Res* 16:383–387
- [358]. **Pichler R, Sfetsos K, Badics B et al (2006)** Vitiligo patients present lower plasma levels of alpha-melanotropin immunoreactivities. *Neuropeptides* 40:177–183
- [359]. **Seidah NG, Benjannet S, Hamelin J et al (1999)** The subtilisin/ kexin family of precursor convertases. Emphasis on PC1, PC2/7B2, POMC and the novel enzyme SKI-1. *Ann N Y Acad Sci* 885:57–74
- [360]. **Spencer JD, Gibbons NC, Rokos H et al (2006)** Oxidative stress via hydrogen peroxide affects proopiomelanocortin peptides directly in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 127:411–420
- [361]. **Spencer JD, Gibbons NC, Böhm M, Schallreuter KU (2008)** The Ca²⁺-binding capacity of epidermal furin is disrupted by H₂O₂-mediated oxidation in vitiligo. *Endocrinology* 149:1638–1645
- [362]. **Széli M, Baltás E, Bodai L et al (2008)** The Arg160Trp allele of melanocortin-1 receptor gene might protect against vitiligo. *Photochem Photobiol* 84:565–571
- [363]. **Thody AJ, Ridley K, Penny RJ et al (1983)** MSH peptides are present in mammalian skin. *Peptides* 4:813–816
- [364]. **Voisey J, van Daal A (2002)** Agouti: from mouse to man, from skin to fat. *Pigment Cell Res* 15:10–18
- [365]. **Robbins LS, Nadeau JH, Johnson KR et al (1993)** Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell* 72:827–834

- [366]. **Arck PC, Overall R, Spatz K et al (2006)** Towards a free radical theory of graying: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J* 20:1567-1569
- [367]. **Broquet AH, Thoma G, Masliah J et al (2003)** Expression of the molecular chaperone Hsp70 in detergent-resistant microdomains correlates with its membrane delivery and release. *J Biol Chem* 278:21601-21606
- [368]. **Dell'anna ML, Ottaviani M, Albanesi V et al (2007)** Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol* 127: 1226-1233
- [369]. **D'Silva P, Liu Q, Walter W et al (2004)** Regulated interactions of Hsp70 with Tim44 at the translocon in the mitochondrial inner membrane. *Nat Struct Mol Biol* 11: 1084-1091
- [370]. **Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A (1996)** Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 35:21-26
- [371]. **Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE et al (2005)** 4-tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol* 124:798-806
- [372]. **Onay H, Pehlivan M, Alper S et al (2007)** Might there be a link between mannose binding lectin and vitiligo? *Eur J Dermatol* 17:146-148
- [373]. **Nobre V, Guedes AC, Proietti FA (2007)** Increased prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatology clinic. *Intervirology* 50:316-318
- [374]. **Koebner H (1877)** Zur Aetiologie der Psoriasis. *Vrtljscher Dermatol Syphil* 1876 8:559-561
- [375]. **Gopinathan T (1965)** A study of the lesion of vitiligo. *Arch Dermatol* 91:397-404
- [376]. **Njoo MD, Das PK, Bos JD et al (1999)** Association of the Koebner's phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 135: 407-413
- [377]. **Ortonne JP (1983)** Vitiligo. In: Ortonne JP (ed) *Vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin*. Plenum, New York, pp 163-310
- [378]. **Seif El-Nas RH, El-Hefnawi H (1963)** Koebner's phenomenon in dermatology: a study and report of some unusual stigmata of this phenomenon. *J Egypt Med Assoc* 46: 1067-108
- [379]. **Bleehen SS, Hall-Smith P (1970)** Brassiere depigmentation: light and electron microscope studies *Br J Dermatol* 83:157-160
- [380]. **Gauthier Y (1995)** The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *Eur J Dermatol* 5:704-708
- [381]. **Levai M (1958)** A study of certain contributory factors in the development of vitiligo in South Indian patients. *Arch Dermatol* 78:364-371
- [382]. **Levai M (1958)** The relation ship of pruritus and local skin conditions to the development of vitiligo. *Arch Dermatol* 78:372-377
- [383]. **Sweet RD (1978)** Vitiligo as Koebner's phenomenon. *Br J Dermatol* 99:223-224
- [384]. **Asboe-Hansen G (1954)** Depigmentation itching. *Acta Derm Venereol* 34:1-3
- [385]. **Eyre RW, Krueger GG (1982)** Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis and its relation to disease activity: Koebner and reverse Koebner reactions. *Br J Dermatol* 106:153-159
- [386]. **Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS et al (1994)** Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 131:160-165
- [387]. **Gauthier Y, Cario-André M, Lepreux S et al (2003)** Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 148:95-101
- [388]. **Gauthier Y, Cario-André M, Taieb A (2003)** A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 16:322-327
- [389]. **Jin Y, Mailloux C, Gowan K et al (2007)** NALP1 in vitiligo associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 356:1216-1225
- [390]. **Mottaz JH, Thorne G, Zelicson As (1971)** Response of the epidermal melanocyte to minor trauma. *Arch Dermatol* 104:611-618

- [391]. **Boissy RE, Nordlund JJ (1995) Biology of vitiligo.** In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK et al (eds) *Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology.* WB Saunders, Philadelphia
- [392]. **Boissy RE, Manga P (2004) On the etiology of contact/ occupational vitiligo.** *Pigment Cell Res* 17:208-214
- [393]. **Lerner AB (1971) On the etiology of vitiligo and grey hair.** *Am J Med* 51:141-147
- [394]. **Cummings MP, Nordlund JJ (1995) Chemical leukoderma: fact or fancy.** *Am J Contact Dermatitis* 6:122-127
- [395]. **Malten KE, Seutter E, Hara I et al (1971) Occupational vitiligo due to paratertiary butylphenol and homologues.** *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 57:115-134
- [396]. **Ortonne J-P, Bose SK (1993) Vitiligo: where do we stand?** *Pigment Cell Res* 6:61-72
- [397]. **Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y et al (1968) Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines and other compounds.** *J Invest Dermatol* 50:103-117
- [398]. **Gellin GA, Maibach HI, Misiaszek MH (1979) Detection of environmental depigmenting substances.** *Contact Dermatitis* 5:201-213
- [399]. **Lerner AB (1971) On the etiology of vitiligo and grey hair.** *Am J Med* 51:141-147
- [400]. **Bickley LK, Papa CM (1989) Chronic arsenicism with vitiligo, hyperthyroidism, and cancer.** *N J Med* 86(5):377-380
- [401]. **Flickinger CW (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone - a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits.** *Am Industr Hyg Assoc J* 37:596-606
- [402]. **Ito Y, Jimbow K, Ito S (1987) Depigmentation of black guinea pig skin by topical application of cysteaminyphenol, cysteinylphenol, and related compounds.** *J Invest Dermatol* 88:77-82
- [403]. **Levin CY, Maibach H (2001) Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options.** *Clin Dermatol* 2:213-217
- [404]. **Selvaag E (1996) Chloroquine-induced vitiligo. A case report and review of the literature.** *Acta Derm Venereol* 76:166-167
- [405]. **Sun CC (1987) Allergic contact dermatitis of the face from contact with nickel and ammoniated mercury in spectacle frames and skin-lightening creams.** *Contact Dermatitis* 17: 306-309
- [406]. **Yusof Z, Pratap RC, Nor M et al (1990) Vogt-Koyanagi- Harada syndrome - a case report.** *Med J Malaysia* 45:70-73
- [407]. **Boissy RE, Lamoreux ML (1988) Animal models of an acquired pigmentary disorder-vitiligo.** *Prog Clin Biol Res* 256:207-218
- [408]. **Rodriguez M, Garcia-Barona V, Pena L et al (1997) Grey horse melanotic condition: a pigmentary disorder.** *J Equine Vet Sci* 17:677-681
- [409]. **Seltenhammer MH, Simhofer H, Scherzer S et al (2003) Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzaner horses.** *Equine Vet J* 35:153-157
- [410]. **Gebhart W, Niebauer G (1977) Connections between pigment loss and melanogenesis in gray horses of the Lipizzaner breed.** *Yale J Biol Med* 50:45
- [411]. **Naughton GK, Mahaffey M, Bystryn J-C (1986) Antibodies to surface antigens of pigmented cells in animals with vitiligo.** *Proc Soc Exp Biol Med* 181:423-426
- [412]. **Hook RR Jr, Aultman MD, Adelstein EH et al (1979) Influence of selective breeding on the incidence of melanoma in Sinclair miniature swine.** *Int J Cancer* 24: 668-672
- [413]. **Hook RR Jr, Berkelhammer J, Oxenhandler RW (1982) Melanoma: Sinclair swine melanoma.** *Am J Pathol* 108: 130-133
- [414]. **Millikan LE, Hook RR, Manning PJ (1973) Immunobiology of melanoma. Gross and ultrastructural studies in a new melanoma model: the Sinclair swine.** *Yale J Biol Med* 46: 631-645
- [415]. **Misfeldt ML, Grimm DR (1994) Sinclair miniature swine: an animal model of human melanoma.** *Vet Immunol Immunopathol* 43:167-175
- [416]. **Nordlund JJ, Lerner AB (1977) On the causes of melanomas.** *Am J Pathol* 89:443-448

