



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 049/16

VITILIGO CHEZ L'ENFANT

Expérience du service de dermatologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Mèknes (A propos de 25 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/02/2016

PAR

Mlle. MAHHA Fatima Ezzahra
Née le 15 Novembre 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant - Vitiligo – Clinique – Etiopathogénie – Traitement

JURY

M. EI HAOURI MOHAMED..... Professeur de Dermatologie	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur agrégé de Médecine interne	} JUGES
M. HARMOUCH TAOUFIQ..... Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
Mme. ABOURAZZAK SANA..... Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. GALLOUJ SALIM..... Professeur agrégé de Dermatologie	

PLAN

PREMIERE PARTIE :	10
I. Introduction	11
II. Historique	12
III. Rappels:.....	16
1. Histologie de la peau :	16
a. L'épiderme	16
b. Le derme	18
c. L'hypoderme	18
2. Mélanogenèse.	18
IV. Epidémiologie	29
V. Histopathologie du vitiligo	29
VI. Etiopathogenie :	34
1. La théorie génétique du vitiligo	35
2. La théorie auto-immune du vitiligo	36
3. La théorie neurale du vitiligo	40
4. L'hypothèse auto cytotoxique	41
5. vitiligo induit par CMV	42
6. Le phénomène de koebner.....	42
VII. Diagnostic positif :	44
1. Diagnostic clinique	44
2. Diagnostic paraclinique :	47
VIII. Formes cliniques :	48
1. Vitiligo non segmentaire.....	48
2. Vitiligo segmentaire.....	52
3. Formes mixtes.....	54
IX. Pathologies associées :	55
A. Pathologies liées à la destruction mélanocytaire :	55

1. Atteinte auriculaire.	55
2. Atteinte oculaire.	55
3. Atteinte neurologique.	56
4. Atteinte cutanée.	56
B. Troubles auto-immuns associés au vitiligo :	59
X. Diagnostic différentiel	60
XI. Evolution et pronostic	66
XII. Classification	68
XIII. Traitement	72
∅ Principe du traitement	72
∅ Les moyens thérapeutiques :.....	73
1. Thérapies topiques :	73
✓ Dermocorticoïdes	73
✓ Inhibiteurs de la calcineurine (IC).....	76
✓ Analogues de vitamine D.....	78
2. Traitement systémique.	80
3. Antioxydants et vitamines.....	81
4. Autres traitements.....	82
5. Photothérapies :	83
✓ Puvathérapie	84
✓ Photothérapie UVB.....	88
✓ Microphotothérapie UVB.....	89
✓ Laser excimère de 308 nm	92
6. Traitement chirurgical :.....	94
✓ Greffes tissulaires	94
✓ Greffes cellulaires.....	110
7. Les solutions cosmétiques et apparentées :.....	117

v	Camouflage des lésions.....	117
v	Les autobronzants	119
8.	Conseils et prévention	120
v	Photo-protection.....	120
v	Mesures d'hygiène :	121
v	Soutien psychologique	122
Ø	Indications	123
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CAS.....</u>		<u>125</u>
I.	Objectif du travail.....	126
II.	Matériels et méthodes.....	126
III.	Résultats et analyse des données :.....	127
A.	Population étudiée.....	127
B.	Données cliniques	131
C.	Données paracliniques.....	140
D.	Données thérapeutiques	141
IV.	Discussion	145
A.	Données épidémiologiques	145
B.	Données cliniques	153
C.	Données biologiques	157
D.	Données histopathologiques	158
E.	Données thérapeutiques	159
V.	Limites et perspectives	166
VI.	Conclusion.....	168
VII.	Résumé.....	170
VIII.	Bibliographie.....	176

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: Adenocortico tropin hormone
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité.
CMV	: Cytomegalovirus.
DHI	: Dihydroxyindole.
DHICA	: Dihydroxyindole-2 carboxylique
Dopa	: dihydroxyphénylalanine.
NSV	: Non segmental vitiligo.
SPF	: Sun Protection Factor.
SV	: Segmental vitiligo.
TRP	: Tyrosinase-related protein
TSH	: Throïd stimulating factor (hormonethyréotrope).
UVA	: Ultra-violetA.
UVB	: Ultra-violet B.
VETF	: Vitiligo European Task Force.
Amsh	: Alpha melanocyte-stimulating hormone

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : (a) *Psoralea corylifolia* (pousse en Inde). (b) *Ammi majus* linneaus (pousse dans toute la vallée du Nil).
- Figure 2 : Structure d'un mélanocyte.
- Figure 3 : (a) Schéma d'un follicule pileux. (b) Schéma montrant la localisation des mélanocytes folliculaires sur une coupe histologique.
- Figure 4 : Diagramme biochimique de la mélanogénèse.
- Figure 5 : Représentation schématique du transfert des mélanosomes aux kératinocytes voisins au niveau de l'épiderme.
- Figure 6 : Immunomarquage par l'anticorps Melan A (Dako) dirigé contre l'antigène mélanocytaire MART-1 montrant la répartition normale des mélanocytes dans l'épiderme.
- Figure 7 : Absence complète de pigment mélanique dans une macule de vitiligo (coloration par le Fontana).
- Figure 8 : Lésion du VNS montrant une absence totale de pigment dans la couche basale (Fontana-Masson 400 ×).
- Figure 9 : Exemple de lésion de vitiligo.
- Figure 10 : Examen clinique d'une tâche dépigmentée sans et avec lampe de Wood.
- Figure 11 : Vitiligo focale de l'assaille d'un enfant.
- Figure 12 : Exemple de vitiligo vulgaire.
- Figure 13 : Vitiligo à localisation péribuccale.
- Figure 14 : Vitiligo de l'œil.
- Figure 15 : Vitiligo des doigts.
- Figure 16 : Vitiligo généralisé.
- Figure 17 : Représentation des dermatomes.

Figure 18 : Exemple de vitiligo segmentaire.

Figure 19 : Vitiligo trichrome.

Figure 20 : Alopécie areata.

Figure 21 : Poliose des cils.

Figure 22 : Nævus de Sutton.

Figure 23 : Exemple de diagnostic différentiel.

Figure 24 : Repigmentation périfolliculaire d'une lésion de vitiligo segmentaire sur le front gauche et la paupière après traitement dermocorticoïdes.

Figure 25 : Une fille de 2 ans, traitée avec la crème tacrolimus 0,1% (A) avant le traitement et (B) 1 an après l'achèvement de traitement.

Figure 26 : Fille de 6 ans présente une repigmentation de 75% après traitement par UVB.

Figure 27 : Une repigmentation presque complète de l'aisselle gauche d'un garçon de 9 ans.

Figure 28 : (A) Vitiligo du genou. (B) Un mois après 12 semaines (24 séances) de traitement avec laser d'excimère à 308 nm et de tacrolimus de 0.1 % (deux applications par jour).

Figure 29 : Greffe de peau totale.

Figure 30 : Transfert de toits de bulles total.

Figure 31 : Greffe de mélanocytes non cultivés totale.

Figure 32 : Suspension cellulaire mixte comprenant des kératinocytes et des mélanocytes avant transplantation.

LISTE DES TABLEAUX ET SCHEMAS

Tableau 1 : Classification des phototypes (selon Fitzpatrick).

Tableau 2 : Classification du vitiligo selon Taieb et Picardo.

Tableau 3 : Classification de VGICC, Bordeaux 2012.

Tableau 4 : Principe d'utilisation de la puvathérapie.

Tableau 5 : Tableau représentant les principaux effets secondaires de la photothérapie.

Tableau 6 : Exemples de correcteurs de teint disponibles au marché (<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>).

Tableau 7 : 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>).

Tableau 8 : Prévalence du vitiligo chez les enfants et les adolescents.

Tableau 9 : Moyennes d'âge de consultation des patients dans différentes séries.

Tableau 10 : Tableau comparatif de l'âge moyen et des tranches d'âge prédominantes entre différentes séries pédiatriques.

Tableau 11 : Répartition de vitiligo selon le sexe dans les différentes séries.

Tableau 12 : La durée d'évolution du vitiligo des différentes séries.

Tableau 13 : Localisation du vitiligo dans les différentes études.

Tableau 14 : Formes cliniques de vitiligo dans les différentes études.

Tableau 15 : Phénomène de koebner selon les différentes études.

Tableau 16 : Pourcentage du halo naevus selon les études.

Schéma 1 : Les différentes localisations du vitiligo.

Schéma 2 : Arbre décisionnel montrant la démarche diagnostique devant une Leucodermie selon le caractère diffus ou localisé de la lésion et l'âge d'apparition.

Schéma 3 : Traitements des patients atteints de vitiligo d'après british association of dermatologist.

LISTE DES DIAGRAMMES

Diagramme 1 : Répartition des patients selon les années.

Diagramme 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Diagramme 3 : Répartition des cas en fonction de l'âge moyen/sexe.

Diagramme 4 : Répartition des patients selon le sexe.

Diagramme 5 : Etalement de l'échantillon selon le phototype.

Diagramme 6 : Répartition des patients selon les pathologies associées au vitiligo.

Diagramme 7 : Répartition des cas selon la durée d'évolution.

Diagramme 8 : Répartition des cas selon les antécédents familiaux de vitiligo.

Diagramme 9 : Distribution des cas selon les antécédents des maladies auto
immunes.

Diagramme 10 : Répartition des cas selon le facteur déclenchant.

Diagramme 11 : Répartition des cas selon l'activité actuelle de la maladie.

Diagramme 12 : Répartition de l'échantillon selon le phénomène de Koebner.

Diagramme 13 : Répartition des sujets en fonction de la localisation des lésions.

Diagramme 14 : Répartition des sujets selon les formes cliniques du vitiligo.

Diagramme 15 : Répartition des cas selon la présence ou l'absence de halos naevi.

Diagramme 16 : Répartition des patients selon le nombre de plaques lésionnelles.

Diagramme 17 : Nombre de cas biopsiés et non biopsiés.

Diagramme 18 : Répartition de l'échantillon en fonction du traitement reçu.

PREMIERE PARTIE

I. Introduction : [1 ; 2 ; 4]

Le vitiligo est une leucodermie circonscrite acquise, touche 0,5% à 2% de la population générale et représente une partie importante des consultations en dermatologie.

L'âge d'apparition est plutôt dans la deuxième ou troisième décennie : il est donc relativement rare chez l'enfant ; 23% à 26% des patients atteints du vitiligo sont des enfants de moins de douze ans, exceptionnel avant cinq ans.

Sa pathogénie est indéterminée, l'association à d'autres maladies est possible (pelade, thyroïdite, eczéma...).

Il existe principalement deux catégories de vitiligo: segmentaire et non segmentaire :

- Le vitiligo segmentaire présente des macules distribuées de façon asymétrique selon un schéma de dermatome. Il touche principalement le visage (50% des cas).

- Le vitiligo non segmentaire est caractérisé, comme le vitiligo segmentaire, par l'apparition de zones dépigmentées dues à une perte des mélanocytes. Le développement de ces tâches dépigmentées s'effectue cependant sur l'ensemble du corps et souvent de façon symétrique sans être restreint à un dermatome.

Le vitiligo généralisé a tendance à évoluer par poussées imprévisibles et à se répandre beaucoup plus rapidement que le vitiligo segmentaire. Les microtraumatismes que subit la peau au quotidien contribuent au mode d'expression clinique et à l'extension du vitiligo généralisé (phénomène de Koebner).

Des progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années et de nouvelles options ouvrent aujourd'hui des perspectives encourageantes, qui consistent en une irradiation par les ultraviolets B de spectre étroit, le laser excimer 308nm, les immunomodulateurs topiques et d'autres nouvelles approches.

Les dermocorticoïdes ont constitués un très grand progrès dans le traitement des dermatoses essentiellement dans le vitiligo vu leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires.

II. Historique du vitiligo : [1 ; 5 ; 6]

Le vitiligo est une affection de la peau connue depuis des temps immémoriaux. En effet, il est fait mention du vitiligo pour la première fois au temps des pharaons sur le papyrus d'Ebers.

La première description précise du vitiligo, a été réalisée en 1911 par Pearson.

Le vitiligo est ainsi décrit comme une dépigmentation circonscrite acquise, de cause inconnue, atteignant la peau et les poils, il est caractérisé par une disparition progressive des cellules pigmentaires ou mélanocytes au niveau de l'épiderme. L'aspect des tâches est blanc ivoire et les contours, plus ou moins réguliers, sont fréquemment hyperpigmentés.

Par ailleurs, les tâches sont distribuées la plupart du temps d'une manière symétrique.

Une telle description a permis d'individualiser le vitiligo des autres dépigmentations de la peau, existant dès la naissance (piebaldisme, albinisme) ou apparaissant au cours de la vie.

Les premiers essais thérapeutiques pour obtenir une repigmentation du vitiligo ont été réalisés aux alentours de 1400 av.J.-C.

En effet, dans le livre sacré indien Antharva Veda, les auteurs recommandaient l'absorption de graines de " Psoralea Coryfolia " associée à des expositions solaires répétées par les patients porteurs de vitiligo.

Au 11^{ème} siècle, Ibn El Bitar a décrit un traitement de vitiligo associant des expositions solaires répétées à la prise de graines d'une plante qui pousse abondamment dans la vallée du Nil et qui est " l'Ammi Majus ".

Dès 1941, des recherches ont été effectuées en Egypte sur les vertus thérapeutiques des psoralènes vis-à-vis du vitiligo.

La poudre préparée à partir de " l'Ammi Majus " contient trois composés essentiels : ammoidin (8 methoxypsoralen), ammoldin (8 iso metoxypsoralen) et la majudin (5 methoxypsoralen).

El Mofty en 1948, fut le premier médecin à traiter des patients porteurs de vitiligo avec des comprimés de 8 Methoxypsoralen (Meladinine).

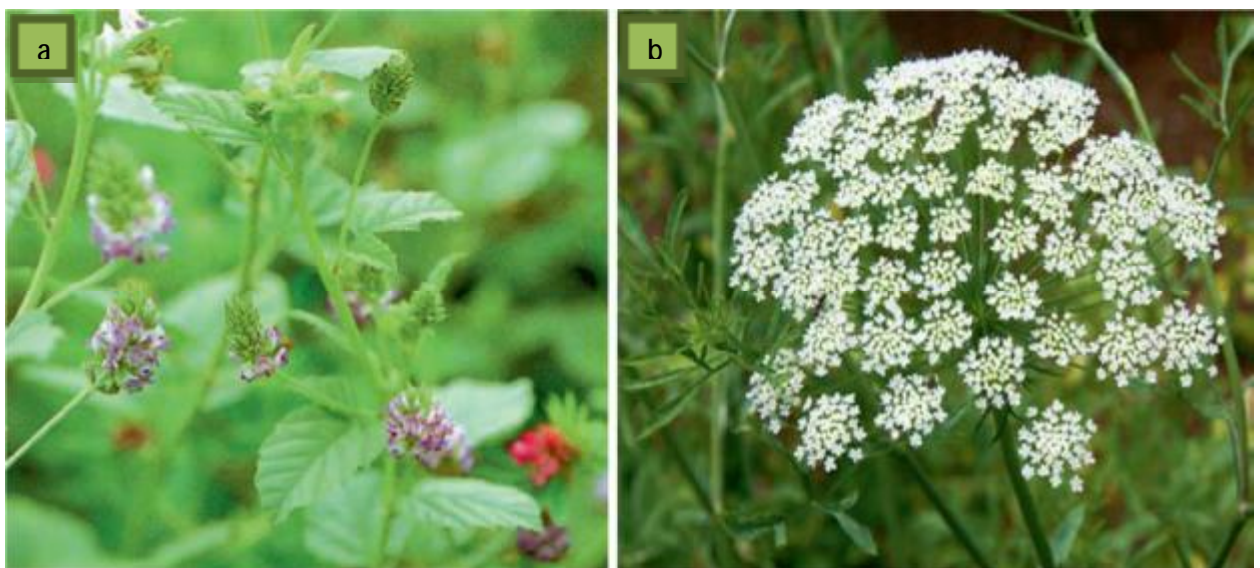


Figure 1 : (a) Psoralea corylifolia (pousse en Inde). (b) Ammi majus linneaus (pousse dans toute la vallée du Nil) [6].

Les psoralènes peuvent être extraits à partir de nombreuses plantes appartenant à quatre familles :

- Ombellifères : Persil, panais, céleri, fenouil, Ammi-Majus.
- Rutacées : Bergamote, citron, tilleul, gironfle.
- Légumineuses : Psoraleacorylifolia, Xantoxylum.
- Moracées : Ficus.

Les tisanes marocaines, l'herbe de la pampa sud-américaine notamment, proposées comme traitement du vitiligo par les médecines traditionnelles ont vraisemblablement comme principe actif les psoralènes. Ces différents produits ont d'abord été utilisés en association avec l'exposition solaire.