- [417]. **Berkelhammer J, Ensign BM, Hook RR et al (1982)** Growth and spontaneous regression of swine melanoma: relationship of in vitro leukocyte reactivity. *JNCI* 68:461–468
- [418]. **Burns RP, Tidwell M (1986)** Experimental ocular malignant melanoma in Sinclair swine. *Curr Eye Res* 5:257–262
- [419]. **Cui J, Chen D, Misfeldt ML et al (1995)** Antimelanoma antibodies in swine with spontaneously regressing melanoma. *Pigment Cell Res* 8:60–63
- [420]. **Richerson JT, Burns RP, Misfeldt ML (1989)** Association of uveal melanocyte destruction in melanoma-bearing swine with large granular lymphocyte cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:2455–2460
- [421]. **Cerundolo R, De Caprariis D, Esposito L et al (1993)** Vitiligo in two water buffaloes: histological, histochemical, and ultrastructural investigations. *Pigment Cell Res* 6:23–28
- [422]. **Erf GF (2008)** Autoimmune diseases of poultry. In: Davison F, Kaspers B, Schat K (eds) *Avian immunology*. Elsevier, London
- [423]. **Smyth JR Jr (1989)** The Smyth chicken: a model for autoimmune amelanosis. *Poult Biol* 2:1–19
- [424]. **Smyth JR Jr, McNeil M (1999)** Alopecia areata and universalis in the Smyth chicken model for spontaneous autoimmune vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 4:211–215
- [425]. **Wick G, Andersson L, Hala K et al (2006)** Avian models with spontaneous autoimmune diseases. *Adv Immunol* 92:71–117
- [426]. www.equusdreams.com/GreyHorseMelanomas-AVigil.html
- [427]. **Dr N Jack**, Dept Animal Science, Division of Agriculture, University of Arkansas, Fayetteville, AR
- [428]. **Dr D. Kraemer and O. Ash**, Texas A&M University, Sinclair Swine Research Project, College Station, TX
- [429]. **Dr L Gomez-Raya**, University of Nevada, Reno, NV
- [430]. **Dr F. Roperto**, University of Naples Federico II, Naples, Italy
- [431]. **Moellmann G, Klein-Angerer S, Scollay DA et al (1982)** Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 79:321–330
- [432]. **Cui J, Arita Y, Bystryn JC (1993)** Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 100:812–815
- [433]. **Uda H, Takei M, Mishima Y (1984)** Immunopathology of vitiligo vulgaris, Sutton's leukoderma and melanoma-associated vitiligo in relation to steroid effects, II: the IgG and C3 deposits in the skin. *J Cutan Pathol* 11:114–124
- [434]. **Falabella R, Arrunategui A, Barona MI, Alzate A (1995)** The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol* 32: 228–232
- [435]. **Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W (1999)** Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 135:407–413
- [436]. **VITILIGO A MONOGRAPH ON THE BASIC AND CLINICAL SCIENCE: definition**
- [437]. **SEUNG-KYUNG HANNMD, JAMES J. NORDLUNDMD** VITILIGO A MONOGRAPH ON THE BASIC AND CLINICAL SCIENCE
- [438]. **Brocq, L., ed. (1892)** *Traitement des Maladies de la Peau*, pp. 853–855. Doin, Paris.
- [439]. **Al Badri AMT, Todd PM, Garioch JJ et al (1993)**. An immunological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 170:149–155
- [440]. **Aronson PJ, Hashimoto K (1987)** Association of IgA antimelanoma antibodies in the sera of vitiligo patients with active disease. *J Invest Dermatol* 88:475
- [441]. **Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, et al (2004)**. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 51:383–390.
- [442]. **Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB (1983)**. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. In: Parrish JA, Fitzpatrick TB (eds) *Monographs in topics in dermatology*. Plenum, New York, p 683.

- [443]. **Ortonne JP (2007)**. *Vitiligo and other disorders of hypopigmentation*. In: *Bolognia J, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) Dermatology*. Mosby, New York, pp 913–938.
- [444]. **Chun WH, Hann SK (1997)**. *The progression of nonsegmental vitiligo: clinical analysis of 318 patients*. *Int J Dermatol* 36:908–910.
- [445]. **Buckley WR, Lobitz WC Jr (1953)**. *Vitiligo with a raised inflammatory border*. *AMA Arch Derm Syphilol* 67: 316–320.
- [446]. **Ishii M, Hamada T (1981)**. *Ultrastructural studies of vitiligo with inflammatory raised borders*. *J Dermatol* 8:313–322.
- [447]. **Ortonne JP, Baran R, Civatte J (1979)**. [Vitiligo with an inflammatory border. Apropos of 2 cases with review of the literature (18 cases)]. *Ann Dermatol Venereol* 106: 613–615.
- [448]. **Watzig V (1974)** [Vitiligo with inflammatory marginal dam]. *Dermatol Monatsschr* 160:409–413.
- [449]. **Arata J, Abe–Matsuura Y (1994)**. *Generalized vitiligo preceded by a generalized figurate erythemasquamous eruption*. *J Dermatol* 21:438–441.
- [450]. **Le Poole C (2006)**. *Vitiligo vulgaris*. In: *Nordlund J (ed) The pigmentary system*. Blackwell, Oxford, pp 551–598.
- [451]. **Liu JB, Li M, Yang S, et al (2005)**. *Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients*. *Clin Exp Dermatol* 30:327–331.
- [452]. **Mulekar SV, Al Issa A, Asaad M, et al (2006)**. *Mixed vitiligo*. *J Cutan Med Surg* 10:104–107.
- [453]. **Fagnoli MC, Bolognia JL (1995)**. *Pentachrome vitiligo*. *J Am Acad Dermatol* 33:853–856.
- [454]. **Sehgal VN, Srivastava G (2007)**. *Vitiligo: compendium of clinico–epidemiological features*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73:149–156.
- [455]. **Ivker R, Goldaber M, Buchness MR (1994)**. *Blue vitiligo*. *J Am Acad Dermatol* 30:829–831.
- [456]. **Bang JS, Lee JW, Kim TH et al (2000)** *Comparative clinical study of segmental and non–segmental vitiligo*. *Kor J Dermatol* 38:1037–1044
- [457]. **Barona SK, Arruneteguy A, Falabella R (1995)** *An epidemiologic case–control study in a population with vitiligo*. *J Am Acad Dermatol* 33:621–625
- [458]. **Bolognia JL, Orlow SJ, Glick SA (1994)** *Lines of Blaschko*. *J Am Acad Dermatol* 31:157–190
- [459]. **El Mofty AM, El Mofty M (1980)** *Vitiligo: a symptom complex*. *Int J Dermatol* 19:237–244
- [460]. **Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A (2003)** *A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy?* *Pigment Cell Res* 16:322–332
- [461]. **Hann SK, Lee HJ (1996)** *Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients*. *J Am Acad Dermatol* 35:671–674
- [462]. **Hann SK, Park SK, Chan WH (1997)** *Clinical features of vitiligo*. *Clinic Dermatol* 15:891–897
- [463]. **Hann SK, Chang HJ, Lee HS (2000)** *The classification of segmental vitiligo on the face*. *Yonsei Med J* 41:209–212
- [464]. **Koga M, Tango T (1988)** *Clinical features and course of type A and type B vitiligo*. *Br J Dermatol* 118:223–228
- [465]. **Lee SJ, Cho SB, Hann SK (2007)** *Classification of vitiligo*. In: *Gupta S, Olsson M, Kanwar AJ, Ortonne JP (eds) Surgical management of vitiligo*. Blackwell, Oxford, pp 20–30
- [466]. **Lerner AB (1959)** *Vitiligo*. *J Invest Dermatol* 32:285–310
- [467]. **Park K, Youn JL, Lee YS (1988)** *A clinical study of 326 cases of vitiligo*. *Korean J Dermatol* 26:200–205
- [468]. **Taïeb A, Picardo M; VETF Members (2007)** *The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force*. *Pigment Cell Res* 20:27–35
- [469]. **Shah AS, Supapannachart N, Nordlund JJ (1993)** *Acquired hypomelanotic disorders*. In: *Levine N (ed) Pigmentation and pigmentary disorders*. CRS, Boca Raton, pp 337–351
- [470]. **Song MS, Hann SK, Ahn PS et al (1994)** *Clinical study of vitiligo: comparative study of Type A and Type B vitiligo*. *Annals Dermatol* 6:22–30
- [471]. **Tan WP, Goh BK, Tee SI, Kumarasinghe SPW (2007)** *Clinical profile of vitiligo in Singapore*. In: *Second Meeting of the Asian Society for Pigment Cell Research, Singapore, July 2007 (abstract in Pigment Cell Res* 20:253)

- [472]. **Hann SK, Nordlund JJ (eds) (2000)** *Clinical features of generalized vitiligo*. In: *Vitiligo*. Blackwell, Oxford, pp 81–88
- [473]. **Aydogan K, Turan OF, Onart S et al (2006)** *Audiological abnormalities in patients with vitiligo*. *Clin Exp Dermatol* 31:110–113
- [474]. **Naughton GK, Eisenger M, Bystryn JC (1983)** *Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo*. *J Exp Med* 158:246–251
- [475]. **Sehgal VN (1974)** *A clinical evaluation of 202 cases of vitiligo*. *Cutis* 14:439–445
- [476]. **Costa OG (1947)** *Vitiligo in Brazil*. *Br J Dermatol* 104–108
- [477]. **Coulan J and Esquier DA (1926)** *Vitiligo*. *Bull Soc Franc Syph* 33:681
- [478]. **Chitole VR (1991)** *Overgrafting for leukoderma of the lower lip: a new application of an already established method*. *Ann Plast Surg* 26:289–290
- [479]. **Coondoo A, Sen N, Panja RK (1976)** *Leucoderma of the lips*. *Indian J Dermatol* 21:29–33
- [480]. **Al–Mutairi N, Sharma AK (2006)** *Profile of vitiligo in Farwaniya region in Kuwait*. *Kuwait Med J* 38:128–131
- [481]. **Bose SK (2007)** *Herpes simplex viral infection in association with lip leucoderma*. *J Dermatol* 34:280–281
- [482]. **Casals A (1943)** *Vitiligo*. *Rev Med Trop* 9:15
- [483]. **Dogra S, Parsad D, Handa S, Kanwar AJ (2005)** *Late onset vitiligo: a study of 182 patients*. *Int J Dermatol* 44:193–196
- [484]. **Dummet CO (1959)** *The oral tissues in vitiligo*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 12:1073–1079
- [485]. **Dutta AK, Mandal SB (1969)** *Clinical study of 650 vitiligo cases and their classification*. *Indian J Dermatol* 14:103–115
- [486]. **Ortonne JP (2002)** *Depigmentation of hair and mucous membrane*. In: Hann S–K, Nordlund JJ (eds) *Vitiligo*, 1st edn. Blackwell, Oxford, pp 76–80
- [487]. **Gaffoor PM (1984)** *Depigmentation of male genitalia*. *Cutis* 34:492–494
- [488]. **Moss TR, Stevenson CJ (1981)** *Incidence of male genital vitiligo. Report of screening programme*. *Br J Venereal Dis* 57:145–146
- [489]. **Osborne GE, Francis ND, Bunker CB (2000)** *Synchronous onset of penile lichen sclerosus and vitiligo*. *Br J Dermatol* 143:218–219
- [490]. **Hann SK, Chun WH, Park YK (1997)** *Clinical characteristics of progressive vitiligo*. *Int J Dermatol* 36:353–355
- [491]. **Song MS, Hann SK, Ahn PS et al (1994)** *Clinical study of vitiligo: comparative study of type A and B vitiligo*. *Ann Dermatol* 6:22–30
- [492]. **Seghal VN (1974)** *A Clinical evaluation of 202 cases of vitiligo*. *Cutis* 14:439–445
- [493]. **Hann SK, Lee HJ (1996)** *Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients*. *JAm Acad Dermatol* 35:671–674
- [494]. **Ortonne JP (2000)** *Depigmentation of hair and mucous membranes*. In: Hann SK, Nordlund JJ (eds) *Vitiligo*. Blackwell Science, Oxford, pp 77–80
- [495]. **Boissy RE, Hornyak TJ (2006)** *Extracutaneous melanocytes*. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ (eds) *The pigmentary system: physiology and pathophysiology*. Blackwell Scientific, Oxford
- [496]. **Mills MD, Albert DM (2000)** *Ocular and otic findings in vitiligo*. In: Hann SK, Nordlund JJ (eds) *Vitiligo: a monograph on the basic and clinical sciences*. Blackwell Science, Oxford
- [497]. **Albert DM, Nordlund JJ, Lerner AB (1979)** *Ocular abnormalities occurring with vitiligo*. *Ophthalmology* 86: 1145–1158
- [498]. **Albert DM, Wagoner MD, Pruett RC et al (1983)** *Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium*. *Br J Ophthalmol* 67:153–156
- [499]. **Biswas G, Barbhuiya JN, Biswas MC et al (2003)** *Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo*. *J Indian Med Assoc* 101:478–480
- [500]. **Bulbul Baskan E, Baykara M, Ercan I et al (2006)** *Vitiligo and ocular findings: a study on possible associations*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:829–833
- [501]. **Cowan CL, Halder RM, Grimes PE et al (1986)** *Ocular disturbances in vitiligo*. *J Am Acad Dermatol* 15:17–24

- [502]. **Ayotunde A, Olakunle G (2005)** Ophthalmic assessment in black patients with vitiligo. *J Natl Med Assoc* 97:286-287
- [503]. **Mills MD, Albert DM (2000)** Ocular and otic findings in vitiligo. In: Hann SK, Nordlund JJ (eds) *Vitiligo: a monograph on the basic and clinical sciences*. Blackwell Science, Oxford
- [504]. **Moorthy RS, Inomata H, Rao NA (1995)** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (review). *Surv Ophthalmol* 39: 265-292
- [505]. **Andreoli CM, Foster CS (2006)** Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 46:111-22
- [506]. **Wagoner MD, Albert DM, Lerner AB et al (1983)** New observations on vitiligo and ocular disease. *Am J Ophthalmol* 96:16-26
- [507]. **Smyth JR Jr (1989)** The Smyth chicken: a model for autoimmune amelanosis. *CRC Crit Rev Poult Biol* 2:1-19
- [508]. **Sugiura S (1978)** Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 22:9-35
- [509]. **Boissy RE, Smyth JR Jr, Fite KV (1983)** Progressive cytologic changes during the development of delayed feather amelanosis and associated choroidal defects in the DAM chicken line. A vitiligo model. *Am J Pathol* 111:197-212
- [510]. **Goldgeier MH, Klein LE, Klein-Angerer S et al (1984)** The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain. *J Invest Dermatol* 82:235-238
- [511]. **Symmers W (1905)** Pigmentation of the pia mater with special reference to the brain of modern Egyptians. *J Anat* 40: 25-27
- [512]. **Nordlund JJ, Albert DM, Forget BM et al (1980)** Halo nevi and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: manifestations of vitiligo. *Arch Dermatol* 116:690-692
- [513]. **Meyer zum Gottesberge AM (1988)** Physiology and pathophysiology of inner ear melanin. *Pigment Cell Res* 1:238-249
- [514]. **Read AP, Newton VE (1997)** Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 34:656-65
- [515]. **Conlee JW, Bennett ML (1993)** Turn-specific differences in the endocochlear potential between albino and pigmented guinea pigs. *Hear Res* 65:141-150
- [516]. **Dereymaeker AM, Fryns JP, Ars J et al (1989)** Retinitis pigmentosa, hearing loss and vitiligo: report of two patients. *Clin Genet* 35:387-389
- [517]. **Nikiforidis GC, Tsambaos DG, Karamitsos DS et al (1993)** Abnormalities of the auditory brainstem response in vitiligo. *Scand Audiol* 22:97-100
- [518]. **Orecchia G, Marelli MA, Fresa D et al (1989)** Audiologic disturbances in vitiligo (letter to the editor). *J Am Acad Dermatol* 21:1317-1318
- [519]. **Tosti A, Bardazzi F, Tosti G et al (1987)** Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 17: 230-233
- [520]. **Ardic FN, Aktan S, Kara CO et al (1998)** High-frequency hearing and reflex latency in patients with pigment disorder. *Am J Otolaryngol* 19:365-369
- [521]. **Aydogan K, Turan OF, Onart S et al (2006)** Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 31:110-113
- [522]. **Cho S, Kang HC, Hahn JH (2000)** Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol* 17:189-193
- [523]. **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA et al (1987)** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 16:948-954
- [524]. **Prcic S, Djuran V, Poljacki M (2002)** Vitiligo in childhood. *Med Pregl* 55:475-480
- [525]. **Prcic S, Djuran V, Mikov A, Mikov I (2007)** Vitiligo in children. *Ped Dermatol* 24:666
- [526]. **Handa S, Kaur I (1999)** Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 26:653-657
- [527]. **Handa S, Dogra S (2003)** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 20:207-210
- [528]. **Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K (1997)** Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey of the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 113:47-52
- [529]. **Hu Z, Liu JB, Ma SS et al (2006)** Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol* 23:114-116