L'action conjuguée de la prise de psoralène et d'une exposition solaire favorise le développement ; au niveau des plaques de vitiligo ; d'une rougeur qui ne doit pas aller jusqu'à la brûlure et l'œdème. Ces phénomènes inflammatoires ainsi induits favorisent la multiplication des mélanocytes qui persistent encore au niveau des tâches de vitiligo. Il est évident qu'un tel traitement échouera s'il ne persiste plus de mélanocytes au niveau des tâches.

A partir de 1970, Parrish a proposé l'utilisation des psoralènes associés à l'exposition aux ultraviolets A en cabine. C'est ainsi le développement de la puvathérapie.

Plus récemment en 1996, l'utilisation des UVB à spectre étroit sans prise de psoralènes a été proposée pour traiter le vitiligo.

Parallèlement ou en alternative au traitement par les psoralènes, d'autres techniques de traitement ont été publiées. Ce sont des traitements médicaux : Vitaminothérapie, antioxydants, des traitements locaux : pseudocatalase, mélagénine, ou des traitements chirurgicaux : greffes tissulaires d'épiderme pigmenté ou greffe de mélanocytes cultivés ou non.

Le traitement de vitiligo avec dermocorticoïdes fût introduit par Tsukada en 1959. Farah et Al ont réalisé le succès en traitant les patients avec du psoralène oral et des stéroïdes oraux ou dermocorticoïdes. D'autres investigations ont découvert que 32% à 58% de patients éprouvent une repigmentation complète et que 40% éprouvent une repigmentation partielle.

En 1977, Koga a utilisé divers dermocorticoïdes, il a découvert que le visage et le cou ont répondu mieux que d'autres parties du corps de l'organisme.

III. Rappels :

1. Histologie de la peau : [3]

a. L'épiderme :

L'épiderme est constitué de 4 couches de cellules superposées, de l'extérieur vers l'intérieur : la couche cornée, la couche granuleuse, la couche épineuse et la couche basale.

Il est composé de 90 % de kératinocytes, 5 % de mélanocytes, 2% - 8 % de cellules de Langerhans et 1 % de cellules de Merkel. La jonction dermo-épidermique (JDE) permet la cohésion épiderme-derme. Elle est élaborée à la fois par les kératinocytes épidermiques basaux et par les fibroblastes dermiques. Elle est caractérisée par la présence de structures d'ancrage spécifiques.

La jonction épiderme-JDE est assurée par les hémidesmosomes. La cohésion derme-JDE est assurée par les fibres d'ancrage (collagènes) associées aux plaques d'ancrage. Comme toutes les membranes basales, la jonction dermo-épidermique contrôle les échanges des produits métaboliques entre l'épiderme et le derme.

ü Les mélanocytes :

Les mélanocytes se trouvent dans un certain nombre d'organes (peau, oreille interne ...) où ils peuvent jouer des rôles très différents en fonction de leur localisation. On distingue les mélanocytes cutanés, qui sont majoritaires, des mélanocytes extra-cutanés.

- Les mélanocytes cutanés :

La population mélanocytaire de la peau se répartit en deux compartiments : épidermique et folliculaire.

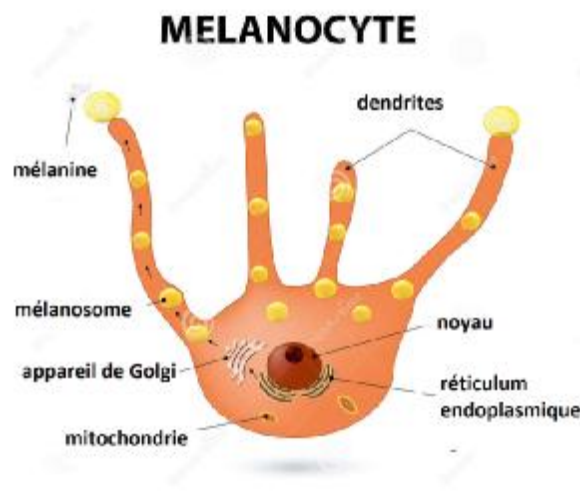


Figure 2 : Structure d'un mélanocyte [3].

Quelque soit le compartiment, un mélanocyte est toujours associé à plusieurs kératinocytes via ses dendrites, trente-six pour les mélanocytes épidermiques et quatre pour les mélanocytes folliculaires, auxquels ils transfèrent des mélanosomes.

L'association mélanocyte-kératinocytes forme une unité fonctionnelle que l'on appelle l'unité épidermique de mélanisation (UEM).

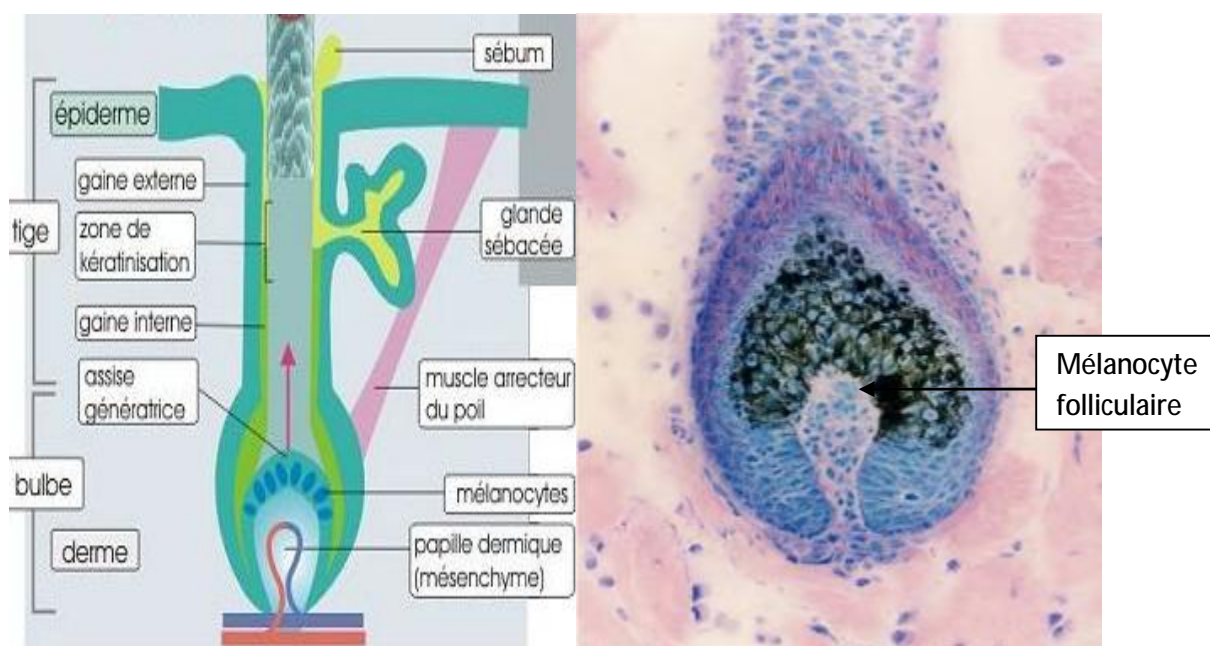


Figure 3 : (a) Schéma d'un follicule pileux. (b) Schéma montrant la localisation des mélanocytes folliculaires sur une coupe histologique [3].

Il existe une réserve de mélanocytes dans une partie du follicule pileux (racine du poil) appelée le bulbe. Lorsque les traitements du vitiligo sont efficaces, ils induisent une repigmentation de la peau qui se fait soit par les bordures encore saines, soit par ces follicules pileux donnant au départ un aspect moucheté à la peau.

- Les mélanocytes extra-cutanés :

Au cours de l'embryogenèse, les mélanoblastes migrent vers différents territoires de peuplement définitif. Ils se retrouvent dans des tissus différents de la peau, comme les muqueuses, les méninges, l'oreille interne et l'uvée.

b. Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif dense qui constitue le support solide de la peau. Il est constitué de cellules, principalement les fibroblastes, et d'une matrice extracellulaire. La matrice est constituée majoritairement de fibres de collagènes et d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure. Le derme est vascularisé et innervé. C'est le tissu nourricier de l'épiderme.

c. L'hypoderme :

L'hypoderme sépare le derme des muscles sous-jacents. Il est constitué majoritairement d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage des lipides. Il représente une réserve nutritionnelle et une source de chaleur. Il est rattaché au derme par des expansions de fibres de collagènes et de fibres élastiques.

2. Mélanogenèse :

La mélanogenèse est le terme désignant la synthèse des pigments mélaniques (eumélanines, phaeomélanines) et les mécanismes qui la contrôlent. La mélanogenèse s'effectue dans des cellules spécialisées: les mélanocytes et les

cellules pigmentées de l'épithélium rétinien au sein d'organites particuliers: les mélanosomes.

Le processus de mélanisation dans une unité épidermique de mélanisation (UEM) se déroule schématiquement en quatre phases:

- Ø Apparition des organites spécifiques: les mélanosomes.
- Ø Synthèse et accumulation des mélanines dans ces mélanosomes.
- Ø Migration des mélanosomes vers l'extérieur des dendrites du mélanocyte.
- Ø Transfert aux kératinocytes voisins, dégradation et élimination de la mélanine.

a. Le mélanosome :

Le mélanosome est un organe complexe appartenant à la famille des lysosomes sécrétoires, composé de membranes, de protéines de structure et de différentes enzymes mélanogéniques, à savoir la tyrosinase (enzyme clé de la mélanogénèse) et les protéines apparentées à la tyrosinase: TRP1 et TRP2.

b. Synthèse des mélanines dans les mélanosomes :

- Les différents types des mélanines : [7]

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.

- 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.

- Rôle physiologique des mélanines :

- Pigmentation constitutive :

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 [8]. 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. Au contraire, lorsque l'eumélanine cède la place à la phaeomélanine, on aura des cheveux roux [9].

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 1).

- Pigmentation facultative (bronzage) :

Ce processus se déroule selon deux phases :

- La pigmentation facultative immédiate suite à une exposition solaire atteint rapidement son maximum et 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, il 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 [11].

Tableau 1 : Classification des phototypes (selon Fitzpatrick) [10].

Phototype	Couleur de la peau non exposée	Réaction à l'exposition au soleil
I	Blanche	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Blanche	Brûle toujours, bronze un peu
III	Blanche à olive	Brûle un peu, bronze graduellement
IV	Brune claire	Brûle un peu, bronze bien
V	Brune	Brûle rarement, bronze très facilement
VI	Brune foncée à noire	Ne brûle pas, bronze toujours beaucoup

-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 le risque est augmenté chez les personnes avec un phototype clair.

Ce phénomène se fait en deux façons [10] :

- 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 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. 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...).

c. Mécanisme de synthèse des mélanines : [12]

La mélanogenèse correspond à une cascade de réactions aboutissant à la synthèse des différents types de pigments mélaniques.

Les deux premières étapes de la mélanogenèse sont catalysées par la tyrosinase et correspondent à la transformation de la L-tyrosine en L-DOPA (3,4 dihydroxyphénylalanine) puis en DOPA-quinone. A partir de la DOPA-quinone les voies de formation des eumélanines et des phaeomélanines sont différentes.

Concernant la synthèse des eumélanines, la DOPA-quinone subit un processus de cyclisation spontanée qui est suivi rapidement par une oxydation ce qui aboutit à la formation de la DOPAchrome. Spontanément, la DOPAchrome subit une décarboxylation par oxydoréduction interne non enzymatique pour former du 5,6 dihydroxyindole (DHI). Sous l'action de la tyrosinase, DHI est oxydé en indole-5,6-quinone.

C'est suite à la polymérisation de ce composé que se forme la DHI-mélanine, une eumélanine de couleur noire, insoluble et de fort poids moléculaire. Par contre, en présence de TRP2 et de cations métalliques divalents (cuivre, zinc...), la DOPAchrome se transforme en acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) qui, à son tour, s'oxyde en acide indole-5,6-quinone-carboxylique sous l'action de TRP1. La polymérisation de l'acide indole-5,6-quinone-carboxylique aboutit à la formation de la DHICA-mélanine, une eumélanine marron faiblement soluble.

La voie de la phéomélanogenèse fait intervenir des composés soufrés. Le soufre est présent dans la cellule soit sous la forme d'un acide aminé, la cystéine, soit sous la forme d'un tripeptide, le glutathion qui sous l'action d'une glutamyl-transpeptidase peut libérer une cystéine. La phéomélanine est obtenue par réaction spontanée de la cystéine avec le dopachrome. Donc, sa formation dépend de la concentration en cystéine libre dans le cytoplasme.

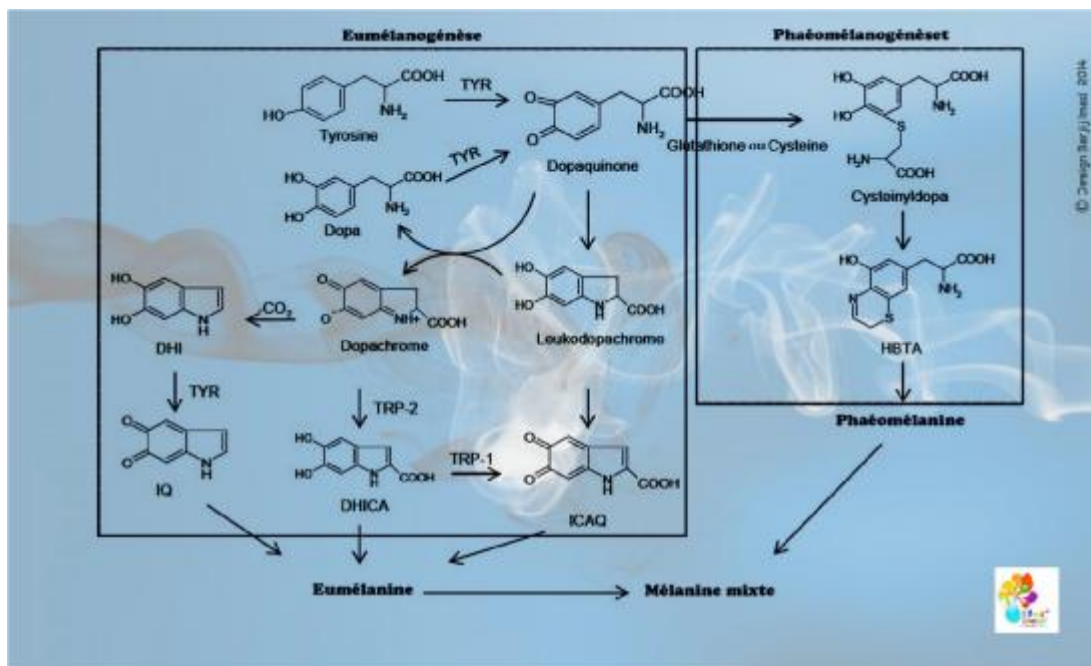


Figure 4 : Diagramme biochimique de la mélanogénèse. [77]

(Dopa : dihydroxyphénylalanine ; DHI : 5,6-dihydroxyindole ;

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

d. Migration des mélanosomes dans les mélanocytes et transfert aux kératinocytes : [13]

Pendant que le mélanosome mature se charge en mélanine, il est transporté depuis la région périnucléaire, jusqu'à l'extrémité des dendrites du mélanocyte où il s'accumule, puis transféré aux kératinocytes voisins.

Des protéines associées aux microtubules sont impliquées dans la migration des mélanosomes :

- la kinésine permet le transport antérograde des mélanosomes,
- la dynéine est impliquée dans le transport rétrograde.

Les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes adjacents: ce sont les kératinocytes des couches basale et suprabasale dans l'épiderme et les kératinocytes immatures dans les follicules pileux. Les mécanismes de transfert sont représentés par la phagocytose des dendrites mélanocytaires par les kératinocytes et le passage

des mélanosomes dans l'espace intercellulaire et leur phagocytose par les kératinocytes.

Un dernier mécanisme est évoqué: la fusion des membranes mélanocytaire et kératinocytaire.