- [530]. **Mazereeuw-Hautier Juliette, Bezio Sophie, Mahe Emmanuel, Bodemer Christine, Eschard Catherine, Viseux Valérie, Labreze Christine, Plantin Patrice, Barbarot Sebastien, Vabres Pierre, Martin Ludovic, Paul Carle, Lacour Jean-Philippe and the Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique (GRCDP).** *Segmental and non segmental childhood vitiligo have distinct clinical characteristics, a prospective observational study* *J Am Acad* 2009, in press
- [531]. **Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR (1992)** *Vitiligo in children.* *Int J Dermatol* 31:621-623
- [532]. **Homan MWL, de Korte J, Grootenhuis MA et al (2008)** *Impact of childhood vitiligo on adult life.* *Br J Dermatol* 159:915-920
- [533]. **Nordlund JJ, Lerner AB (1982)** *Vitiligo. It is important.* *Arch Dermatol* 118:5-8
- [534]. **Pagovich OE, Silverberg JL, Freilich E, Silverberg NB (2008)** *Thyroid anomalies in pediatric patients with vitiligo in New York city.* *Cutis* 81:463-466
- [535]. **Pajvani U, Ahmad N, Wiley A et al (2006)** *Relationship between family medical history and childhood vitiligo.* *J Am Acad Dermatol* 55:238-244
- [536]. **Happle R (1999)** *Grünewald nevus.* *Hautarzt* 45:882-883
- [537]. **Sutton RL (1916)** *An unusual variety of vitiligo (leukoderma acquisitum centrifugum).* *Cutan Dis* 34:797-800
- [538]. **Frank SB, Cohen HJ (1964)** *The halo nevus.* *Arch Dermatol* 89:367-373
- [539]. **Wayte DM, Helwig EB (1968)** *Halo nevi.* *Cancer* 22:69-90
- [540]. **Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M et al (2004)** *Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding in Turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients.* *J Am Acad Dermatol* 51:354-358
- [541]. **Larsson PA, Liden S (1980)** *Prevalence of skin diseases among adolescents 12-16 years of age.* *Acta Derm Venereol* 60:415-423
- [542]. **Handa S, Kaur I (1999)** *Vitiligo: clinical findings in 1436 patients.* *J Am Acad Dermatol* 26:653-657
- [543]. **Handa S, Dogra S (2003)** *Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India.* *Pediatr Dermatol* 20:207-210
- [544]. **Hu Z, Liu JB, Ma SS et al (2006)** *Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients.* *Pediatr Dermatol* 23:114-116
- [545]. **Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A (1995)** *An epidemiologic case-control study in population with vitiligo.* *J Am Acad Dermatol* 33:621-625
- [546]. **Schallreuter KU, Kothari S, Elwary S et al (2003)** *Molecular evidence that halo in Sutton's naevus is not vitiligo.* *Arch Dermatol Res* 295:223-228
- [547]. **Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels J (1997)** *The immune response in halo nevi.* *J Am Acad Dermatol* 37: 620-624
- [548]. **EPU de l'Académie Internationale de Pathologie : Diagnostics des tumeurs mélaniques cutanées - C. BAILLY et B. VERGIER Ed. 1998 - 1999**
- [549]. **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC et al (2003)** *Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families.* *Pigment Cell Res* 16:208-214
- [550]. **Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2003)** *The immunoendocrinopathy syndromes.* In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Williams textbook of endocrinology.* Saunders, Philadelphia
- [551]. **Jabbour SA (2003)** *Cutaneous manifestations of endocrine disorders.* *Am J Clin Dermatol* 4:315-331
- [552]. **Jameson JL, Weetman AP (2008)** *Disorders of the thyroid gland.* In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine.* McGraw-Hill, New York
- [553]. **Laberge G, Mailloux CM, Gowan K et al (2005)** *Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo.* *Pigment Cell Res* 18:300-305

- [554]. **Zelissen PMJ, Bast EJEG, Croughs RJM (1995)** Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmunity* 8:121–130
49. **Klitsnick A, Schmidt J, Dupond JL et al (1998)** Le vitiligo au cours des syndromes auto-immuns multiples: étude retrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Méd Interne* 19:348–352
- [555]. **Huggins RH, Janusz CA, Schwartz RA (2006)**. Vitiligo: a sign of systemic disease. *Indian J Dermatol Venere Leprol* 72:68–71
- [556]. **Ahmed I, Nasreen S, Bhatti R (2007)** Alopecia Areata in Children. *J Coll Physicians Surg Pak* 17:587–590
- [557]. **Freyschmidt–Paul P, McElwee K, Hoffman R (2005)** Alopecia Areata. In: **Hertl M (ed)** *Autoimmune diseases of the skin*. Springer, New York
- [558]. **Liu JB, Li M, Yang S et al (2005)** Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin E Dermatol* 30:327–331
- [559]. **Sharma VK, Dawn G, Kumar B (1996)** Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 35:22–27
- [560]. **Sharma VK, Kumar B, Dawn G (1996)** A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol* 13:372–3774
- [561]. **Tan E, Tay YK, Goh CL et al (2002)** The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 41:748–753
- [562]. **Tan RS (1974)** Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo. *Proc R Soc Med* 67:195–196
- [563]. **Amerio P, Tracanna M, De Remigis P et al (2006)** Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B + C and 4. *Clin Exp Dermatol* 31:746–749
- [564]. **Betterle C, Greggio NA, Volpato M (1998)** Clinical review: autoimmune polyglandular disease type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1049–1055
- [565]. **Betterle C, Zanchetta R (2003)** Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Med* 74:9–33
- [566]. **Jabbour SA (2003)** Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Am J Clin Dermatol* 4:315–331
- [567]. **Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R (1980)** Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 9:154–162
- [568]. **Spritz RA (2007)** The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 20:271–278
- [569]. **Dienstag JL (2008)** Chronic hepatitis. In: **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds)** *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw–Hill, New York
- [570]. **Marzano AV, Gasparini LG, Cavicchini S et al (1996)** Scar sarcoidosis associated with vitiligo, autoimmune thyroiditis and autoimmune chronic hepatitis. *Clin Exp Dermatol* 21:466–467
- [571]. **Sacher M, Blümel P, Thaler H et al (1990)** Chronic active hepatitis associated with vitiligo, nail dystrophy, alopecia and a new variant of LKM antibodies. *J Hepatol* 10:364–369
- [572]. **Birlea SA, Fain PR, Spritz RA (2008)** A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol* 144:310–316
- [573]. **Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ et al (1968)** Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 80: 135–139
- [574]. **Dawber RPR (1968)** Vitiligo in mature-onset diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 20:275–278
- [575]. **Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB (2003)** Type 1 diabetes mellitus. In: **Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds)** *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, Philadelphia
- [576]. **Gould IM, Gray RS, Urbaniak SJ et al (1985)** Vitiligo in diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 113:153–155

- [577]. **Harris M (2000)** Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM Diabetes mellitus. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- [578]. **Masharani U, German MS (2007)** Pancreatic hormones & diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D (eds) Basic and clinical endocrinology. McGraw-Hill, New York
- [579]. **Antony FC, Marsden RA (2003)** Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:63-65
- [580]. **Duvic M, Rapini R, Hoots WK et al (1987)** Human immunodeficiency virus-associated vitiligo: expression of autoimmunity with immunodeficiency? *J Am Acad Dermatol* 17:656-662
- [581]. **Fauci AS, Lane HC (2008)** Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [582]. **DiGiovanna JJ (2003)** Ichthyosiform dermatoses. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [583]. **Friedman S, Blumberg RS (2008)** Inflammatory bowel disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [584]. **Padula A, Ciancio G, La Civita L et al (2001)** Association between vitiligo and spondyloarthritis. *J Rheumatol* 28: 313-314
- [585]. **Rudwaleit M, Baeten D (2006)** Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:45 471
- [586]. **Stenson WF, Korzenik J (2003)** Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Jaine L, Owyang C, Powell DW (eds) *Textbook of gastroenterology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- [587]. **Baran R, Ortonne JP, Perrin C (1997)** Vitiligo associated with a lichen planus border. *Dermatology* 194:199
- [588]. **Daoud MS, Pittelkow MR (2003)** Lichen planus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [589]. **Sardana K, Sharma RC, Koranne RV et al (2002)** An interesting case of colocalization of segmental lichen planus and vitiligo in a 14-year-old boy. *Int J Dermatol* 41:508-509
- [590]. **Ujii H, Sawamura D, Shimizu H (2006)** Development of lichen planus and psoriasis on lesions of vitiligo vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 31:375-377
- [591]. **Berd D, Mastrangelo MJ, Lattime E et al (1996)** Melanoma and vitiligo: immunology's Grecian urn. *Cancer Immunol Immunother* 42:263-267
- [592]. **Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ et al (1997)** Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 123:1053-1056
- [593]. **Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF (1996)** Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol* 35:738-740
- [594]. **Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al (2006)** Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 354:709-718
- [595]. **Gül Ü, Kiliç A, Tulunay Ö et al (2007)** Vitiligo associated with malignant melanoma and lupus erythematosus. *J Dermatol* 34:142-145
- [596]. **Kovacs OS (1998)** Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 38:647-648
- [597]. **Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC Jr et al (2003)** Neoplasms: cutaneous melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [598]. **Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM et al (1983)** Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 9:689-691
- [599]. **Schallreuter KU, Levening C, Berger J (1991)** Vitiligo and cutaneous melanoma. *Dermatologica* 183:239-241

- [600]. **Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL et al (1998)** Le vitiligo au cours des syndromes auto-immuns multiples : étude retrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Méd Interne* 19:348-352
- [601]. **Hauser SL, Goodin DS (2008)** Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: *Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, New York*
- [602]. **Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodriguez M et al (2000)** Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343:938-952
- [603]. **Willer CJ, Ebers GC (2000)** Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 13:241-247
- [604]. **Cruz MW, Maranhao Filho PA, André C et al (1994)** Myasthenia gravis and vitiligo. *Muscle Nerve* 17: 559-560
- [605]. **Drachman DB (2008)** Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: *Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, New York*
- [606]. **Kubota A, Komiyama A, Tanigawa A et al (1997)** Frequency and clinical correlates of vitiligo in myasthenia gravis. *J Neurol* 244:388-401
- [607]. **Sehgal VN, Rege VL, Desai SC (1976)** Vitiligo and myasthenia gravis. *Ind J Dermatol Vener Leprol* 42:1-2
- [608]. **Tan RS (1974)** Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo. *Proc R Soc Med* 67:195-196
- [609]. **Topaktas S, Dener S, Kenis M et al (1993)** Myasthenia gravis and vitiligo. *Muscle Nerve* 16:566-567
- [610]. **Dawber RPR (1970)** Integumentary associations of pernicious anemia. *Br J Dermatol* 82:221-223
- [611]. **Grunnet I, Howitz J (1970)** Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 101:82-85
- [612]. **Toh B-H, Van Driel IR, Gleeson PA (1997)** Pernicious anemia. *N Engl J Med* 337:1441-1448
- [613]. **Christophers E, Mrowietz U (2003)** Psoriasis. In: *Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill, New York*
- [614]. **Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO (2007)** Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allerg Immunol* 33:45-56
- [615]. **Prinz JC (2005)** Psoriasis vulgaris and arthropathica. In: *Hertl M (ed) Autoimmune diseases of the skin. Springer, New York*
- [616]. **Sandhu K, Kaur I, Kumar B (2004)** Psoriasis and vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 51:149-150
- [617]. **Smith DI, Heffernan MP (2008)** Vitiligo after the resolution of psoriatic plaques during treatment with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 58(Suppl):S50-S52
- [618]. **Winchester R (2003)** Psoriatic arthritis. In: *Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill. New York*
- [619]. **Hollar CB, Jorizzo JL (2003)** Rheumatoid arthritis. In: *Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill, New York*
- [620]. **Barnadas MA, Rodriguez-Arias JM, Alomar A (2000)** Subcutaneous sarcoidosis associated with vitiligo, pernicious anaemia and autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Dermatol* 25:55-56
- [621]. **Braverman IM (2003)** Sarcoidosis. In: *Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill, New York*
- [622]. **Demirkök SS, Arzuhal N, Devranoglu G et al (2007)** Recurrent sarcoidosis on a scar associated with vitiligo. *J Dermatol* 34:829-833
- [623]. **Bonifati G, Impara G, Morrone A et al (2006)** Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:63-65

- [624]. **Finkelstein E, Amichai B, Metzker A (1995)** Coexistence of vitiligo and morphea: a case report and review of the literature. *J Dermatol* 22:351–353
- [625]. **Varga J (2008)** Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds)** *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw–Hill, New York
- [626]. **Yu BD, Eisen AZ (2003)** Scleroderma. In: **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds)** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw–Hill, New York
- [627]. **Costner MI, Sontheimer RD (2003)** Lupus erythematosus. In: **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds)** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw–Hill, New York
- [628]. **Hahn BH (2008)** Systemic lupus erythematosus. In: **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds)** *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw–Hill, New York
- [629]. **Liu JB, Li M, Yang S et al (2005)** Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 30:327–331
- [630]. **Rahman A, Isenberg DA (2008)** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 358:929–93983. **Soter NA, Kaplan AP (2003)** Urticaria and angioedema. In: **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds)** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw–Hill, New York
- [631]. **Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ et al (1968)** Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 80: 135–139
- [632]. **Lerner AB (1959)** Vitiligo. *J Invest Dermatol* 32:285–310
- [633]. **Ochi Y, DeGroot LJ (1969)** Vitiligo in Graves' disease. *Ann Intern Med* 71:935–940
- [634]. **Soter NA, Kaplan AP (2003)** Urticaria and angioedema. In: **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds)** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw–Hill, New York
- [635]. **Damico FM, Kiss S, Young LH (2005)** Vogt–Koyanagi– Harada disease. *Semin Ophthalmol* 20:183–190
- [636]. **Guarnieri F, Aragona P, Vaccaro M (2004)** Vogt–Koyanagi– Harada syndrome. In: **Lotti T, Hercogová J (eds)** *Vitiligo problems and solutions*. Marcel Dekker, New York
- [637]. **Prignano F, Betts CM, Lotti T (2008)** Vogt–Koyanagi–Harada disease and vitiligo. Where does the illness begin? *J Electron Microsc* 57:25–31
- [638]. **Read RW (2002)** Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Ophthalmol Clin North Am* 15:333–341
- [639]. **Sukavatcharin S, Tsai JH, Rao NA (2007)** Vogt–Koyanagi– Harada disease in Hispanic patients. *Int Ophthalmol* 27:143–148 92. **Tsuruta D, Hamada T, Teramae H et al (2001)** Inflammatory vitiligo in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *J Am Acad Dermatol* 44:129–131
- [640]. **Tsuruta D, Hamada T, Teramae H et al (2001)** Inflammatory vitiligo in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *J Am Acad Dermatol* 44:129–131
- [641]. **Tugal–Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova YA et al (2007)** The spectrum of Vogt–Koyanagi–Harada disease in Turkey. *Int Ophthalmol* 27:117–123
- [642]. **Yang P, Ren Y, Li B et al (2007)** Clinical characteristics of Vogt–Koyanagi–Harada syndrome in Chinese patients. *Ophthalmology* 114:606–614
- [643]. **Nordlund JJ, Hann S–K (2000)** The association of vitiligo with disorders of other organ systems. In: **Hann S–K, Nordlund JJ (eds)** *Vitiligo*. Blackwell Science. Oxford
- [644]. **Ongenaes K, van Geel N, Naeyaert JM (2003)** Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 16:90–100
- [645]. **Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP et al (2007)** Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:865–876
- [646]. **Zelissen PMJ, Bast EJEG, Croughs RJM (1995)** Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmunity* 8: 121–130