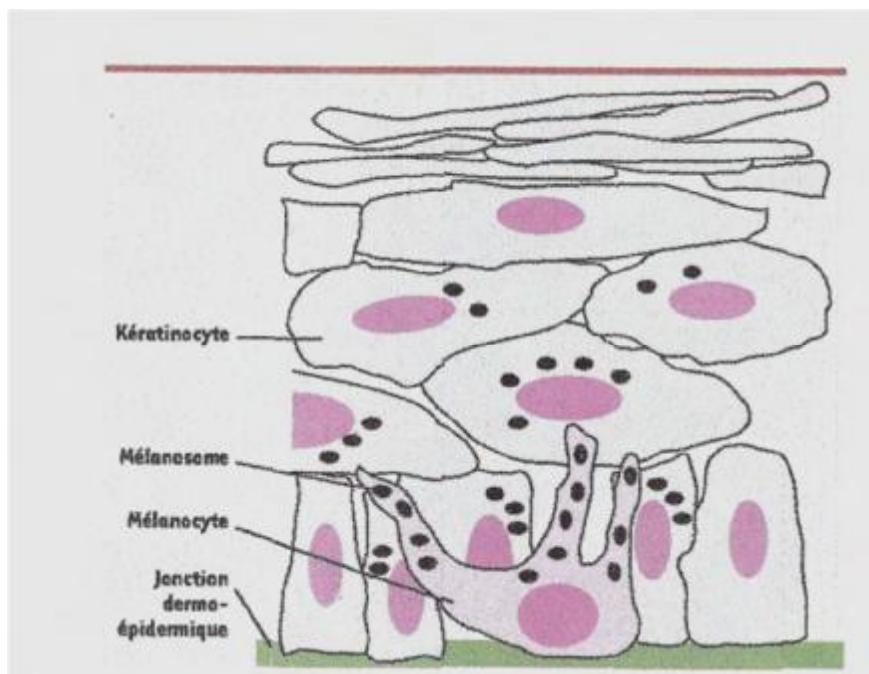


Figure 5 : Représentation schématique du transfert des mélanosomes aux kératinocytes voisins au niveau de l'épiderme.

La dégradation des mélanosomes se produit dans les mélanophagolysosomes intra-kératinocytaires, qui résulte de la fusion des lysosomes avec les mélanosomes. Les enzymes désintègrent les mélanosomes et produisent des résidus, éliminés à la surface de l'épiderme lors de la desquamation.

e. Régulation de la mélanogenèse : [12]

Le contrôle de l'activité des mélanocytes est sous la dépendance de nombreux facteurs. Certes, le fonctionnement de l'unité épidermique de mélanisation dépend du programme génétique de l'individu, mais il peut être également influencé par l'environnement. Ainsi, la synthèse de mélanine et son

évolution sont en fonction de l'intensité de l'exposition solaire, des facteurs hormonaux et des stimulations endocriniennes.

- Les rayons ultraviolets :

Par convention, les rayonnements ultraviolets (UV) sont divisés en trois bandes:

- Les UVA (320 à 400 nm) : ils traversent l'épiderme en grande majorité mais seule une partie (20 à 30%) atteint le derme, du fait de l'absorption par la mélanine. Les UVA sont dits mélanogènes.
- Les UVB (290 à 320 nm) : ils sont absorbés pour la plus grande partie par la couche cornée, mais seulement 10% atteignent le derme. Les UVB sont dits érythématogènes, responsables de l'érythème actinique ou « coup de soleil ».
- Les UVC (230-290 nm) : ils sont totalement absorbés par la couche d'ozone et la haute atmosphère et n'atteignent pas la surface de la terre.

- Les facteurs génétiques :

Un grand nombre de gènes sont impliqués dans la régulation de la mélanogénèse. Ces gènes peuvent coder pour des facteurs de transcription, des facteurs de croissance, ou pour leurs récepteurs. Certains de ces gènes assureront la distribution des mélanocytes dans les tissus, d'autres seront responsables de la synthèse des pigments mélaniques ou encore de leur transfert aux kératinocytes.

- La régulation enzymatique :

Elle se fait par le biais des enzymes qui sont impliquées dans la biosynthèse des mélanines. Les principales enzymes impliquées dans cette régulation sont la tyrosinase et les TRP (Tyrosinases Related Proteins 1 et 2).

- Les peptides proopiomélanocortiques :

L' α MSH (alpha melanocyte-stimulating hormone) et l'ACTH (adenocortico tropin hormon) sont largement impliqués dans la régulation de la mélanogénèse. Chez les mammifères : ce sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse. Ces hormones mélanotropes hypophysaires sont des polypeptides issus du clivage d'un précurseur de plus haut poids moléculaire, la proopiomélanocortine (POMC). Ces hormones peuvent être libérées dans la circulation ou sécrétées par les kératinocytes.

L' α MSH et l'ACTH se fixent sur un récepteur spécifique, MC1 R, situé à la surface du mélanocyte. Ce récepteur transmembranaire est couplé à une protéine G de type α s. La protéine activée stimule l'adénylate cyclase qui entraîne l'augmentation du taux d'AMPc, par conséquent active la tyrosinase. Ainsi, l' α -MSH et l'ACTH sont capables de stimuler la prolifération des mélanocytes, l'eumélanogénèse, l'activité de la tyrosinase et d'induire une dendricité.

- Le monoxyde d'azote (NO) :

Dans l'épiderme, les UV activent une NO synthase de type neuronal et augmentent la production de NO impliqué dans l'apparition d'érythèmes cutanés et dans la transmission du signal mélanogénique des UV. Le NO produit par les kératinocytes et les mélanocytes, stimule la mélanogénèse des mélanocytes en culture.

Le NO active une guanylate cyclase intramélanocytaire, entraînant une augmentation de la production de GMP cyclique par les mélanocytes. L'augmentation du contenu intra mélanocytaire en GMPc entraîne l'augmentation de l'expression et de l'activité de la tyrosinase et par conséquent la stimulation de la mélanogénèse. Le NO n'a pas d'effet sur la croissance mélanocytaire, sa cible reste la tyrosinase, enzyme clé.

IV. Epidémiologie :

Le vitiligo se présente comme une dermatose acquise, la prévalence exacte dans la population 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 [111].

La moyenne d'âge dans les différentes études varie entre quatre et huit ans [111 ; 127 ; 134]. Le vitiligo peut également se produire chez les nourrissons dès l'âge de trois mois.

Dans la plupart des séries, la prédominance du sexe féminin fait la une [60 ; 127 ; 130 ; 134], avec un sex-ratio varie entre 0.63 et 0.76.

V. Histopathologie du vitiligo :

Les données histo-pathologiques ont été utilisées pour soutenir les diverses théories concernant l'évolution du vitiligo.

D'un point de vue anatomopathologique, les lésions de vitiligo consistent en une perte complète des pigments mélaniques au niveau de l'épiderme et une absence de mélanocytes dans sa couche basale.

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.

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 [37].

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 [37].

L'évaluation histo-pathologique permet essentiellement de préciser s'il s'agit d'une hypopigmentation mélanocytopenique, par diminution du nombre ou disparition des mélanocytes ou mélanopéniques, par absence de synthèse ou défaut de transfert de pigment mélanique. Dans le premier cas, il faut s'aider d'immunomarquage par des anticorps dirigés contre les mélanocytes, comme par exemple le Melan-A (Dako) (figure 6) dirigé contre l'antigène mélanocytaire MART-1, permettant de montrer la disparition complète ou partielle des mélanocytes comme par exemple au cours du vitiligo.

Lorsque le nombre de mélanocytes paraît normal, l'étude de la répartition du pigment (qui se voit souvent déjà en hématoxyline éosine) est facilitée par le recours aux colorations argentiques comme le Fontana (figure7).

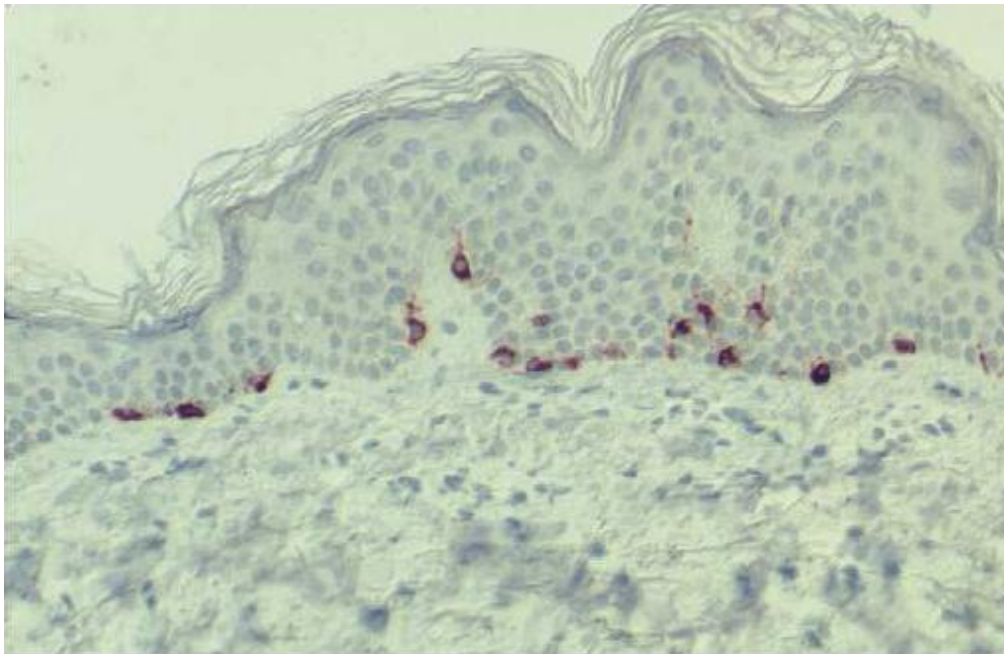


Figure 6 : Immunomarquage par l'anticorps Melan A (Dako) dirigé contre l'antigène mélanocytaire MART-1 montrant la répartition normale des mélanocytes dans l'épiderme [37].

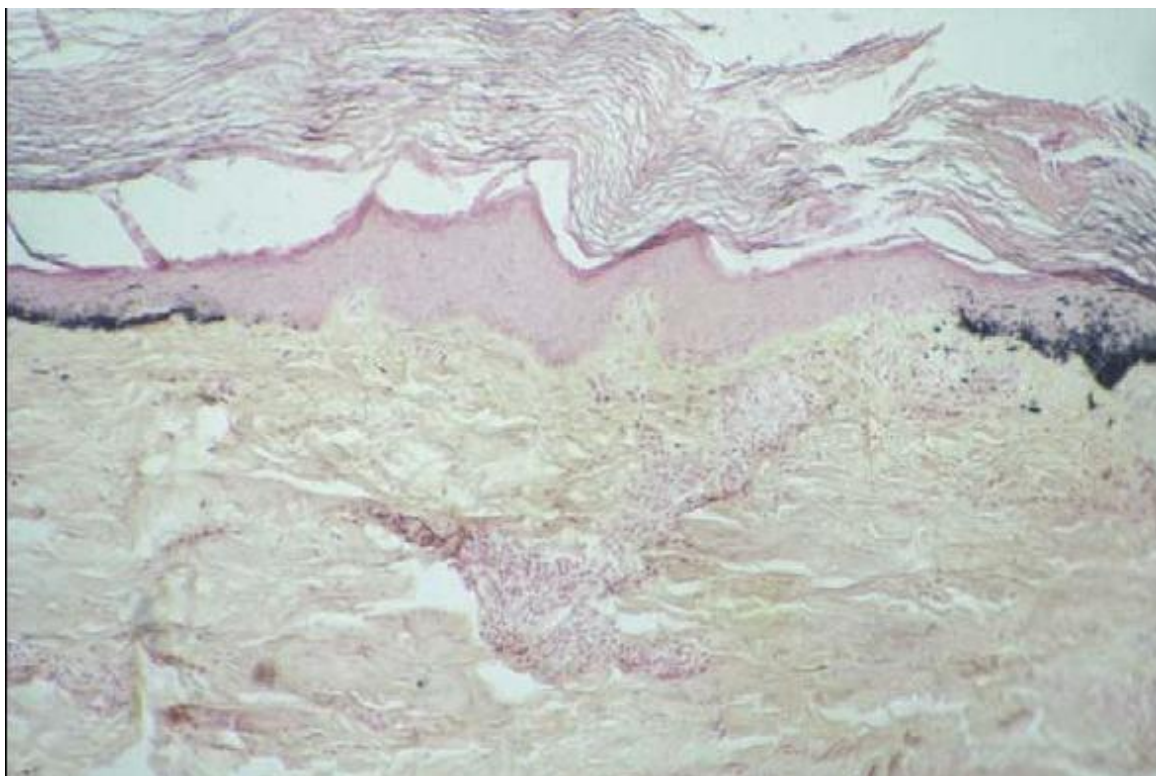


Figure 7 : Absence complète de pigment mélanique dans une macule de vitiligo (coloration par le Fontana) [37].

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 [38]. Cependant, cette réaction n'est pas la technique de routine de diagnostic en dermatopathologie.

Sur le plan anatomopathologique, le vitiligo est perçu comme un processus inflammatoire, commençant par quelques infiltrations mononucléaires à l'interface derme-épiderme. 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 [39]. 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.

Les lésions histopathologiques vont évoluer en fonction du stade de la pathologie.

Les lésions anciennes de vitiligo présentent pour de nombreux auteurs une perte complète de mélanine et l'absence des mélanocytes au niveau de l'épiderme. Ces données sont contestées par Tobin et al. (2000), Bartosik et al. (1998), Kim et al. (2008) qui retrouvent la persistance de mélanocytes ou de mélanogenèse au niveau de ces lésions évoluées.

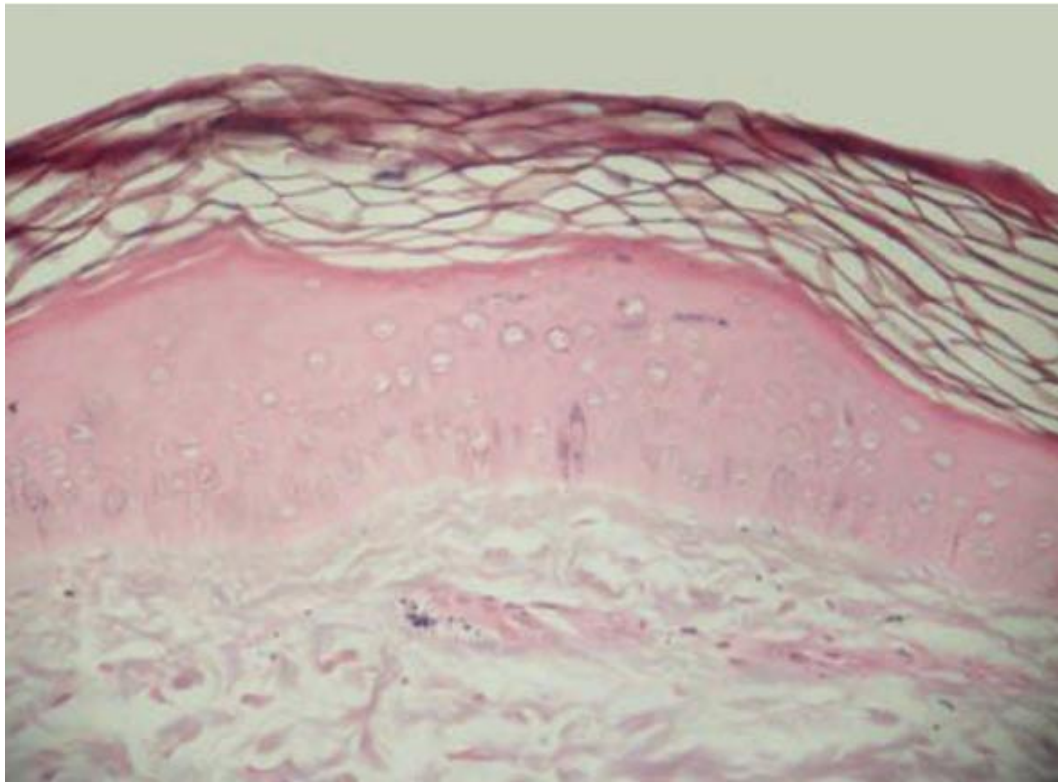


Figure 8 : Lésion du VNS montrant une absence totale de pigment dans la couche basale (Fontana-Masson 400 x) [136].

Les lésions du stade précoce présenteraient un infiltrat péri-vasculaire de lymphocytes et parfois même des lymphocytes au niveau des couches inférieures de l'épiderme.

Les anomalies observées ne concernent pas seulement les mélanocytes :

- Lésions dégénératives dans le cytoplasme des mélanocytes et des kératinocytes au niveau des achromiques, irrégularités du noyau et vacuoles pour Kim et al.
- Dilatation du réticulum endoplasmique au niveau des mélanocytes et vacuolisation.
- Altération des cellules de Langerhans, avec irrégularités du noyau et altération des mitochondries.

- Dilatation du réticulum endoplasmique, dépôts granuleux au niveau des kératinocytes et des cellules de langerhans au niveau de la peau péri-lésionnelle.
- Diminution de la pigmentation au niveau de la membrane basale au niveau de la peau péri-lésionnelle. Cette diminution des mélanocytes s'associerait à la présence de cellules T.

Essentiellement à la périphérie des lésions actives de vitiligo peut être détecté un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. La nature exacte des cellules présentes dans cet infiltrat inflammatoire demeure incertaine.

Au cours du vitiligo généralisé, des études immuno-histochimiques ont montré au niveau des zones péri-lésionnelles la présence de cellules CD4 et CD8.