- [647]. **Dhar S, Malakar S, Dhar S (1998)** Colocalization of vitiligo and psoriasis in a 9-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 15:242-243
- [648]. **Lipsky PE (2008)** Rheumatoid arthritis. In: **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds)** *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [649]. **Rahman A, Isenberg DA (2008)** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 358:929-939
- [650]. **Friedman S, Blumberg RS (2008)** Inflammatory bowel disease. In: **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds)** *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [651]. **Kubota A, Komiyama A, Tanigawa A et al (1997)** Frequency and clinical correlates of vitiligo in myasthenia gravis. *J Neurol* 244:388-401
- [652]. **Sehgal VN, Rege VL, Desai SC (1976)** Vitiligo and myasthenia gravis. *Ind J Dermatol Vener Leprol* 42:1-2
- [653]. **Topaktas S, Dener S, Kenis M et al (1993)** Myasthenia gravis and vitiligo. *Muscle Nerve* 16:566-567
- [654]. **Nousari HC, Provost TT (2003)** Sjögren syndrome. In: **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds)** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [655]. **Spritz RA (2007)** The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 20: 271-278
- [656]. **Betterle C, Zanchetta R (2003)** Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Med* 74:9-33
- [657]. **Guarnieri F, Aragona P, Vaccaro M (2004)** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. In: **Lotti T, Hercogová J (eds)** *Vitiligo problems and solutions*. Marcel Dekker, New York
- [658]. **Terunuma A, Watabe A, Kato T et al (2000)** Coexistence of vitiligo and sarcoidosis in a patient with circulating autoantibodies. *Int J Dermatol* 39:551-553
- [659]. **Marzano AV, Gasparini LG, Cavicchini S et al (1996)** Scar sarcoidosis associated with vitiligo, autoimmune thyroiditis and autoimmune chronic hepatitis. *Clin Exp Dermatol* 21:466-467
- [660]. **Terunuma A, Watabe A, Kato T et al (2000)** Coexistence of vitiligo and sarcoidosis in a patient with circulating autoantibodies. *Int J Dermatol* 39:551-553
- [661]. **Anstey A, Marks R (1993)** Colocalization of lichen planus and vitiligo. *Br J Dermatol* 128:103-104
- [662]. **DiGiovanna JJ (2003)** Ichthyosiform dermatoses. In: **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds)** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [663]. **Liu JB, Li M, Yang S et al (2005)** Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 30:327-331
- [664]. **Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM et al (1983)** Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 9:689-691
- [665]. **Bolognia JL, Pawelek JM (1988)** Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 19:217-255
- [666]. **Lerner AB (1959)** Vitiligo. *J Invest Dermatol* 32:285-310
- [667]. **Lerner AB, Nordlund JJ (1978)** Vitiligo. What is it? Is it important? *JAMA* 239:1183-1187
- [668]. **Porter JR, Beuf AH, Nordlund JJ, Lerner AB (1978)** Personal responses to vitiligo. *Arch Dermatol* 114:1348-1385
- [669]. **Porter JR, Beuf AH, Nordlund JJ, Lerner AB (1979)** Psychological reaction to chronic skin disorders. A study of patients with vitiligo. *Gen Hosp Psychiatry* 1:73-77
- [670]. **Porter J, Beuf A, Lerner A et al (1990)** The effect of vitiligo on sexual relationship. *J Am Acad Dermatol* 22:221-222
- [671]. **Salzer B, Schallreuter K (1995)** Investigations of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with catecholamine metabolism. *Dermatology* 190:109-115

- [672]. **Savin J (1993)** *The hidden face of dermatology. Clin Exp Dermatol 18:393-395*
- [673]. **Mattoo SK, Handa S, Kaur I et al (2002)** *Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. J Eur Acad Dermatol Venereol 16:573-578*
- [674]. **Cotterill JA, Cunliffe WJ (1997)** *Suicide in dermatological patients. Br J Dermatol 137(2):246-250*
- [675]. **Ginsburg IH (1996)** *The psychological impact of skin diseases: an overview. Dermatol Clin 14:473-484*
- [676]. **Hill-Beuf A, Porter JDR (1984)** *Children coping with impaired appearance. Social and psychological influences. Gen Hosp Psychiatry 6:294-300*
- [677]. **Kent G, Al'Abadie M (1996)** *Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. Clin Exp Dermatol 21:330-333*
- [678]. **Al'Abadie MSK, Kent G, Gawkrödger DJ (1994)** *The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. Br J Dermatol 130:199-203*
- [679]. **Liu PY, Bondesson L, Löntz W, Johansson O (1996)** *The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. Arch Dermatol Res 288:670-675*
- [680]. **Papadopoulos L, Bor R, Legg C (1999)** *Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behaviour therapy. Br J Med Psych 72:385-396*
- [681]. **Parsad D, Pandhi R, Dogra S et al (2003)** *Dermatology Life Quality Index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. Br J Dermatol 148:373-374*
- [682]. **Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS et al (2003)** *Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case-control study. Psychother Psychosom 72:150-158*
- [683]. **Tu C, Zhao D, Lin X (2001)** *Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. J Dermatol Sci 27:178-182*
- [684]. **Vitiligo and Other Hypomelanosis of Hair and Skin Jean-Paul Ortonne, M.D, David B. Mosher, M.D. and Thomas B. Fitzpatrick, M.D.**
- [685]. **Kim YC, Kim YJ, Kang HY et al (2008)** *Histopathologic features in vitiligo. Am J Dermatopathol 30:112-116*
- [686]. **Singh ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM (2006)** *Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis: lessons learned from vitiligo. Mod Pathol 19:1255-1260*
- [687]. **Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al (2006)** *Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. N Engl J Med 354:709-718*
- [688]. **Hartmann A, Bedenk C, Keikavoussi P et al (2008)** *Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH): shared and discriminative features. J Dtsch Dermatol Ges 6:1053-1059*
- [689]. **Thoma W, Krämer HJ, Mayser P (2005)** *Pityriasis versicolor alba. J Eur Acad Dermatol Venereol 19:147-152*
- [690]. **Guillet G, Helenon R, Gauthier Y et al (1988)** *Progressive macular hypomelanosis of the trunk: primary acquired hypopigmentation. J Cutan Pathol 15:286-289*
- [691]. **Kumarasinghe SP, Tan SH, Thng S et al (2006)** *Progressive macular hypomelanosis in Singapore: a clinico-pathological study. Int J Dermatol 45:737-742*
- [692]. **Relyveld GN, Dingemans KP, Menke HE et al (2008)** *Ultrastructural findings in progressive macular hypomelanosis indicate decreased melanin production. J Eur Acad Dermatol Venereol 22:568-574*
- [693]. **Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM et al (2004)** *Propionibacterium acnes and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. Arch Dermatol 140: 210-214*
- [694]. **Oplatek A, Brown K, Sen S, et al (2006)** *Long-term followup of patients treated for toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Res 27:26-33*

- [695]. **Cario-André M, Ardilouze L, Pain C et al (2006)** Imatinib mesilate inhibits melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol* 155: 493-494
- [696]. **Mashiah J, Brenner S (2008)** Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 33:74-76
- [697]. **Gauthier Y (1995)** The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *Eur J Dermatol* 5:704-708
- [698]. **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA et al (1987)** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 16:948-954
- [699]. **Taïeb A, Picardo M; VETF Members (2007)** The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 20: 27-35
- [700]. **Hamzavi I, Jain H, McLean D et al (2004)** Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* 140:677-683
- [701]. **Taïeb A, Picardo M (2009)** Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 360:160-169
- [702]. **Dave S, Thappa DM, Dsouza M (2002)** Clinical predictors of outcome in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68:323-325
- [703]. **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA (1987)** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 16:948-954
- [704]. **Hann SK, Chun WH, Park YK (1997)** Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol* 36:353-355
- [705]. **Hann SK, Kim YS, Yoo JH, Chun YS (2000)** Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo *J Am Acad Dermatol* 42:589-596
- [706]. **Hann SK, Lee HJ (1996)** Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 35:671-674
- [707]. **Hann SK, Park YK, Whang KC (1986)** Clinical study of 174 patients with generalized vitiligo. *Kor J Dermatol* 24: 798-805
- [708]. **Harning R, Cui J, Bystryl JC (1991)** Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* 97:1078-1080
- [709]. **Hatchome N, Kato T, Tagamit H (1990)** Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 22:87-91
- [710]. **Gauthier Y (1995)** The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *Eur J Dermatol* 5:704-708
- [711]. **Parsad D, Pandhi R, Juneja A (2003)** Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 28:285-287
- [712]. **Taïeb A, Picardo M; VETF Members (2007)** The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 20:27-35
- [713]. **ALLAIN P.** Glucocorticoïdes, effets, indications et effets indésirables. *Pharmacorama*. <http://www.pharmacorama.com>. Consulté le 29/10/2009.
- [714]. **HALDER R.M, BROOKS H.L.** Medical therapies for vitiligo. *Dermatologic Therapy*, vol 14, 2001, p.1-6.
- [715]. **Clayton R (1977)** A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 96: 71-73
- [716]. **Kandil E (1974)** Treatment of vitiligo with 0.1% betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol—a double-blind trial. *Br J Dermatol* 91:457-460
- [717]. **NJOO M.D, SPULS P.I, BOS J.D, WESTERHOF W, BOSSUYL P.M.M.** Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of literature. *Archives of dermatology*, vol 134, décembre 1998, p.1532-1540.
- [718]. **FALABELLA R, BARONA M.I.** Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment cell and melanoma research*, vol 22, 2008, p.42-65.
- [719]. **Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E et al (2004)** Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 51:52-61

- [720]. **Kang HY, Choi YM (2006)** FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol* 155: 1037–1040
- [721]. **Lan CC, Chen GS, Chiou MH et al (2005)** FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 153:498–505
- [722]. **Hartmann A, Brocker EB, Hamm H (2008)** Occlusive t nhances efficacy of tacrolimus 0.1% oinement in adult patients with vitiligo: results of a placebo–controlled 12 month prospective study. *Acta Derm venereol* 88:474–479
- [723]. **Sardana K, Bhushan P, Kumar Garg V (2007)** Effect of tacrolimus on vitiligo in absence of UV radiation exposure. *Arch Dermatol* 143:119–120
- [724]. **Bakos L, Bakos RM (2007)** Focal acne during topical tacrolimus therapy for vitiligo. *Arch Dermatol* 143:1223–1224
- [725]. **Bieber T, Cork M, Ellis C et al (2005)** Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 211:77–78
- [726]. **Birlea SA, Costin GE, Norris DA (2008)** Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 9:345–359
- [727]. **Guilhou JJ (1998)** The therapeutic effects of vitamin D3 and its analogues in psoriasis. *Exp Opin Invest Drugs* 7:77–84 15. **Hartmann A, Lurz C, Hamm H et al (2005)** Narrow–band UVB311 nm vs. broad–band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol* 44:736–742
- [728]. **Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfi eld M (2004)** Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double–blind trial. *Dermatology* 209:308–313
- [729]. **Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M et al (2003)** Similarly potent action of 1,25–dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 31:21–28
- [730]. **Watabe H, Soma Y, Kawa Y et al (2002)** Differentiation of murine melanocyte precursore induced by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with the stimulation of endothelin B receptor expression. *J Invest Dermatol* 119: 583–589
- [731]. **LEONE G, PACIFICO A.** Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Bio Medica*, vol 76, 2005, p.13–19.
- [732]. **FENTON J.S, BERGSTROM K.G.** Vitiligo: nonsurgical treatment options and the evidence behind their use. *Journal of Drugs in Dermatology*, juillet 2008.
- [733]. **CHIAVERINI C, PASSERON T, ORTONNE J.P.** Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, vol 16, 2002, p.137–138.
- [734]. **Leone G, Pacifico A (2005)** Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Biomed* 76:13–19
- [735]. **MAHMOUD B.H, HEXSEL C.L, HAMZAVI I.H.** An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin therapy letter*, n°2, vol 13, mars 2008, p.1–6.
- [736]. **Kanwar AJ, Dhar S, Dawn G (1995)** Oral minipulse therapy in vitiligo. *Dermatology* 190:251–252
- [737]. **Pasricha JS, Seetharam KA, Dashore A (1989)** Evaluation of five different regimes for the treatment of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 55:18–21
- [738]. **Pasricha JS, Khaitan BK (1993)** Oral mini–pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast–spreading disease. *Int J Dermatol* 32:753–757
- [739]. **BANERJEE K, BARBHUIYA J.N, GHOSH A.P, DEY S.K, KARMAKAR P.R.** The efficacy of low–dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patient. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, n°2, vol 69, 2003, p.135–137.
- [740]. **Radakovic–Fijan S, Firsinn–Friedl AM, Honigsmann H et al (2001)** Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 44:814–817

- [741]. **KIM S.M, LEE H.S, HANN S.K.** The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *International Journal of Dermatology*, vol 38, 1999, p.546-550.
- [742]. **Cara CJ, Pena AS, Sans M et al (2004)** Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit* 10:247-254
- [743]. **Gokhale BB (1979)** Cyclophosphamide and vitiligo. *Int J Dermatol* 18:92
- [744]. **Gokhale BB, Parakh AP (1983)** Cyclophosphamide in vitiligo. *Indian J Dermatol* 28:7-10
- [745]. **Dell'Anna ML, Picardo M (2006)** A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 19:406-411
- [746]. **Shaker OG, El-Tahlawi SMR (2008)** Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? *Br J Dermatol* 159: 720-724
- [747]. **Juhlin L, Olsson MJ (1997)** Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 77: 460-462
- [748]. **Montes LF, Diaz ML, Lajous J et al (1992)** Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis* 50:39-42
- [749]. **Tjioe M et al (2002)** Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venerol* 82: 369-372
- [750]. **Cormane RH et al (1985)** Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res* 277:126-130
- [751]. **Rojas-Urdaneta JE, Poleo-Romero AG (2007)** Evaluation of an antioxidant and mitochondria-stimulating cream formula on the skin of patients with stable common vitiligo. *Invest Clin* 48:21-31
- [752]. **Siddiqui AH, Stolk LML, Bhaggoe R et al (1994)** L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatol* 188:215-218
- [753]. **ORTONNE J.P.** Thérapeutique dermatologique, le vitiligo. www.therapeutique-dermatologique.org. Consulté le 20/10/2009
- [754]. **JAYANTH D.P, SATHIS PAI B, SHENOI S.D, BALACHANDRAN C.** Efficacy of antioxidants as an adjunct to photochemotherapy in vitiligo: A case study of 30 patients. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, vol 68, 2002, p.202-205.
- [755]. **ELGOWEINI M, NOUR EL DIN N.** Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *Journal of clinical pharmacology*, n°7, vol 49, juillet 2009, p.852-855.
- [756]. **Jeon S, Kim NH, Koo BS, et al (2007).** Bee venom stimulates human melanocyte proliferation, melanogenesis, dendriticity and migration. *Exp Mol Med* 39: 603-613
- [757]. **Liu ZJ, Xiang YP (2003).** Clinical observation on treatment of vitiligo with xiaobai mixture. *Chinese J Integr Trad Western Med* 23: 596-598
- [758]. **Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, Ewiss AA, El-Khayyat MA (2008).** Effect of one session of ERG:YAG laser ablation plus topical 5Fluorouracil on the outcome of short-term NB-UVB phototherapy in the treatment of nonsegmental vitiligo: a left-right comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 24:322-329
- [759]. **Bedi KL, Zutshi U, Chopra CL et al (1989).** Picrorhiza kurroa, an ayurvedic herb, may potentiate photochemotherapy in vitiligo. *J Etnopharmacol* 27: 347-352
- [760]. **Zailaie MZ (2004a).** Short- and long-term effects of acetylsalicylic acid treatment on the proliferation and lipid peroxidation of skin cultured melanocytes of active vitiligo. *Saudi Med J* 25: 1656-1663
- [761]. **Khemis A, Ortonne JP (2004).** Comparative study of vegetable extracts possessing active superoxide dismutase and catalase (Vitix) plus selective UVB phototherapy versus an excipient plus selective UVB phototherapy in the treatment of common vitiligo. *Nouvelles Dermatologiques* 23: 45-46
- [762]. **Jin QX, Wj M, Zs D et al (1983).** Clinical efficacy observation of combined treatment with chinese traditional medicine and western medicine for 407 cases of vitiligo. *12: 9-11*
- [763]. **Namazi MR (2004).** Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol* 13: 337-339

- [764]. **Zailaie MZ (2005b)**. Decreased proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from vitiligo patients following aspirin treatment. *Saudi Med J* 26: 799–805
- [765]. **Noel M, Gagné C, Bergeron J, et al (2004)**. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lip Health Dis* 3: 7–11
- [766]. **Pal P, Mallick S, Mandal SK, et al (2002)**. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol* 41: 760–767
- [767]. **SETHI S, MAHAJAN B.B, GUPTA R.R, OHRI A**. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% 5-fluorouracil cream, and dermabrasion combined with topical placentrex gel in localized stable vitiligo. *International Journal of Dermatology*, vol 46, 2007, p.875–879.
- [768]. **De D, Kanwar AJ (2008)** Tacrolimus-induced hyperpigmentation in a patch of vitiligo. *Skinmed* 7:93–94
- [769]. **Shaker OG, El-Tahlawi SMR (2008)** Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? *Br J Dermatol* 159: 720–724
- [770]. **Société Française de Photodermatologie**. *Photodermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie*. 2ème édition. Éditions Arnette, 2008.
- [771]. **HALDER R.M, CHAPPELL J.L**. Vitiligo update. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, n°2, vol 28, juin 2009, p.86–92.
- [772]. **HALDER R.M, BROOKS H.L**. Medical therapies for vitiligo. *Dermatologic therapy*, vol 14, 2001, p.1–6.
- [773]. **KWOK Y.K.C, ANSTEY A.V, HAWK J.L.M**. Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo : a 10-year retrospective study. *Clinical and experimental dermatology*, vol 27, 2002, p.104–110.
- [774]. **FORSCHNER T, BUCHHOLTZ S, STOCKFLETH E**. Current state of vitiligo therapy—evidence-based analysis of the literature. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol 5, 2007, p.467–476.
- [775]. **BAYSAL V, YILDIRIM M, EREL A, KESICIT D**. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, vol 17, 2003, p.299–302.
- [776]. **Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F et al (2007)** Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized doubleblind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:942–950
- [777]. **Natta R, Somsak T, Wisuttida T et al (2003)** Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 49:473–476
- [778]. **MORDON S**. Le traitement du vitiligo par laser excimère. *Réalités thérapeutiques en dermatovénérologie*, 2001.
- [779]. **Menchini G, Lotti T, Tsourelis-Nikita E, Hercogová J (2004)** UV-B narrowband microphototherapy: a new treatment for vitiligo. In: Lotti T, Hercogová J (eds.) *Vitiligo: problems and solutions*. Marcel Dekker, New York
- [780]. **MENCHINI G, TSURELI-NIKITA E, HERCOGOVA J**. **Blackwell Publishing Ltd**. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, vol 17, 2003, p.171–177.
- [781]. **Bonis B, Kemeny L, Dobozy A et al (1997)** 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 350:1522
- [782]. **Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J (2002)** Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 46:727–731
- [783]. **Baltas E, Nagy P, Bonis B et al (2001)** Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol* 144:1266–1267
- [784]. **Taneja A, Trehan M, Taylor CR (2003)** 308 nm Excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 42:658–662