Le Poole et al. retrouvent une augmentation des macrophages, du ratio CD8/CD4 et des CLA+ au niveau de la peau lésionnelle. Pour Al Badri et al, il y a une augmentation des CD8+CLA+ au niveau de la peau lésionnelle. En ce qui concerne les cellules de Langerhans, les données ne sont pas uniformes et leur rôle dans la pathogénie du vitiligo n'est pas encore élucidé. Elles pourraient agir par le biais d'une présentation de l'antigène et d'une activation des lymphocytes T.

VI. Etiopathogenie :

Le vitiligo est une pathologie acquise caractérisée par le développement des macules blanches sur la peau. La controverse concernant son étiopathogénie est toujours d'actualité.

Cette pathologie est caractérisée par la perte progressive et chronique de mélanocytes de l'épiderme et du réservoir folliculaire.

Il existe donc deux réservoirs mélanocytaire potentiels :

- Le réservoir épidermique (persistance de quelques mélanocytes au niveau de l'épiderme mais aussi sur les bords de la tâche de vitiligo).
- Le réservoir folliculaire (existence de mélanocytes plus ou moins immatures au niveau de la couche externe du follicule pileux).

En revanche, la destruction des mélanocytes au cours d'un vitiligo n'a jamais été démontrée et son mécanisme n'a jamais été clairement élucidé. Il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer la disparition de mélanocytes de l'épiderme ; il est probable que différents mécanismes pathogéniques coexistent, tels que des mécanismes neuraux, auto-immuns ou auto cytotoxiques.

1. La théorie génétique du vitiligo : [14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18]

L'origine génétique du vitiligo est évoquée devant l'existence des cas familiaux et chez les jumeaux monozygotes.

Sur la base de l'auto-immunité familiale, des groupes génétiques à risques ont été définis. Plusieurs loci de susceptibilité ont été découverts. Ces loci sont localisés sur le chromosome 1, ainsi que sur les chromosomes 7, 8, 9, 11, 13, 19 et 22.

Pour Spritz, les gènes jouent un rôle important dans la physiopathologie du vitiligo mais les facteurs environnementaux jouent un rôle encore plus important (Spritz, 2010).

Les gènes situés dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH), dont certains sont impliqués dans la présentation antigénique, ont été identifiés comme étant associés à des maladies auto-immunes. La région contenant le gène LMP/TAP a été associée de façon significative au vitiligo.

Chez l'enfant, une étude a montré un lien entre le groupe HLA-DR5, CW6, B27 et l'existence d'un vitiligo.

Pour Spritz et al. (2004), le vitiligo non segmentaire peut être divisé au minimum en 2 sous catégories phénotypiques impliquant des loci et des allèles différents. La première sous-catégorie regroupe les cas de vitiligo liés à des maladies auto-immunes spécifiques et est associée aux loci AIS1, ASI2 et SLEV1. La deuxième sous catégorie regroupe les cas de vitiligo non liés aux maladies auto-immunes et associée au locus AIS3.

Le gène NALP1, codant un régulateur du système immunitaire inné, a été identifié comme un gène majeur de susceptibilité pour le vitiligo et d'autres pathologies auto-immunes associées au vitiligo (Jin et al, 2007; Jin et al, 2007bis).

2. La théorie auto-immune du vitiligo :

La coexistence d'affections auto-immunes et du vitiligo suggère leur appartenance à un même groupe.

Ces pathologies auto-immunes et/ou endocrines comprennent : pathologies thyroïdiennes, diabète sucré, anémie pernicieuse, maladie d'Addison. Il n'a jamais été prouvé que ces pathologies fussent véritablement associées [19].

Une association significative a été démontrée entre le vitiligo et un dysfonctionnement thyroïdien et/ou la présence d'anticorps antithyroïdiens. Il est intéressant de noter que le vitiligo précède fréquemment les maladies thyroïdiennes, justifiant une surveillance régulière de ces patients. Il a été suggéré que les autres affections coexistant avec un vitiligo seraient uniquement des événements concomitants.

Certains auteurs ont observé que l'incidence des pathologies thyroïdiennes augmentait avec l'âge. La co-localisation d'un vitiligo avec d'autres maladies de la peau, impliquant le système immunitaire, a également été décrite. Il s'agit du psoriasis ou du lichen plan.

La théorie auto-immune est la plus communément décrite et démontrée dans la littérature [2 ; 20 ; 21].

L'efficacité des drogues modulant le système immunitaire, que le transfert adoptif d'un vitiligo à la suite d'une greffe de moelle osseuse allogénique est également en faveur de cette hypothèse [23].

À l'inverse, on ignore si cette théorie auto-immune est la cause de l'affection ou uniquement un épiphénomène qui contribue ou amplifie la destruction des mélanocytes causée par d'autres mécanismes. La théorie auto-immune comprend des mécanismes humoraux et/ou à médiation cellulaire anormaux, détaillés ci-dessous :

ü Auto-anticorps :

Une grande variété d'auto-anticorps à été mis en évidence dans le sérum de patient atteint d'un vitiligo. Ces anticorps ne sont pas absents chez les patients normaux ou atteints d'autres maladies de la peau [24].

Seule une minorité de ces auto-anticorps sont spécifiques et dirigés contre les protéines des mélanocytes [25 ; 26 ; 27]. Ces protéines sont: la tyrosinase, certaines enzymes clés impliquées dans la synthèse de la mélanine et localisées essentiellement dans les mélanosomes comme :« tyrosinase-related protein1 » et « tyrosinase-relatedprotein 2 », Pmel 17(une glycoprotéine de la matrice mélanosomale), le facteur de transcription SOX (impliqué dans la différenciation de tissus dérivés de la crête neurale), VIT 40 (associé aux molécules HLA de classe I) et « MCHR1 » (le récepteur de surface: melanin concentrating hormone receptor 1 qui

diminue l'action du « alpha-melanocyte stimulating hormone », un stimulateur bien connu de la mélanogénèse).

La présence d'une réponse humorale hétérogène est en faveur d'un rôle probablement mineur des anticorps dans la destruction des mélanocytes.

De plus, ces anticorps ne peuvent expliquer à eux seuls les dommages spécifiques subis par les mélanocytes et seraient donc plutôt considérés comme secondaires à la destruction des mélanocytes. Ces auto-anticorps ont également probablement un rôle indirect dans le ciblage des réponses cellulaires via l'expression de molécules d'adhésion telle qu'ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1); celle-ci est impliquée dans l'interaction entre les leucocytes et les cellules parenchymateuses, ou les molécules du CMH de classe II.

De même, des expériences *in vitro* ont montré que le sérum provenant de patients atteints de vitiligo pouvait être cytotoxique pour les mélanocytes par de ces auto-anticorps indique un risque futur des maladies auto-immunes. Ces dernières peuvent être infra-cliniques, justifiant une surveillance clinique et biologique de ces patients [22]. Une augmentation statistiquement significative des maladies auto-immunes chez les membres de la famille du patient exprimant des auto-anticorps a été observée.

Plusieurs études ont également montré une corrélation entre les titres d'anticorps et le degré de dépigmentation, ainsi que l'activité de la maladie.

Pour d'autres auteurs, la présence d'auto-anticorps serait corrélée à la durée de la maladie et non à ces manifestations cliniques.

Les auto-anticorps présents dans le vitiligo pourraient être impliqués dans le développement d'autres maladies auto-immunes comme la poly-endocrinopathie auto-immune de type I.

ü L'immunité à médiation cellulaire: [25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 29]

À côté des facteurs humoraux précédemment décrits, un phénomène d'immunité à médiation cellulaire est impliqué dans la destruction des mélanocytes, par le biais de lymphocytes T auto-réactionnels dirigés contre ces mélanocytes.

À la périphérie des lésions actives de vitiligo peut être détecté un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Son caractère modéré constitue un obstacle à l'étude de cette réaction immunitaire locale et probablement secondaire au caractère minoritaire des cellules mélanocytaires dans la peau. La nature exacte des cellules présentes dans cet infiltrat inflammatoire reste incertaine.

Au cours du vitiligo généralisé, des études immunohistochimiques ont montré au niveau des zones péri-lésionnelles la présence de cellules T CD8 et CD4 positives. Ces cellules T ont également été mises en évidence dans la circulation générale. Elles seraient recrutées in situ pour détruire les mélanocytes. La caractérisation approfondie de ces cellules T circulantes a montré qu'il s'agissait de cellules T cytotoxiques dirigées de manière spécifique contre les mélanocytes.

Ces cellules sont impliquées dans l'immunothérapie spécifique du mélanome malin, qui constitue donc un modèle permettant de mieux comprendre le vitiligo.

Il est admis actuellement que le vitiligo n'est pas uniquement une affection mélanocytaire, mais implique d'autres types cellulaires tels que les kératinocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et l'épithélium folliculaire. Les kératinocytes pourraient contribuer à la réponse immunitaire en présentant les antigènes mélanocytaires.

Le rôle des cellules de Langerhans n'est pas entièrement élucidé. Elles pourraient agir par le biais d'une présentation de l'antigène et d'une activation des lymphocytes T. Ces cellules sont anormales dans le vitiligo et présentent des signes dégénératifs et des anomalies fonctionnelles. Leur présence varie au cours de la

maladie. Par ailleurs, les macrophages sont abondants dans le derme et l'épiderme de patients atteints de vitiligo.

On peut également noter l'expression de marqueurs macrophagiques par les cellules de Langerhans et les mélanocytes. Ces derniers possèdent de même une activité de phagocytose et peuvent présenter des antigènes aux cellules T.

3. La théorie neurale du vitiligo : [28 ; 29 ; 30 ; 31 ; 32]

Cette théorie suggère que la mort des mélanocytes est provoquée directement ou indirectement par une réaction inappropriée des mélanocytes à l'exposition à divers neuropeptides. Elle a été évoquée par l'aggravation ou le déclenchement du vitiligo au cours de stress psychologique.

Plusieurs études soutiennent cette hypothèse en montrant un niveau anormalement élevé de dopamine et norépinephrine plasmatiques ainsi que de leurs métabolites urinaires comme l'acide homo-vanilique et l'acide vanyl-mandélique au cours des phases actives de la maladie.

Les autres anomalies constatées au cours du vitiligo sont une de l'activité cathecol-O-methyl transférase dans des homogénats d'épidermes de vitiligo une synthèse excessive de 6(er) 5, 7,8-tétra- hydrobioptérine, le co-facteur essentiel de la première étape de synthèse des catécholamines (Shallreuter et al, 1994).

On note également une surexpression des récepteurs B2 adrénérgiques dans des cultures de peau provenant des patients atteints de vitiligo ; Pour certains auteurs, l'augmentation des neuropeptides ainsi que de leur métabolite pourrait être corrélée à l'activité de la maladie.

Deux hypothèses sont évoquées pour expliquer l'altération des mélanocytes par cette voie: un mécanisme direct par toxicité des produits de l'oxydation des

mélanocytes et un mécanisme indirect par la vasoconstriction induite par la norépinephrine qui va aboutir à la production de radicaux libres.

Cependant, les doses de catécholamines retrouvées dans le vitiligo ne semblent pas suffisantes pour aboutir à la mort des mélanocytes (Cucchi et al, 2003).

4. L'hypothèse auto cytotoxique : [33 ; 34 ; 35]

Cette théorie a été l'une des plus discutées au cours de la dernière décennie. Elle implique l'action de métabolites oxydatifs auto cytotoxiques dans la destruction des mélanocytes.

Ces métabolites pourraient être en excès, et/ou les mélanocytes pourraient y être trop sensibles. Cette sensibilité accrue a été démontrée par plusieurs auteurs.

L'accumulation de H₂O₂ dans la peau atteinte de vitiligo a été montrée in vitro et in vivo. Une faible activité de type catalase pourrait être responsable de cette accumulation de H₂O₂. On ignore actuellement ces anomalies, qui sont restreintes à l'épiderme ou affectant l'ensemble de l'organisme.

Les résultats obtenus dans la littérature sont variables en fonction du type des cellules sanguines analysées.

Des taux sériques élevés de sélénium ont également été mis en évidence dans le sang de patients atteints de vitiligo. La vacuolisation et les changements dégénératifs observés dans le vitiligo pourraient être l'expression de ces dommages oxydatifs. L'accumulation de métabolites oxydatifs pourrait être due à l'activité déficiente d'enzymes antioxydantes telle que la thioredoxine réductase qui engendre l'accumulation de 6-bioptérine, cytotoxique pour les Mélanocytes humains.

L'augmentation du taux de calcium intracellulaire dans les mélanocytes et les kératinocytes pourraient être responsable d'une inhibition enzymatique. On ignore

si ces mécanismes pathologiques sont responsables de la disparition des mélanocytes au cours du vitiligo. Puisque la production excessive de catécholamines génère des produits d'oxydation toxiques pour Les mélanocytes, il est également possible d'envisager une interaction entre la théorie d'auto cytotoxicité et la théorie neurale.

5. Vitiligo induit par CMV :

L'ADN du cytomégalovirus a été identifié sur la peau touchée et non affectée de certains patients atteints de vitiligo suggérant l'hypothèse de vitiligo induit par CMV.

6. Le phénomène de koebner : [35 ; 36]

Ce phénomène de Koebner se produirait chez 21 à 62% des patients porteurs d'un vitiligo en fonction des séries. Ce phénomène se produirait plus volontiers au cours du vitiligo généralisé mais a été décrit récemment au cours du vitiligo mixte. Ce phénomène produit des lésions histologiquement et cliniquement semblables à celles du vitiligo.

Ce phénomène peut revêtir 3 aspects cliniques :

- aspect linéaire correspondant à la forme du traumatisme infligé.
- aspect de vitiligo trichrome.
- macules qui épousent la forme de l'agent en contact avec le tégument (bracelet, montre).

Ce phénomène évoque la participation d'un traumatisme mécanique au cours du vitiligo.

En effet, d'une part, les patients évoquent souvent la survenue des macules dépigmentées à la suite d'un traumatisme, et d'autre part il semblerait que les

lésions de vitiligo soient fréquemment retrouvées au niveau de zones de pression chronique.

Le phénomène de Koebner peut survenir non seulement au niveau des zones sur lesquelles survient habituellement le vitiligo mais aussi sur d'autres sites anatomiques.

Le phénomène de Koebner peut survenir au décours de traumatismes physiques, mécaniques, chimiques, allergiques, pressions chroniques, dermatoses inflammatoires ou être iatrogénique (radiothérapie, photothérapies) (Van Geel et al, 2011).

Pour Gauthier et Benzekri (2010), le traumatisme doit être significatif pour induire ce phénomène. Cependant, il semble que l'intensité du traumatisme diminue avec la durée d'évolution du vitiligo.

La physiopathologie du phénomène de Koebner reste cependant obscure. Différents mécanismes sont évoqués : auto-immunité, stress oxydatif ou déficit d'adhésion.

Ueki (2005) évoque 2 phases dans la survenue du phénomène de Koebner au cours des différentes affections cutanées. Au cours de la première phase, un traumatisme cutané induirait la production de plusieurs facteurs inflammatoires (interleukines, TNF α , ICAM1). Au cours de la seconde phase, il se produirait une auto-immunisation aboutissant aux lésions cutanées de la pathologie. En 2011, le VETF a proposé une nouvelle classification du phénomène de Koebner.

En effet, il n'existe pas de consensus pour définir ce phénomène. Cette classification destinée pour faciliter le diagnostic, repose sur 3 méthodes : une méthode basée sur l'interrogatoire (type 1), une méthode basée sur l'examen clinique (type 2) et une méthode basée sur l'expérimentation (type 3).

VII. Diagnostic positif :

1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic positif est clinique : la lésion élémentaire est une macule achromique d'un blanc uniforme. Elle est totalement dépourvue de mélanine. Sa surface est normale, sans atrophie ni hyperkératose, ses limites avec la peau avoisinante sont nettes, parfois soulignées par une bordure hyperpigmentée, les taches sont de forme et de taille variables, les bords sont toujours convexes (figure 9).



Figure 9 : Exemple de lésions de vitiligo [40].

La lésion ne représente aucun signe fonctionnel, mais après une exposition solaire les sensations d'érythème et une cuisson peuvent subvenir. L'importance de la diminution de la pigmentation s'apprécie par rapport à la couleur de la peau saine environnante dans le cas d'atteinte localisée et par rapport à la couleur de la peau des parents, dans le cas d'une atteinte de tout le tégument.

Lorsque les lésions sont étendues, il est difficile de savoir si le trouble pigmentaire est une hyper ou une hypopigmentation. L'interrogatoire, l'effet du bronzage et l'inspection des zones naturellement peu pigmentées (la face interne des bras, fesses, etc) peuvent alors aider.

Le début peut se faire par une ou plusieurs lésions. Lorsque les lésions sont multiples, elles sont habituellement bilatérales et symétriques.

Le vitiligo est ubiquitaire, mais certains sièges sont atteints avec prédilection tel que les organes génitaux externes, les plis axillaires, les régions péri-orificielles et les zones de protubérances asséchées.

L'atteinte du périnée et de la région péri-anale est une localisation classique chez le jeune enfant et présente souvent le mode d'entrée dans la maladie.

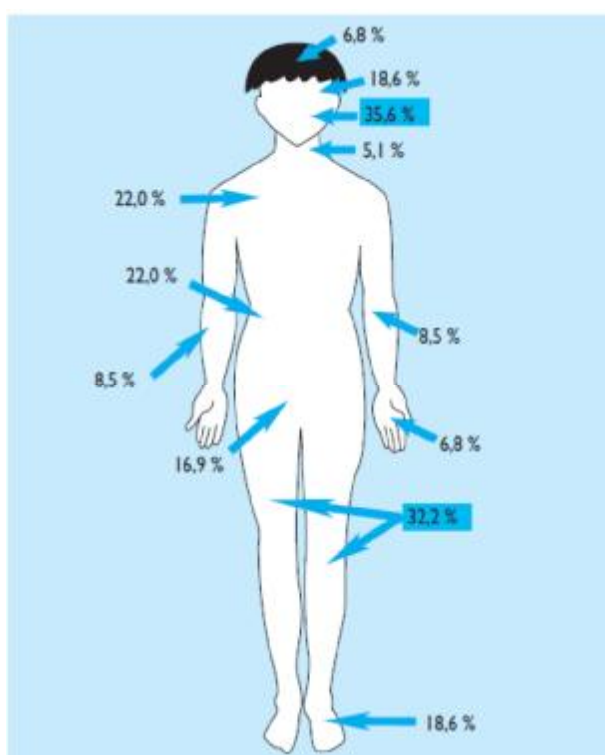


Schéma 1 : Les différentes localisations du vitiligo [40].

L'atteinte du cuir chevelu est possible (12,3 % à 19 %) et marquée par une mèche blanche. Indépendamment de cette atteinte, certains individus (environ 4,4% des enfants étudiés [53]) développent un blanchiment diffus et total des cils et sourcils (poliose). L'atteinte de la muqueuse est possible mais plus rare que chez l'adulte (0% à 13,3%).

En effet, le vitiligo est une des pathologies dermatologiques au cours desquelles on peut observer le phénomène de Koebner. Au cours du phénomène de Koebner, un traumatisme local de la peau (par exemple un frottement) peut entraîner la formation de tâches dépigmentées. L'intensité du traumatisme pour induire ce phénomène de Koebner apparaît comme variable.

Ce phénomène est ainsi induit par un traumatisme dermo-épidermique, tels que les brûlures, les coupures et les abrasions. Mais, il peut aussi être occasionné par des frictions et des pressions répétées telles que celles survenant au cours de la toilette et de l'habillement.

Le phénomène de Koebner a été peu étudié dans le vitiligo de l'enfant. Handa et Dogra l'ont observé chez 11, 3% des enfants [150]. L'extension des lésions est très variable selon les patients. Handa et Dogra ont montré que 96,4% des enfants avaient moins de 20% de la surface corporelle atteinte et que 89,7% avaient moins de 5% de la surface corporelle atteinte [150].

2. Diagnostic paraclinique :

ü L'examen en lumière de Wood :

Les lésions peuvent être très discrètes. L'examen en lumière de Wood facilite alors l'identification des zones de vitiligo en accentuant le contraste avec la peau normalement pigmentée.



Figure 10 : Examen clinique d'une tache dépigmentée sans et avec lampe de Wood
[50].

ü Biologie :

Le vitiligo est souvent associé à d'autres pathologies auto-immunes. C'est pourquoi le clinicien demande un bilan biologique : hémogramme, bilan thyroïdien et glycémie à jeun.

VIII. Formes cliniques : [43 ; 44 ; 45 ; 46 ; 47]

Il n'existe pas de consensus pour la classification du vitiligo mais la plupart des auteurs s'accordent à distinguer 3 grands types (Ezzedine et al., 2011; Taieb et Picardo, 2007 ; Passeron et Ortonne, 2010) :

- Vitiligo segmentaire (SV).
- Vitiligo non segmentaire (NSV).
- Vitiligo mixte (MV).

Le vitiligo mixte correspond à une association de vitiligo segmentaire et non segmentaire. Dans ces cas, les lésions segmentaires paraissent moins accessibles au traitement (Gauthier et al, 2003).

ü Vitiligo non segmentaire (NSV) :

Cette appellation regroupe les vitiligo dits localisés : Focal, muqueux ; et généralisés : Acrofacial, vulgaire, universel.

▼ Vitiligo focal : Cette forme est caractérisée par une ou quelques macules isolées, limitées en taille et en nombre. La distribution est asymétrique. Le vitiligo localisé peut évoluer vers un des autres types ou rester stable. Il est souvent résistant aux traitements.



Figure 11 : Vitiligo focal de l'assaille d'un enfant [48].

▼ Vitiligo vulgaire : Il s'agit de la forme la plus fréquente (près de 90 % des cas sont touchés). Caractérisé par des macules et des plaques d'un blanc crayeux, bien délimitées et présentant une bordure convexe. Ces lésions sont réparties sur l'ensemble du corps avec une tendance à la symétrie et dont la taille varie de quelques centimètres à plusieurs centimètres de diamètre. La répartition des tâches varie d'un individu à un autre.

Les lésions du vitiligo vulgaire débutent le plus souvent au niveau des zones péri-orificielles, de la face dorsale des extrémités et au niveau génital. Les autres localisations rencontrées sont les malléoles, les aisselles et la face antérieure du tibia. Les cellules pigmentaires de l'œil et de l'oreille peuvent être atteintes respectivement dans 40% et 16% des cas.

L'évolution vers le vitiligo universalis se fait par poussées, au décours de traumatismes physiques (égratignures, frictions...), c'est le phénomène de koebner ou psychoaffectifs (émotion, stress...).

Ø Trois stades sont décrits pour ce type : [41]

- Stade 1 : Les tâches sont peu pigmentées, quelques mélanocytes persistent ;
- Stade 2 : Les mélanocytes épidermiques ont totalement disparu mais les mélanocytes folliculaires persistent. Les tâches sont décolorées mais les poils restent noirs ;
- Stade 3 : Les mélanocytes folliculaires ont disparu à leur tour, les poils dépigmentés.



Figure 12 : Exemple de vitiligo vulgaire [1].

- ✓ Vitiligo acrofacial : Atteinte localisée du visage et des extrémités.



Figure 13 : Vitiligo à localisation péri-buccale [40]. Figure 14 : Vitiligo de l'œil [40].

- ✓ Vitiligo muqueux : Localisation des macules dépigmentées uniquement sur les muqueuses.
- ✓ Vitiligo généralisé (universalis) : Forme rare correspondant à une dépigmentation complète ou quasi complète.



Figure 15 : Vitiligo des doigts [40].



Figure 16 : Vitiligo généralisé [40].

ü Vitiligo segmentaire (SV) :

Le diagnostic est en général aisé. Il s'agit de lésions unilatérales, localisées au niveau d'un ou plusieurs dermatomes.

Le vitiligo segmentaire apparaît plus précocement et se développe rapidement au niveau du dermatome. La dépigmentation reste ensuite stable.

Le vitiligo segmentaire touche préférentiellement le sujet jeune. Dans l'étude de Hann et Lee (1996), 41,3% des sujets ont moins de 10 ans et 87% des sujets moins de 30 ans.

Le site préférentiellement touché au cours du vitiligo segmentaire est la face (50 % des cas). On retrouve ensuite par ordre d'atteinte, le tronc, les membres et les extrémités.

Le dermatome le plus touché est celui du nerf trijumeau (Hann et Lee). La progression du vitiligo segmentaire se fait en général sur quelques mois ou années. Le plus souvent les macules dépigmentées restent inchangées après une extension rapide au niveau du segment affecté.

Il est rare qu'un patient qui présente un vitiligo segmentaire progresse vers un vitiligo généralisé. Dans ces cas, on évoque plutôt un vitiligo mixte (Gauthier et al., 2003) .

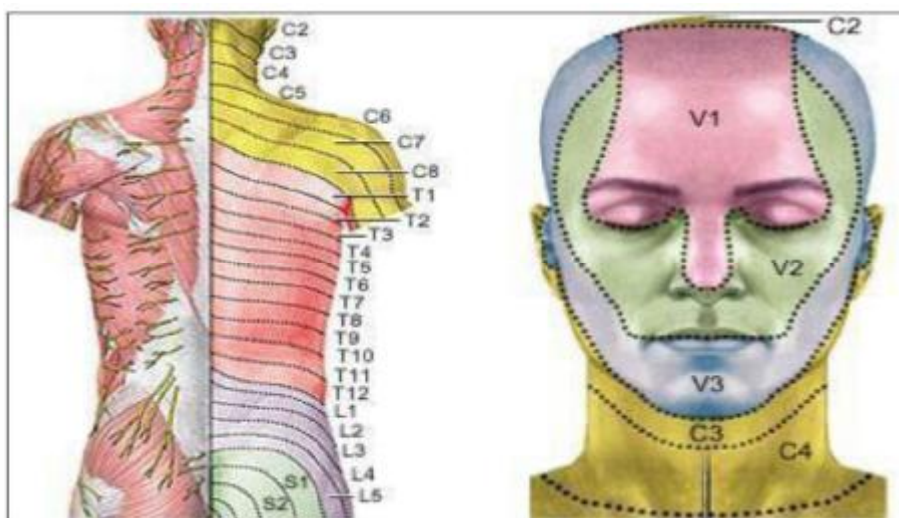


Figure 17 : Représentation des dermatomes [40].



Figure 18 : Exemple de vitiligo segmentaire [40].

- ü Les formes mixtes résultent de l'association des vitiligo acrofacial et vulgaire ou acrofacial et segmentaire.

Selon l'aspect et la distribution des lésions, il est possible de distinguer :

- ✚ Le vitiligo trichrome : qui a un aspect en cocarde avec une zone centrale achromique et une couronne périphérique hypopigmentée de manière homogène.

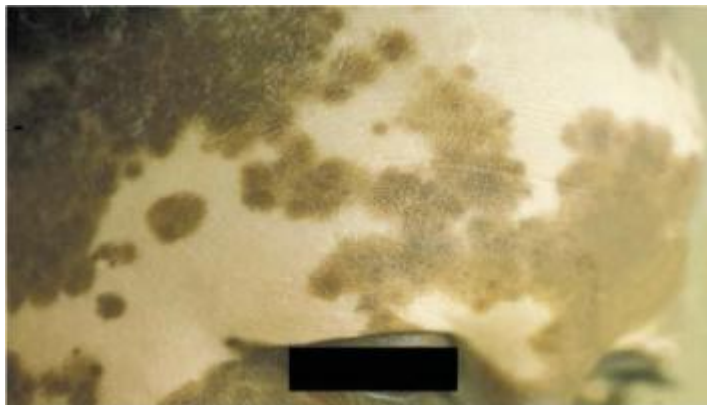


Figure 19 : Vitiligo trichrome [42].

- ✚ Un vitiligo quadrichrome et même un vitiligo pentachrome ont été décrits.
- ✚ Le vitiligo moucheté est une macule blanche avec des îlots de pigmentations Centrés par un poil qui traduisent une repigmentation à partir des mélanocytes pilaires.
- ✚ Le vitiligo ponctué consiste en une multitude de petites macules arrondies de taille inférieure à 2 mm avec une distribution aléatoire (en confettis).

IX. Pathologies associées :

A. Pathologies liées à la destruction mélanocytaire :

Les mélanocytes sont présents non seulement dans la peau et les follicules mais aussi dans les yeux et le système nerveux. En conséquence, les dépigmentations liées au vitiligo peuvent s'accompagner d'autres pathologies causées par la destruction des mélanocytes.

1. Atteinte auriculaire :

Le labyrinthe membraneux de l'oreille interne, en particulier la rampe vestibulaire, contient des mélanocytes. Celui-ci peut être touché lors du vitiligo.

Les études de Gopal montrent une hypoacousie chez 20% des patients, de tout âge, souffrant du vitiligo (contre moins de 1% dans la population générale) [54]. Cette diminution de l'acuité auditive semble survenir à n'importe quel stade et pour n'importe quel type de vitiligo.

2. Atteinte oculaire :

Les mélanocytes sont présents dans l'iris et la choroïde de l'œil. Des atteintes oculaires ont été observées chez 66 % des patients vitiligineux. Des tâches dépigmentées sur l'iris sont observées dans 23 % des cas, une coloration de la chambre antérieure de l'œil dans 18% des cas, des uvéites chez 5% des sujets, une dégénération de la choroïde et de la rétine chez 11 % des patients [48].

L'étude de Gopal ne montre que 16 % d'atteintes oculaires, contre 5 % dans la population normale, ce qui est tout de même significatif. De plus, il semble que les patients souffrant de vitiligo généralisé soient plus enclins à développer une atteinte oculaire que les patients souffrant de vitiligo localisé [54].

Le plus souvent, il n'y a pas de perte de l'acuité visuelle, mais les patients atteints doivent être régulièrement suivis par un ophtalmologiste.

3. Atteinte neurologique :

On retrouve des mélanocytes dans les leptoméninges. Dans le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), on note une association de symptômes cutanés, auriculaires, oculaires et neurologiques.

La pathogénie de cette maladie n'est pas très bien comprise. On soupçonne un mécanisme auto-immun dirigé contre des composants antigéniques communs à tous les mélanocytes. La maladie se déroule en trois phases :

- Phase prodromique associe des symptômes neurologiques (céphalées, vertiges, hémiparésie, hémiplégie...) à des signes non spécifiques (fièvre, nausées...);
- Phase ophtalmologique : photophobie, douleurs oculaires, panuvéite, voire décollement rétinien ;
- Phase de convalescence : caractérisée par le développement des signes cutanés : vitiligo, poliose et alopecie [49 ; 54].

4. Atteinte cutanée :

En plus des dépigmentations cutanées, les patients souffrant de vitiligo présentent parfois d'autres signes dermatologiques. On retrouve fréquemment une pelade ou alopecie areata (figure 19), maladie auto-immune entraînant une perte des cheveux et des poils par plaque.



Figure 20 : Alopécie areata [46].

On peut aussi assister à une poliose (figure 20), c'est-à-dire, une décoloration localisée des poils, cils, sourcils et des cheveux (18 à 45 % des cas).



Figure 21 : Poliose des cils [40].

Les halos naevi sont observés chez les enfants atteints du vitiligo. En l'absence d'études spécifiques, on ignore si leur prévalence est supérieure à celle de la population générale.

Néanmoins, Precic et al . ont observé d'avantage de halo naevus chez les patients atteints du vitiligo, comparativement à la population pédiatrique sans vitiligo (34% vs 3,3%).

Dans la littérature, la prévalence d'halo naevus chez l'enfant atteint du vitiligo varie entre 2,5 et 34% [51]. De même, d'après Prcic, il existerait d'avantage de halo naevus chez l'enfant que chez l'adulte atteint du vitiligo, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Cho et al .en Corée [51 ; 53].

Il existerait d'avantage de halo naevus chez les enfants atteints de vitiligo non segmentaire, comparativement aux enfants atteints de vitiligo segmentaire (20% vs 12). Les halos naevi peuvent précéder le vitiligo, mais on ignore s'ils peuvent être considérés ou non comme des précurseurs de vitiligo. En pratique clinique, les enfants porteurs ne développent pas fréquemment un vitiligo.



Figure 22 : Nævus de Sutton [40].

B. Troubles auto-immuns associés au vitiligo :

Comme chez l'adulte, le vitiligo peut être associé à d'autres maladies auto-immunes. L'anomalie la plus fréquemment rapportée est la thyroïdite auto-immune, observée chez 0 à 25 %. Selon certains auteurs, la fréquence pourrait augmenter avec l'âge.

Cependant, Kakourou et al. n'ont pas trouvé d'association entre dysfonctions thyroïdiennes et les paramètres suivants : âge de l'enfant, âge de début, durée moyenne d'évolution, antécédents de maladies auto immunes, sexe [56]. Dans une série de 114 patients, les dix patients atteints étaient de sexe féminin. Il est maintenant bien établi que les anomalies thyroïdiennes sont observées uniquement dans le vitiligo non segmentaire [56].

Les autres maladies auto-immunes pouvant s'associer au vitiligo sont les suivantes : diabète insulino-dépendant, maladie d'Addison, anémie de Biermer. Leur prévalence serait très faible [55].

Les anomalies biologiques à type de positivité des anticorps antinucléaires peuvent être présentes chez les enfants atteints de vitiligo.

Halder et al. ont observé des anticorps anti-nucléaires chez 4,8% des enfants atteints de vitiligo, alors que Cho et Prcic n'en ont trouvé aucun [53 ; 127]. Il est donc recommandé de réaliser un dosage de TSH, voire des anticorps antithyroïdiens en cas de vitiligo non segmentaire ; Kurtev et Dourmishev recommandent de contrôler ces paramètres de manière annuelle.