- [785]. **PASSERON T, OSTOVARI N, ZAKARIA W, FONTAS E, LARROUY J.C, LACOUR J.P, ORTONNE J.P.** *Topical Tacrolimus and the 308-nm Excimer Laser.* *Archives of dermatology*, n°9, vol 140, septembre 2004, p.1065-1069.
- [786]. **Lan CC, Wu CS, Chiou MH et al (2006)** *Low-energy heliumneon laser induces locomotion of the immature melanoblasts and promotes melanogenesis of the more differentiated melanoblasts: recapitulation of vitiligo repigmentation in vitro.* *J Invest Dermatol* 126:2119-2126
- [787]. **KIM Y.J, CHUNG B.S, CHOI K.C.** *Depigmentation therapy with Q-Switched Ruby Laser after tanning in vitiligo universalis.* *Dermatologic Surgery*, n°11, vol 27, 2001, p.969-970.
- [788]. **RAO J, FITZPATRICK R.E.** *Use of the Q-Switched 755-nm Alexandrite Laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo.* *Dermatologic Surgery*, n°7, vol 30, 2004, p.1043-1045.
- [789]. **Gupta S, Olsson MJ, Kanwar AJ, Ortonne JP (2007)** *Surgical management of vitiligo.* Blackwell, Oxford
- [790]. **PARSAD D, GUPTA S.** *Standard guidelines of care for vitiligo surgery.* *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, vol 74, supplement 2008, p.S37-S45.
- [791]. **GAUTHIER Y.** *Les techniques de greffe mélanocytaire.* *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, n°9, vol 122, 1995, p.627-631.
- [792]. **GAUTHIER Y.** *Traitement des achromies par transplantation de mélanocytes.* *Encyclopédie médico-chirurgicale. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Cosmétologie et dermatologie esthétique*, 50-390-A-10, 2000, p.1-6.
- [793]. **SAVANT S.S.** *Autologous miniature punch skin grafting in stable vitiligo.* *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, n°5, vol 58, 1992, p.310-314.
- [794]. **NJOO M.D, WESTERHOF W, BOS J.D, BOSSUYL P.M.M.** *A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo.* *Archives of dermatology*, vol 134, décembre 1998, p.1543-1549.
- [795]. **GAUTHIER Y.** *Traitement des achromies par greffe de mélanocytes cultivés.* *Encyclopédie médico-chirurgicale. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Cosmétologie et dermatologie esthétique*, 50-390-A-12, 2000, p.1-4.
- [796]. **DESHAYES P.** *Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients.* *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, vol 135, 2008, p.S208-S210.
- [797]. *Vitiligo. Photoprotection Issues.* **Alessia Pacifico, Giovanni Leone, and Mauro Picardo**
- [798]. **Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB (1977)** *Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature.* *Br J Dermatol* 97:669-679
- [799]. **Nordlund JJ (2000)** *Depigmentation for the treatment of extensive vitiligo.* In: Hann SK, Nordlund JJ (ed) *Vitiligo.* Blackwell Science, Lucon, pp 207-213
- [800]. **Solano F, Briganti S, Picardo M et al (2006)** *Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects.* *Pigment cell Res* 19:550-571
- [801]. **GAUTHIER, JOUARY, BOUTCHENEI, MARQUES, TAIEB, EZZEDINE.** *Conseils pratiques pour le vitiligo.* <http://www.dermatobordeaux.fr>. Consulté le 28/10/2009.
- [802]. **Firooz A, Bouzari N, Fallah N et al (2004)** *What patients with vitiligo believed about their condition.* *Int J Dermatol* 43:811-814
- [803]. **Sampogna F, Raskovic D, Guerra L et al (2008)** *Identification of categories at risk for high quality of life impairment in patients with vitiligo.* *Br J Dermatol* 159:351-359
- [804]. **Papadopoulos L, Bor R, Legg C (1999)** *Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of Cognitive-Behavioural Therapy.* *Br J Med Psychol* 72:385-396
- [805]. **Picardi A, Abeni D (2001)** *Can Cognitive-Behavioural Therapy help patients with vitiligo?* *Arch Dermatol* 137:786-788

- [806]. **GAWKRODGER D.J, ORMEROD A.D, SHAW L, MAURI-SOLE I, WHITTON M.E, WATTS M.J, ANSTEY A.V, INGHAM J, YOUNG K.** *Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. British Journal of Dermatology*, vol 159, 2008, p.1051–1076.
- [807]. **Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S (2008)** Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol* 47:402–406
- [808]. **Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, González U (2006)** Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003263
- [809]. **Barman KD, Khaitan BK, Verma KK (2004)** A comparative study of punch grafting followed by topical corticosteroid versus punch grafting followed by PUVA therapy in stable vitiligo. *Dermatol Surg* 30:49–53
- [810]. **Bonafé JL, Lassere J, Chavoïn JP et al (1983)** Pigmentation induced in vitiligo by normal skin grafts and PUVA stimulation: a preliminary study. *Dermatologica* 166:113–116
- [811]. **Hann SK, Im S, Park YK et al (1992)** Repigmentation of leukotrichia by epidermal grafting and systemic psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 128:998–999
- [812]. **Hann SK, Im S, Bong HW et al (1995)** Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol* 32:943–948
- [813]. **Lee AY, Jang JH (1998)** Autologous epidermal grafting with PUVA-irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 37:551–554
- [814]. **Skouge J, Morison WL (1995)** Vitiligo treatment with a combination of PUVA therapy and epidermal autografts. *Arch Dermatol* 131:1257–1258
- [815]. **Suga Y, Butt KI, Takimoto R et al (1996)** Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol* 35:518–522
- [816]. **Baysal V, Yildirim M, Erel A et al (2003)** Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17:299–302
- [817]. **Leone G, Pacifico A, Iacovelli P et al (2006)** Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 31:200–205
- [818]. **Ostovari N, Passeron T, Lacour JP et al (2006)** Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch Dermatol* 142:252–253
- [819]. **Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, et al (1999)** Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 135:1061–1066
- [820]. **Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT (2002)** Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 47:789–791
- [821]. **Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP et al (2003)** A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 139:581–585
- [822]. **Smith DA, Tofte SJ, Hanifi n JM (2002)** Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. *Dermatology* 205:301–303
- [823]. **Tanghetti EA (2003)** Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. *Cutis* 71:158–162
- [824]. **Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB (2003)** Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 139:571–574
- [825]. **Fai D, Cassano N, Vena GA (2007)** Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:916–920
- [826]. **Goldinger SM, Dummer R, Schmid P et al (2007)** Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser and topical calcipotriol in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:504–508
- [827]. **Shenoi SD, Srinivas CR, Pai S (1997)** Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol* 36:802–803
- [828]. **Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A et al (2005)** Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 31:155–159
- [829]. **Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L (1997)** Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 133:1525–1528.

- [830]. **Njoo MD, Spuls PI, Bos JD et al (1998)** Non surgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 134:1532-1540.
- [831]. **Seif El-Nas RH, El-Hefnawi H (1963)** Koebner's phenomenon in dermatology: a study and report of some unusual stigmata of this phenomenon. *J Egypt Med Assoc* 46: 1067-108.
- [832]. **Sweet RD (1978)** Vitiligo as Koebner's phenomenon. *Br J Dermatol* 99:223-224.
- [833]. **Ezzedine K, Gauthier Y, Leaute-Labreze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T, Taieb A.** Segmental vitiligo associated with generalied vitiligo (mixed vitiligo) : a retrospective caseseries of 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May 24.
- [834]. **Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, Labreze C, Plantin P, Barbarot S, Vabres P, Martin L, Paul C, Lacour JP ; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pediatrique (GRCDP).** Segmental and non segmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristic: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, p. 945-949.