Le bilan biologique d'un vitiligo non segmentaire pourrait comprendre également la numération formule sanguine, glycémie à jeun, des anticorps antinucléaires, mais il n'y a pas de consensus à ce sujet. À l'inverse, aucun bilan n'est nécessaire en cas de vitiligo segmentaire.

X. Diagnostic différentiel :

La leucodermie désigne une décoloration blanche de la peau de causes multiples, ainsi l'aspect clinique particulier, le caractère diffus ou circonscrit, la présence ou non de lésions précédentes, l'âge d'apparition des lésions, le contexte familial et les signes associés sont des éléments essentiels du diagnostic différentiel.

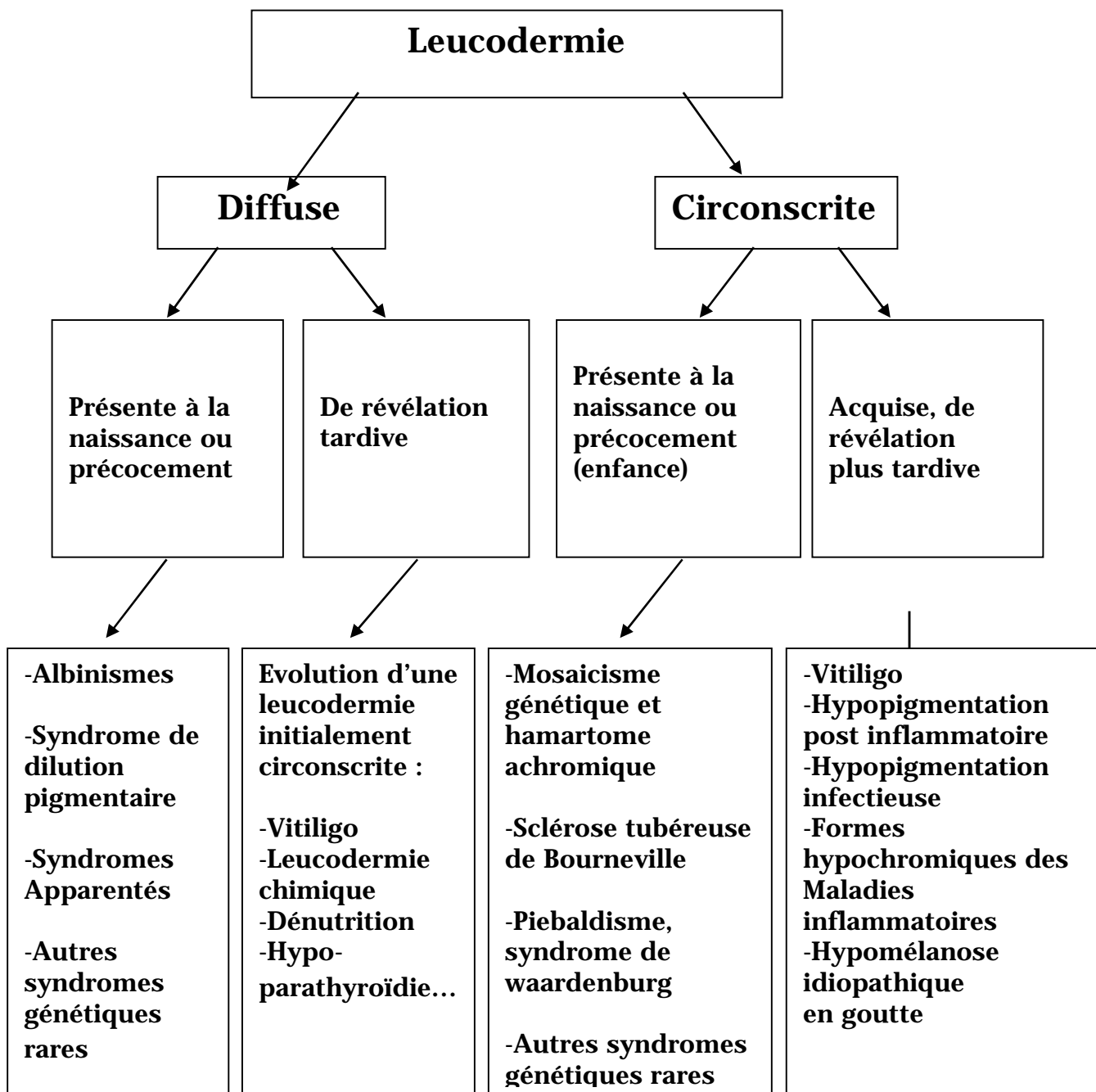


Schéma 2 : Arbre décisionnel montrant la démarche diagnostique devant une Leucodermie selon le caractère diffus ou localisé de la lésion et l'âge d'apparition. [58 ; 59]

Dans les formes typiques du vitiligo segmentaire ou du vitiligo généralisé, le diagnostic ne pose pas de problème.

En revanche, dans les formes atypiques par la taille ou l'aspect des tâches, on peut discuter :

✓ Un pityriasis versicolor achromiant :

C'est une dermatose caractérisée par le développement des tâches jaunes ou fauves, légèrement squameuses, occupant de préférence le tronc, dues à la germination dans l'épiderme d'un champignon parasite, le *Microsporon furfur*. Le grattage fin à l'ongle permet à de nombreuses squames fines blanchâtres de se détacher.

Il est déterminé par un examen à la lumière de Wood et un prélèvement parasitaire recherchant les filaments mycéliens.

✓ Les tâches achromiques de la lèpre dans sa forme indéterminée :

C'est une maladie infectieuse chronique, due au bacille de Hansen (*Mycobacterium lepra*). Cette forme de lèpre est très atténuée, de diagnostic difficile et qui passe souvent inaperçu. Elle peut comporter une ou plusieurs petites lésions maculeuses hypopigmentées et hypoesthésiques, à limites floues, qui guérissent spontanément, bien qu'elle puisse évoluer vers une véritable lèpre maladie.

✓ Une achromie secondaire : peut être observée au cours de l'évolution du psoriasis, de l'eczéma, du lupus discoïde et de la sclérodermie.

✓ Hypomélanose post inflammatoire :

La plupart des maladies inflammatoires touchant la peau peuvent évoluer vers une hypopigmentation. Le diagnostic est évident lorsque les lésions précédant sont encore présentes où qu'elles peuvent être clairement établies par l'interrogatoire. Les lésions sont surtout visibles et affichantes chez les sujets à phototype foncé. Sur

le plan microscopique, les signes de l'affection initiale ne sont, le plus souvent, plus présents à ce stade.

Une hypopigmentation post inflammatoire peut également résulter d'une «agression » physique (cryothérapie, dermabrasion, brûlure) ou chimique (« peeling ») de la peau. En effet, l'hypopigmentation peut résulter d'un effet mélanocytotoxique direct de ces agents où alors être la conséquence de la réaction inflammatoire que ces agents ont suscitée.

✓ La sclérose tubéreuse de Bourneville : [59 ; 60 ; 61]

C'est une maladie autosomique dominante faisant partie des phacomatoses. Elle est caractérisée anatomiquement par la présence dans les couches superficielles du cerveau, de nombreuses nodosités de la grosseur d'un noyau de cerise où d'une noisette. Elle comporte des manifestations cutanées, cardiaques, cérébrales et rénales.

Les manifestations cutanées sont les suivantes :

- Tâches hypomélaniques ou achromiques sur la peau, visibles dès l'enfance, siégeant sur le tronc et la racine des membres (aspect en feuille de sorbier).
- Angiofibromes de la face, intradermiques, de teinte rougeâtre, prédominant aux ailes du nez.
- Aspect de peau de chagrin du bas du dos (aspect d'une plaque en relief, recouverte de "peau d'orange", assez pâle, de contours et de surface irréguliers).
- Tumeurs de Koënen des ongles, donnant un aspect hyperkératosique par prolifération de collagène et des vaisseaux, apparaissant plutôt chez l'adulte jeune ou l'adolescent.

✓ Albinisme : [61]

Correspond à l'absence congénitale de pigment, partielle ou générale, parfois limitée au globe oculaire. Il est due à une anomalie héréditaire du métabolisme de la mélanine ; transmis selon :

- Un mode dominant autosomique (albinisme partiel, piebaldisme).
- Un mode récessif autosomique (albinisme généralisé ou oculo-albinisme).
- Un mode récessif lié au sexe (albinisme oculaire).

✓ Piebaldisme: [62 ; 63]

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, rare, dont la prévalence est estimée à 1/40 000. La maladie résulte d'une mutation dans le proto-oncogène KIT ou dans le gène SLUG (SNAI2).

Le signe évocateur de cette affection est la présence d'une mèche blanche frontale. La peau sous la mèche est le siège d'une leucodermie. Une poliose des sourcils et des cils est possible. Il existe également des macules blanches irrégulières mais bien circonscrites sur la face antérieure et centrale du thorax, sur la partie médiane des membres, mais les extrémités sont épargnées.

Dans les macules blanches, on peut voir des zones dont la couleur de la peau est normale ou hyperpigmentée.

Par ailleurs, on peut également voir des zones hyperpigmentées, qui ne doivent pas être interprétées à tort comme des tâches café au lait d'une neurofibromatose. La bordure des macules leucodermiques est souvent hyperpigmentée.

Sur le plan microscopique, le piébaldisme est caractérisé par l'absence de mélanocytes dans les macules blanches et par un excès de pigments dans les mélanocytes et les kératinocytes des zones pigmentées, dont l'étude ultrastructurale a montré qu'il s'agit bien de mélanosomes.

Tous les malades avec une hypopigmentation congénitale et/ou un piébaldisme nécessitent un examen ORL avec exploration audiophonique pour dépister une surdité congénitale de perception dans le cadre d'un syndrome de Waardenburg.

✓ Syndrome de Waardenburg: [64]

Dans le syndrome autosomique dominant de Waardenburg, les enfants ont des lésions leucodermiques et une hypertrichose sourcilière avec synophrys, une poliose, une hétérochromie irienne et une dysmorphie faciale avec élargissement de la distance séparant les canthus internes (télécanthus).

Les lésions dépigmentées, tout comme dans le piébaldisme, résultent d'une disparition des mélanocytes.

On distingue actuellement plusieurs types de syndromes de Waardenburg, avec au moins quatre variations phénotypiques correspondant à des mutations dans différents gènes.

✓ Leucodermie en goutte :

Siégeant habituellement sur les crêtes tibiales et cubitales, sur une peau abusivement exposée au soleil.

✓ Eczématides :

Ce sont des tâches discrètes finement squameuses, hypopigmentées, asymptomatiques, apparaissant sur le visage, le cou, la partie supérieure du tronc et la partie proximale des membres chez les enfants et les jeunes adultes.

Dans plupart des cas, les eczématides se présentent après exposition au soleil. On les retrouve également chez les patients porteurs d'une dermatite atopique ainsi que les enfants en bonne santé.

✓ L'Hamartome achromique : [65 ; 66]

Il correspond à une hypomélanose localisée, congénitale, qui peut prendre des aspects cliniques variés: macule isolée de forme et de taille variables, linéaire, segmentaire, en tourbillons et en éclaboussures, se localisant le plus souvent sur le thorax et l'abdomen.

Sur le plan histopathologique, le nombre de mélanocytes est normal, mais il existe une diminution en pigment mélanique bien visible après coloration par le Fontana.

✓ Hypomélanoses induites par des produits chimiques.

✓ Halo nævus et « leucodermie acquise centrifuge » ou phénomène de SUTTON : [67 ; 68 ; 69]

Un halo hypopigmenté puis dépigmenté peut apparaître autour de nombreuses proliférations tumorales, bénignes et malignes. Le plus classique est le halo blanc qui apparaît autour d'un nævus.

On parle alors de phénomène de Sutton s'il touche un nævus, ou de maladie de Sutton s'il touche plusieurs nævus.

Sur le plan histologique, les nævocytes ont complètement disparu. À la phase active, l'analyse microscopique montre un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel dense au contact des thèques mélanocytaires. Au stade de macule blanche, l'examen histopathologique montre une zone de fibrose cicatricielle avec des dépôts de pigment mélanique. Il a été montré que ce sont des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et des lymphocytes T CD4 qui infiltrent la lésion mélanocytaire. Il existe une expansion oligoclonale intra lésionnelle des lymphocytes T.

Si l'anneau de dépigmentation survient le plus souvent autour d'un nævus, des halos mélanomes et des phénomènes de Sutton autour de métastases de mélanome ont également été décrits, Il serait plus fréquent au cours du syndrome de Turner.

Enfin, un malade consultant pour une maladie de Sutton doit toujours être examiné complètement afin de s'assurer que cette dernière ne soit pas la conséquence d'un mélanome évoluant par ailleurs.

Des anneaux de dépigmentations ont également été décrits autour de nævus bleu, de neurofibrome, d'angiome, de fibrome, de carcinome basocellulaire, de kératose séborrhéique, de verrues. Les mécanismes n'ont pas été étudiés. Ils doivent être distingués des anneaux de pâleur couramment observés autour des plaques urticariennes, ou de l'anneau de Woronoff qui entoure des plaques de psoriasis, surtout après photothérapie ou utilisation des dermocorticoïdes.



Figure 23 : Les différents diagnostics différentiels du vitiligo [40].

XI. Evolution, pronostic : [70]

L'évolution du vitiligo non segmentaire est capricieuse, se faisant habituellement par poussées plus ou moins imprévisibles.

Parsad résume parfaitement les différents tableaux cliniques qui peuvent être envisagés (Parsad, 2010) :

- Vitiligo lentement progressif au cours duquel les patients développent des lésions supplémentaires et/ou la taille des lésions est faiblement

augmenté au cours des années. Cette évolution peut être masquée par des phases au cours desquelles l'activité s'accroît.

- Vitiligo explosif : rare, avec une dissémination extrêmement rapide des lésions qui aboutit à une dépigmentation étendue en quelques jours à quelques semaines.
- Vitiligo stable avec absence de progression après une extension initiale progressive.
- Vitiligo régressif avec une repigmentation spontanée des lésions.

Le travail du VETF (Vitiligo Européen Task Force) créé en 2003 a porté sur l'élaboration de plusieurs outils destinés à évaluer le vitiligo. En effet, l'absence de consensus dans la définition, la classification et l'évolution du vitiligo rendait difficile la comparaison des différentes études.

Ces travaux ont ainsi abouti à l'établissement d'une classification mais aussi d'une méthode de « scoring » qui prend en compte les 3 dimensions de la pathologie : l'extension, le staging et la progression.

Le corps est ainsi séparé en 5 parties : tête, cou, tronc, bras et jambes. Le staging et l'extension sont ainsi évalués à partir de la plus grande lésion de chaque site.

Le staging est coté de 0 (pigmentation normale) à 4 (blanchiment complet des cheveux). L'extension est cotée comme suit : 0 (pathologie stable), 1 (pathologie régressive) ou +1 (pathologie progressive) (Taieb and Picardo, 2009).

L'échelle Vitiligo Area Scoring Index élaborée par Hamzavi et al. (2004) permet de quantifier l'ampleur de la maladie et l'amélioration suite au traitement. La progression du vitiligo segmentaire se fait en général sur quelques mois ou années.

Le plus souvent, les macules dépigmentées restent inchangées après une extension rapide au niveau du segment affecté.

Le pronostic vital des patients n'est jamais engagé lors de l'apparition et le développement de cette maladie, le seul risque susceptible d'être rencontré est l'apparition de cancer de la peau de type carcinome.

Pour l'instant, les résultats obtenus sur l'incidence d'apparition de cancer de la peau chez les patients atteints de vitiligo, ont permis de suggérer une probabilité identique voir légèrement supérieure de développer un cancer de la peau pour les personnes atteintes de vitiligo (Hexsel et al., 2009).

L'apparition des tâches blanches sur l'épiderme retentit sur la qualité de vie, entraînant souvent le développement des troubles psychologiques, très couramment rencontrés chez les patients.

XII. 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 :

En 1982, Nordlund propose une classification du vitiligo selon la distribution des lésions.

La forme localisée est subdivisée en vitiligo focal et vitiligo segmentaire. La deuxième forme généralisée est subdivisée en vitiligo vulgaire, universalis et acrofacial [71].

En 1959, Lerner a utilisé une classification assez similaire, en définissant trois groupes : vitiligo localisé (focal et segmentaire), vitiligo vulgaire et vitiligo universalis [71].

B. Classification de Koga :

En 1977, Koga a reclassé le vitiligo en type non-segmentaire (type A) et en 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 :

- Localisé : limité à des petites zones du tégument ;
- Généralisé : 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 [72].

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

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 [73].

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 [73].

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 2) en attendant la découverte de la majorité des mystères du vitiligo [73].

Tableau 2 : Classification du vitiligo selon Taieb et Picardo [73].

types	Sous type	Remarque
Non segmentaire	Focal, muqueux, acrofacial, généralisé, universel	Le sous-typage peut ne pas refléter une nature distincte, mais des informations utiles pour les études épidémiologiques.
Segmentaire	Focal, muqueux, uni-segmentaire, bi- ou multi-segmentaire	Selon la classification des modèles possibles
Mixte	Selon la gravité du vitiligo segmentaire	Habituellement, la zone du vitiligo segmentaire dans le vitiligo mixte est la plus sévère
Non classifié	Focal au début, multifocale asymétrique non segmentaire, muqueux (un seul site)	Cette catégorie vise à permettre, après un temps d'observation suffisant (et après les investigations nécessaires), de faire une classification définitive

- 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, 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 3) [74].

Tableau 3 : Classification de VGICC, Bordeaux 2012 [74].

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

XIII. Traitement :

Principe du traitement :

Les inconvénients liés au vitiligo sont représentés, d'une part, par le contraste esthétique entre la peau atteinte et la peau normalement pigmentée et d'autre part, par la photosensibilité de la peau dépigmentée.

Le thérapeute essaie donc d'atténuer ou de faire disparaître les différences de colorations cutanées induites par le vitiligo, soit en repigmentant la peau lésionnelle, soit en dépigmentant la peau non atteinte dans les formes diffuses. Il cherche à diminuer la photosensibilité des macules hypomélaniques par une photoprotection efficace.

Par ailleurs, la prise en charge psychologique du patient ne doit pas être négligée.

Il faut souligner qu'il n'existe actuellement aucun traitement de fond capable de modifier l'évolutivité du vitiligo, bien que de nombreuses publications mentionnent que certains traitements pourraient stopper la progression de la dépigmentation, dont la prescription est devenue un automatisme pour beaucoup de médecins, n'a jamais démontré la moindre efficacité dans cette indication.

Le but des traitements est de reconstituer le compartiment épidermique du système mélanocytaire cutané.

Des traitements médicaux parviennent à ce résultat, en recrutant les mélanocytes folliculaires ou les mélanocytes de la peau saine environnante, par des mécanismes moléculaires qui ne sont pas caractérisés (stimulation de la migration et de la prolifération, protection contre la destruction...).

L'autre possibilité est fournie par des approches chirurgicales de greffes. En effet, les autogreffes ou les greffes de cellules épidermiques autologues (mélanocytes et/ou kératinocytes) multipliées en culture permettent de remplacer les mélanocytes qui ont été détruits.

Les moyens thérapeutiques :

1. Thérapies topiques:

√ Dermocorticoïdes : [47 ; 57 ; 75]

ü 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 pro-inflammatoires (TNF- α , interleukines, cyclo-oxygénase) 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.

ü Efficacités dans le vitiligo :

Depuis 1970, des essais cliniques ont évalués l'efficacité des corticoïdes topiques dans le traitement du vitiligo chez l'enfant.

Dans ce contexte, une récente étude menée par WS Douglas and ME Whitton en 2008 a démontré que les meilleurs résultats en terme d'efficacité sont obtenus sur les lésions récentes et les zones limitées quelque soit l'âge du patient. [138]

La repigmentation dépend de l'activité du dermocorticoïde. Les corticoïdes d'activité modérée ne sont en général pas efficaces, Il est donc nécessaire d'avoir

recours à des dermocorticoïdes d'activité forte. Ces derniers peuvent induire une repigmentation importante.

La repigmentation induite par les dermocorticoïdes débute après plusieurs semaines de traitement, en général 2 mois, mais il est nécessaire de poursuivre beaucoup plus longtemps les applications afin d'obtenir un résultat satisfaisant chez les « bons répondeurs ». La repigmentation continue souvent pendant les 2 à 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Comme pour les photothérapies, les lésions du visage et du cou répondent plus favorablement que celles situées sur les autres parties du corps.

La puissance des dermocorticoïdes est particulièrement adaptée selon les régions corporelles atteintes. En effet, selon une étude menée par Khalid M [78] et Mujtaba G, il a été montré que :

- ✚ Les dermocorticoïdes puissants (classe 2) sont utilisés, en toute sécurité, pour les enfants de plus de 3 ans et ce, pour la plupart des régions du corps (sauf pour les zones à peau fine);
- ✚ Les dermocorticoïdes très puissants (classe 1) sont utilisés sur les zones limitées (coude, genou, main) pour éviter les effets secondaires systémiques.
- ✚ Les dermocorticoïdes de puissance modérée (classe 3) sont utilisés, pour les enfants plus jeunes, sur les zones à peau fine comme les paupières, régions des plis et les organes génitaux [95].

Quelques études ont suggéré que le vitiligo unilatéral segmentaire ne répondrait pas à la corticothérapie locale. Des résultats plus récents remettent en question cette conclusion [78]. Chez 38 patients atteints de vitiligo segmentaire qui ont appliqué du propionate de clobétasol à 0,05 %, le pourcentage des patients

présentant une repigmentation supérieure à 50 % des zones traitées était supérieur à 34 %. Au cours de cette étude, un nombre important des patients ont présenté des effets secondaires locaux liés à la corticothérapie (atrophie, télangiectasies, acné).

La repigmentation induite par les dermocorticoïdes a une topographie périfolliculaire. Elle se produit également à partir des bords des lésions.

Une étude récente montre que la corticothérapie locale potentialise l'effet repigmentant d'irradiations par les UVA (deux fois par semaine). Le dermocorticoïde utilisé était le propionate de fluticasone, administré à raison d'une application par jour, le soir. Après 9 mois de traitement, l'association UVA-propionate de fluticasone s'est avérée trois fois plus efficace que les UVA ou le propionate de fluticasone isolé. Aucun effet secondaire local n'a été observé. [141]



Figure 24 : Repigmentation périfolliculaire d'une lésion de vitiligo segmentaire sur le front gauche et la paupière après traitement dermocorticoïdes. [52]

ü 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.

▼ Inhibiteurs de la calcineurine (IC) :

Les IC sont des immunomodulateurs topiques (TIM), tels que tacrolimus 0,03% (PROTOPIC) et pimécrolimus 1% (Elidel®), les deux produits non commercialisés au Maroc, possèdent une AMM pour la dermatite atopique.

Pour le vitiligo, les IC sont utilisés en alternative aux dermocorticoïdes, présentant moins d'effets indésirables, ils peuvent être utilisés sur de plus longues périodes.

ü Mécanisme d'action et propriétés : [80]

Le tacrolimus et le pimécrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine au sein des lymphocytes T. Ils forment des liaisons avec la protéine FKBP, le complexe formé inhibant l'activité de la calcineurine qui ne peut plus stimuler des cytokines pro-inflammatoires.

La production des interleukines, du TNF alfa et de l'INF-gamma est alors diminuée, ce qui provoque une réduction de l'inflammation et de la réponse immune. L'activité des cellules T est ainsi inhibée.

ü Efficacité dans le vitiligo : [81 ; 82 ; 83]

Les nouveaux immunomodulateurs topiques inhibiteurs de la calcineurine, l'onguent tacrolimus (Protopic 0.1% et protopic 0.03% utilisés chez les enfants) et la crème pimecrolimus (Elidel), ont été utilisés avec succès pour le traitement du vitiligo ; ces produits permettent d'éviter les effets atrophiants des corticostéroïdes.

Lors d'une étude rétrospective de 57 enfants atteints de vitiligo, une réponse au moins partielle a été observée chez 89 % des patients utilisant l'onguent tacrolimus sur la tête et le cou et chez 63 % lorsqu'il a été utilisé pour le tronc et les extrémités. [82]

Lors d'une étude contrôlée à répartition aléatoire du tacrolimus pour le vitiligo, 20 enfants ont été traités deux fois par jour pendant deux mois avec le proprionate de clobétasol 0,05 % sur une lésion et avec le tacrolimus 0,1 % sur une lésion semblable. Lors d'un essai à double insu, 90 % des patients ont connu une certaine repigmentation et le pourcentage moyen de repigmentation des lésions a été semblable pour le tacrolimus et le clobétasol (41,3 % et 49,3 % respectivement). [83]

Le pimecrolimus a fait objet, chez l'enfant, d'une étude randomisée portant sur 65 enfants. Ce traitement a permis d'obtenir une repigmentation supérieure à 50% de la surface atteinte dans plus de 30% des cas en monothérapie.

ü Effets indésirables :

Les effets indésirables sont moindres par rapport à ceux des dermocorticoïdes ; c'est pourquoi les immunomodulateurs sont parfois préférés.

Les effets secondaires les plus remarquables lors des études sont des sensations de brûlure, de prurit et des érythèmes.

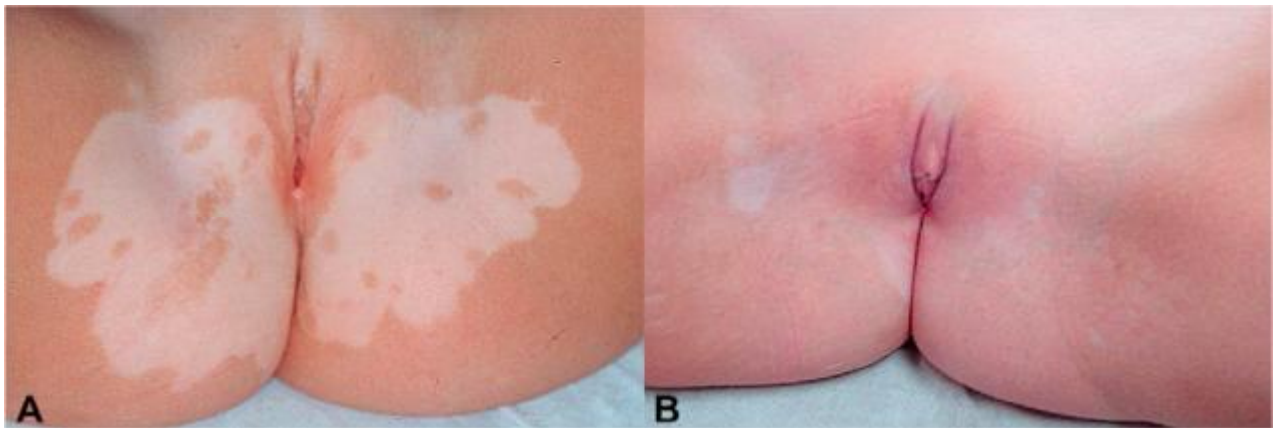


Figure 25 : Une fille de 2 ans, traitée avec la crème tacrolimus 0,1% (A) avant le traitement et (B) 1 an après l'achèvement de traitement. [76]

▼ Analogues de la vitamine D :

Les analogues de la vitamine D représentés par le calcipotriol (DAIVONEX® et le tacalcitol (APSOR) sont indiqués dans le traitement du psoriasis. Leur utilisation a été proposée pour le traitement du vitiligo. [84]

ü Mécanisme d'action : [85]

Les analogues de la vitamine D sont des agonistes des récepteurs à la vitamine D présents sur les kératinocytes. Leur stimulation provoque une inhibition de la prolifération des kératinocytes et une induction de leur différenciation. C'est par ce biais qu'ils traitent le psoriasis.

Leur mécanisme d'action dans le vitiligo est beaucoup plus flou, plusieurs hypothèses ont été proposées tout d'abord : la vitamine D serait un modulateur du système immunitaire.

En effet 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- α et INF γ . De plus, des récepteurs à la vitamine D sont aussi présents sur les fibroblastes et les mélanocytes. La vitamine D est associée à la maturation et la différenciation des mélanocytes.

L'efficacité de la vitamine D en topique pourrait aussi être due à des propriétés anti oxydantes. La vitamine D aide ainsi les mélanocytes dans leur lutte contre les radicaux libres de l'oxygène. Enfin, la vitamine D régulerait l'homéostasie du calcium perturbée dans la peau vitiligineuse.

ü Efficacité dans le vitiligo :

Le calcipotriène topique en association avec les corticostéroïdes peut repigmenter le vitiligo, même chez les patients n'ayant pas antérieurement répondu aux corticostéroïdes topiques.

Lors d'une étude à étiquetage en clair de 12 enfants atteints de vitiligo, faisant appel à des corticostéroïdes le matin et au calcipotriène topique le soir, 80% des participants ont répondu, présentant une moyenne de repigmentation de 95 % par surface corporelle. Quatre des patients ont répondu mais qui avaient échoué lors d'essais antérieurs alors que les corticostéroïdes seuls avaient été utilisés.

Les paupières et la face sont les mieux répondus à cette thérapie et aucun des patients n'a eu de réaction adverse au traitement. [86]

Une thérapie combinée de calcipotriène topique et de photothérapie (rayonnement ultraviolet B à bande étroite ou puvathérapie) peut aussi être utilisée pour le traitement du vitiligo. [87 ; 88]

2. Traitement systémique :

√ Corticothérapie générale : [47 ; 57 ; 76]

ü Mécanisme d'action et propriétés : [79]

Les corticoïdes utilisés par voie systémique (VO ou IV) permettent d'arrêter la progression du vitiligo et entraînent une repigmentation par leur effet immunosuppresseur.

Suite à leur administration, on observe une diminution de la cytotoxicité des anticorps envers les mélanocytes et une diminution du taux d'anticorps dirigés contre les antigènes mélanocytaires.

ü Efficacité dans le vitiligo :

Dans l'étude menée par Kim [76], l'administration en faible doses de prednisolone (0,3mg/kg) a été utilisée avec succès dans le traitement du vitiligo, avec une repigmentation de 70% des patients à quatre mois.

Les meilleurs résultats ont été obtenus chez l'enfant.

ü Effets secondaires :

Les effets indésirables observés chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes :

§ Modifications de l'apparence de la peau

- Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque. Acné.
- Vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies.

§ Effets osseux :

- Déminéralisation osseuse

- Ostéonécrose : destruction osseuse, en général au voisinage d'une articulation

§ Troubles psychiques :

- Nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie
- Très rarement : délire, hallucination

§ Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du Traitement.

De façon plus spécifique, les corticoïdes peuvent entraîner au long terme un retard de croissance, en particulier, lors du traitement par des corticoïdes de fortes doses.

3. Antioxydants et vitamines : Topiques et systémiques [47 ; 57 ; 76].

✓ Traitements antioxydants :

Il existerait un stress oxydatif épidermique au cours du vitiligo, résultant d'une déplétion des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. L'administration de molécules telles que l'ubiquinone, la vitamine E, le sélénium et la méthionine pourrait donc être une voie thérapeutique intéressante pour le vitiligo.

Aucune étude contrôlée confirmant cette hypothèse n'est disponible. Actuellement, il n'existe aucune démonstration scientifique crédible de l'efficacité des anti-oxydants pour le traitement du vitiligo. Cependant, de nombreux dermatologues prescrivent régulièrement du sélénium et des complexes vitaminiques comprenant de la vitamine E chez les patients atteints de vitiligo.

✓ Vitaminothérapie :

Les dosages vitaminiques sont en général normaux au cours du vitiligo.

Une étude récente, malheureusement non randomisée, suggère qu'un traitement per os par vitamine B12 et acide folique, associé à des irradiations solaires améliorerait le vitiligo.

L'exposition au soleil pendant l'été et aux UVB pendant l'hiver était recommandée. Sur les 100 patients traités, une repigmentation nette a été obtenue chez 52 patients, dont 37 s'étaient exposés au soleil ou aux UVB. La propagation du vitiligo aurait été stoppée chez 64 % des patients. Ces observations mériteraient d'être vérifiées par des études contrôlées randomisées.

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. [73]

4. Autres traitements :

▼ Mélagénine : [47]

La mélagénine est un médicament cubain qui correspond à des extraits placentaires humains contenant notamment des lipoprotéines. Elle est utilisée sous forme de solution alcoolique dosée à 95%. Ce produit est appliqué tous les jours à trois reprises au cours de la journée.

Après la dernière application du soir, les zones traitées sont exposées à une source d'infrarouges pendant 15 minutes. Il est possible de remplacer les infrarouges par les rayons ultraviolets artificiels ou par une exposition solaire en milieu de journée. Le traitement est réalisé tous les jours.

Le traitement serait parfaitement toléré et il n'y aurait aucune contre-indication.

Plusieurs mois (3 à 11) de traitement sont nécessaires pour obtenir une repigmentation. Celle-ci s'effectue en partie à partir des follicules pileux, selon des modalités comparables à celles de la photo-chimiothérapie orale. Le mode d'action de la mélagénine est inconnu. Il a été suggéré qu'elle favoriserait la prolifération des mélanocytes et qu'elle stimulerait leur activité de biosynthèse mélanique.

Une étude ouverte chez 22 patients en association à des séances d'infrarouges ; une amélioration a été constaté chez 81% des enfants atteints de vitiligo du cuir chevelu. [128]

▼ Hormones sexuelles :

Une étude japonaise montre que quelques patientes ont obtenu une repigmentation de leur vitiligo concomitante d'un traitement per os par de la Metharmon-F®. Il ne s'agit que d'une étude préliminaire qui a conduit à des études contrôlées qui sont en cours.

▼ SUPLATAST TOSILATE (IPD®) :

Une publication rapporte le traitement de 7 patients atteints de vitiligo vulgaire par un nouvel immuno-régulateur, appelé suplastast tosilate, qui aurait une activité suppressive sur la production de l'interleukine 4. Trois de ces patients ont obtenu une repigmentation partielle de leurs lésions à la fin du traitement. Cette observation ponctuelle et très préliminaire mérite d'être confirmée par une étude contrôlée.

5. Photothérapies :

Les rayons ultra-violet agissent sur le vitiligo de deux façons :

- § par leur action immunosuppressive (ils inhibent l'activation des lymphocytes T; des cellules de Langerhans.....).
- § par stimulation du développement et de la migration des mélanocytes résiduels. Cet effet est probablement dû à des facteurs de croissance (endothéline-1; bFGF; etc.) des mélanocytes et de l'ALFA – MSH sous effet des UV.

Elle est plutôt réservée chez l'enfant de plus de 12 ans. Plusieurs modalités peuvent ainsi envisagées :

▼ Puvathérapie : [46 ; 47 ; 57 ; 90 ; 91]

Elle peut être réalisée soit par voie orale, soit par voie locale.

Les principes d'utilisation et les résultats de ces thérapeutiques sont exposés dans le tableau 4.

La Puvathérapie est une photo-chimiothérapie associant un médicament photo-sensibilisant (porsalène) à une photothérapie (UVA).

La pigmentation induite par la puvathérapie est fondée sur plusieurs mécanismes:

- § Augmentation du nombre de mélanocytes dans la peau ;
- § Stimulation de la formation des mélanosomes ;
- § Stimulation de la synthèse de tyrosinase ;
- § Stimulation du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes par les dendrites des mélanocytes.

ü Puvathérapie orale :

Les psoralènes les plus utilisés sont le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) (Méladinine®) et le triméthyl psoralène (Trisoralène®). Le triméthyl psoralène n'est plus commercialisé actuellement. Le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) (Psoraderm®) a été également utilisé.

La repigmentation complète des lésions n'est obtenue que dans moins de 20% des cas, mais les signes de repigmentation partielle sont observés chez 60% à 80% des sujets traités.

La repigmentation apparaît habituellement autour des ostiums folliculaires, sous forme de macules arrondies qui vont s'étendre de manière centrifuge pour colorer progressivement les zones atteintes en confluant avec les macules voisines.

La repigmentation peut également s'effectuer à partir des bords des lésions, les premiers signes de repigmentation apparaissant habituellement dans un délai de 1 à 3 mois après le début du traitement.

Afin d'éviter des traitements inutilement prolongés, il est souhaitable d'identifier aussi rapidement que possible les mauvais répondeurs. Pour un traitement conduit selon les normes, il est possible de conclure à l'échec s'il n'y a aucun signe de repigmentation après 25 à 30 séances, c'est-à-dire après au maximum 3 mois de traitement.

Toutefois, il est utile d'essayer successivement plusieurs psoralènes chez un même sujet, car les réponses individuelles des patients ne sont pas identiques pour tous les psoralènes.

Sur le plan clinique, il est impossible d'identifier les mauvais répondeurs avant le début du traitement, bien que plusieurs paramètres cliniques aient une certaine valeur pronostique. Il a été suggéré que la repigmentation serait plus facilement obtenue chez les sujets plus jeunes. Cela demande à être confirmé, mais la plupart des auteurs refusent d'utiliser la PUVAthérapie orale chez le jeune enfant. Le sexe du patient, l'étendue et l'ancienneté du vitiligo n'ont pas de valeur pronostique.

Les sujets de phototypes IV et V ou les sujets à peau noire répondent en général plus favorablement à cette thérapeutique.

Les effets secondaires doivent être parfaitement connus (voire tableau 5).

Un essai utilisant le 5MOP comme agent photosensibilisant (1 mg/kg) a permis d'obtenir des résultats excellents ou bons dans respectivement 16% et 32 % des cas. Le résultat a été jugé insuffisant dans 52 % des cas ; 6 des 24 patients ayant obtenu une repigmentation ont vu réapparaître la dépigmentation au cours des semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. Des effets secondaires mineurs, à type de phototoxicité, ont été observés dans 22 % des cas. Cette étude, portant sur un

nombre limité des patients, montre des résultats comparables à ceux qui sont obtenus avec d'autres psoralènes.

Le protocole de la PUVA orale : Deux fois par semaine, avec 0.3 -0.5 mg/Kg de 8-MOP pris 1 heure et demi avant l'exposition aux UVA. La dose initiale d'UV est habituellement 0,5J / cm².

ü puvathérapie locale :

Elle est indiquée dans le cas de vitiligo localisé touchant moins de 20% de la surface corporelle chez les enfants âgés de plus de 2 ans.

Plusieurs publications ont démontré l'efficacité de cette thérapeutique. Le 8-MOP et le 5-MOP ont été utilisés. Cette approche est théoriquement séduisante puisqu'elle supprime les effets secondaires liés à l'administration orale du produit.

En fait, tous les praticiens qui ont utilisé cette thérapeutique en connaissent les limites et les inconvénients puisque, dans la majorité des cas, elle conduit à des incidents, voire à des accidents phototoxiques.

En effet, les doses d'irradiation doivent être extrêmement précises, car la marge séparant l'effet thérapeutique de la réaction phototoxique est très faible. Cela est, de toute évidence, impossible à réaliser avec l'exposition solaire. Des critères aussi précis que possible ont été définis pour éviter les réactions phototoxiques.

La puvathérapie locale doit rester une thérapeutique d'exception dans le vitiligo. Elle ne s'adresse qu'aux très rares patients atteints de vitiligo localisé, très motivés, dont la compliance à la thérapeutique sera parfaite.

En pratique, les seules garanties permettant d'éviter les accidents phototoxiques sont : contrôle de l'application du produit (réalisée par le dermatologue) et l'utilisation d'une source d'UVA avec dosimétrie.

Tableau 4 : Principe d'utilisation de la puvathérapie.Principe d'utilisation de la photochimiothérapie orale :-Contre indication :

- âge moins de 12 ans.

-Paramètres cliniques ayant une valeur pronostique :

- Mauvaise réponse :
 - vitiligo segmentaire métamérique
 - atteinte acrale et muqueuse
 - présence de leucotrichie
- Bonne réponse :
 - visage, cou, thorax, partie proximal des membres
 - présence de macules pigmentées périfolliculaires

-Paramètres liés au traitement :

Psoralènes

--TMP (0,6 à 1,2 mg/kg), moins érythématogène que le 8-MOP, donc plus facile à utiliser

Pour les traitements ambulatoires avec exposition solaire pour les patients de phototypes I à III.

--8-MOP (0,3 à 0,6 mg/kg), préférable pour les traitements en « cabine » et pour les

Phototypes IV à VI.

--5-MOP (1mg/kg), place à déterminer Réponse individuelle à chacun des psoralènes

extrêmement variable.

Ingestion 2h environ avant l'exposition.

Éviter les expositions solaires additionnelles et porter des lunettes solaires absorbant

les UVA.

Intérêt des dosages de psoralénémie.

-Fréquence du traitement :

--Traitement journalier non nécessaire et non souhaitable. Deux ou trois traitements par

semaine à des jours non consécutifs.

--Réactions phototoxiques de surdosage responsables d'une extension de la dépigmentation par phénomène de Köbner.

--Érythème persistant non nécessaire pour la repigmentation dure 12 mois et plus, de manière aussi continue que possible.

Tableau 3 : Tableau représentant les principaux effets secondaires de la photothérapie.

Effets secondaires mineurs	Effets secondaires majeurs
<ul style="list-style-type: none"> -Troubles gastro-intestinaux. -Sécheresse cutanée. -Prurit. -Douleurs cutanées profondes. -Réactions photo-allergiques aux Psoralènes. -Induction d'une dermatose. -Réactions phototoxiques. 	<ul style="list-style-type: none"> -Risque oculaire : pour prévenir ce risque potentiel des mesures de protection oculaire pendant les séances s'impose pour toutes les photothérapies. -Risque de cancers cutanés.

✓ Photothérapie UVB : [47 ; 57]

ü photothérapie UVB à large spectre :

Les UVB à large spectre ont été évalués pour le traitement du vitiligo. Une seule étude, datant de 10 ans, mentionne des résultats intéressants qui n'ont pas été confirmés depuis.

ü photothérapie UVB à spectre étroit TL01 :

La photothérapie UVB à spectre étroit, 311 nm (lampes Philips® TL01) a été récemment proposée comme traitement efficace pour le vitiligo.

L'étude contrôlée qui justifie cette proposition a porté sur 106 sujets atteints de vitiligo étendu. Elle a comparé la photothérapie UVB sélective 311 nm (débutée à 0,075 J/cm² et augmentée de 20 % par séance jusqu'à l'obtention d'un érythème) à la puvathérapie locale (application de gel de 8-MOP à 0,005% suivie, 15 minutes plus tard, d'une irradiation du corps entier à la dose d'attaque de 0,5 J/cm²) à raison de deux séances par semaine. Après 4 mois de traitement, le pourcentage de patients

présentant une repigmentation partielle (25 à 75 % de la surface atteinte) était de 67 % dans le groupe UVB et de 46% dans le groupe puvathérapie locale. Chez 51 patients, la photothérapie UVB a été poursuivie pendant un an, atteignant une dose cumulée moyenne de 32,3 J/cm². En fin d'étude, cinquante de ces patients (98 %) ont présenté une repigmentation partielle (18 sujets ont obtenu une repigmentation de 25% à 75%) ou subtotale (32 patients ont obtenu une repigmentation supérieure à 75%).

En général, la repigmentation est meilleure sur le visage que sur le tronc et minime sur les membres et les extrémités.

Une étude ouverte non contrôlée a concerné 51 enfants (de 4 à 16 ans), atteints de vitiligo généralisé [92]. Après un an de traitement, 27 patients (53%) ont obtenu une repigmentation supérieure à 75 % de la surface atteinte. D'après les auteurs, la photothérapie a arrêté la progression du vitiligo chez 80% des patients.

Ces études démontrent l'intérêt évident de la photothérapie UVB sélective pour le traitement du vitiligo et soulignent les avantages qu'elle présente par rapport à la PUVAthérapie : absence des contraintes des psoralènes (contre indications, nécessité du port de lunettes solaires filtrantes, effets secondaires indésirables...), réduction du risque phototoxique, diminution de l'accentuation photo-induite du contraste entre la peau vitiligineuse et la peau saine périlésionnelle [93].

En revanche, le risque carcinogène de la photothérapie UVB est encore mal connu et doit absolument être précisé. Enfin, il est indispensable qu'une étude comparative entre la photothérapie UVB sélective et la PUVAthérapie orale soit réalisée afin de bien situer ces thérapeutiques l'une par rapport à l'autre.

▼ Microphotothérapie UVB : [94]

Un appareil de photothérapie UVB totaux (Bioskin®), délivrant une lumière focalisée, a été mis au point en Italie et évalué pour le traitement du vitiligo [94].

Cet appareil, qui délivre une énergie variant de 10 à 100mJ/cm² sur une surface de 1 cm de diamètre, permet d'administrer la thérapie UVB uniquement sur la peau lésionnelle.

Le schéma de traitement est le suivant : une séance par jour pendant cinq jours, suivie d'une interruption de 10 jours, puis reprise d'une séance tous les 15 jours pendant 5 mois.

Une étude portant sur 8 patients a montré que, 6 mois après la microphotothérapie, 5 sujets avaient obtenu une repigmentation complète sur plus de 75 % des zones traitées. Parmi ceux-ci, trois avaient obtenu une repigmentation complète.

Si l'efficacité de cette thérapeutique est indiscutable, sa réalisation est fastidieuse et très coûteuse (appareillage, séance). Elle ne peut être utilisée que sur des lésions très localisées. Elle ne peut en aucun cas être considérée comme un traitement classique du vitiligo.



Figure 26 : Fille de 6 ans présente une repigmentation de 75% après traitement par UVB [95].



Figure 27 : Une repigmentation presque complète de l'aisselle gauche d'un garçon de 9 ans [95].

▼ Laser excimère 308 nm :

Le laser excimer est utilisé pour traiter les formes localisées du vitiligo .Un excimer est un dimère de gaz qui n'est stable qu'à l'état excité et se dissocie à l'état fondamental. Sous l'effet d'une stimulation électrique, se forme un excimer qui revient à son état fondamental en émettant un rayonnement laser d'une longueur d'onde déterminée.

Dans le cas de laser émettant à 308 nm, les deux gaz utilisés sont le xénon et le chlore. Le mécanisme d'action dans le vitiligo repose sur une apoptose lymphocytaire par lésion de L'ADN avec une stimulation des mélanocytes résiduels.

Le traitement du vitiligo à l'aide du laser excimère de 308 nm a initialement été signalé par Spenser et coll [144]. Par la suite, plusieurs études ont confirmé son efficacité.

Dans une étude portant sur 48 enfants a montré que l'utilisation du laser excimer, en monothérapie ou en association avec le pimecrolimus pendant 30 semaines, offre des résultats prometteurs. Les résultats étaient respectivement de 50% et 70% de réponse supérieurs à 50% de surface atteinte. [145]

Ce traitement est utilisé 2 fois par semaine pour un total de 20 séances environ. La repigmentation est obtenue plus rapidement qu'avec UVB.

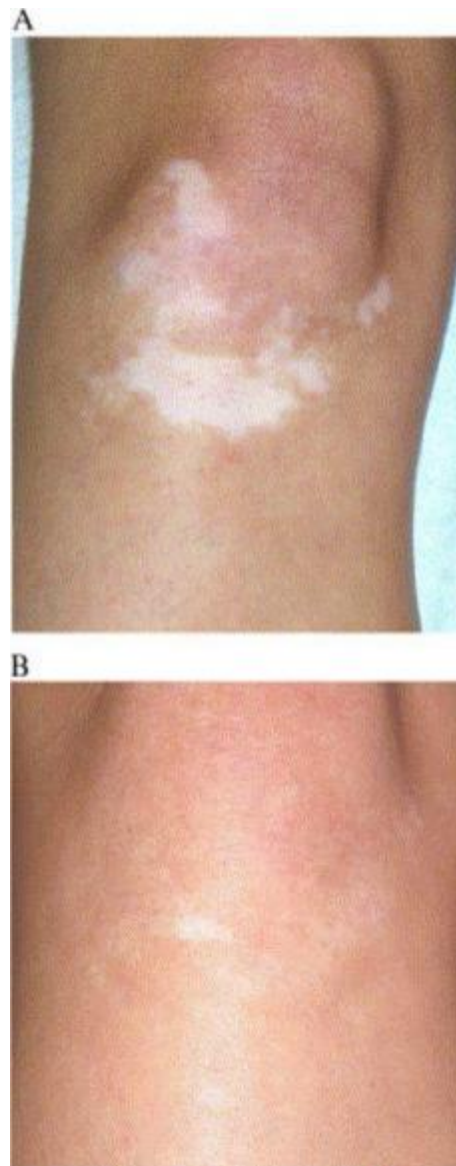


Figure 28 : (A) Vitiligo du genou. (B) Un mois après 12 semaines (24 séances) de traitement avec laser d'excimère à 308 nm et de tacrolimus de 0.1 % (deux applications par jour). [96]

6. Traitement chirurgicale : [97 ; 148 ; 149]

La repigmentation chirurgicale, peut faire appel aux transplantations mélanocytaires.

Deux types de techniques peuvent alors être mises en oeuvre :

- Les transplantations tissulaires (minigreffe par prélèvement de peau totale prélevée au punch, greffe de peau mince, greffe de peau mince en sandwich, greffe de peau mince hachée sur peau épidermabrasée par ultrasons, greffe en filet, greffe de toit de bulle, greffe de peau ultramine) ;
- les transplantations cellulaires par trypsinisation à froid ou à chaud.

L'indication du choix de la technique dépend de l'évolutivité du trouble pigmentaire, de sa localisation, de la surface à traiter.

▼ Greffes tissulaires :

La première tentative de traitement chirurgical du vitiligo est attribuée à Haxthausen, par transplantation dermo-épidermique selon la technique de Thiersch-Ollier. Différentes évolutions ont eu lieu par la suite.

Dès lors, on classe les différentes techniques selon la profondeur du prélèvement :

- Greffes dermo-épidermiques d'épaisseur supérieure à 0,1 mm :
 - Minigreffe de peau totale prélevées au punch ;
 - Greffe de peau mince en sandwich ;
 - Greffe de peau mince continue ;
 - Greffe de peau mince en filet ;
 - Greffe de peau mince hachée sur peau épidermabrasée par ultrasons.

- Greffes épidermiques d'épaisseur inférieure à 0,1 mm :
 - Greffe de toit de bulle ;
 - Greffe épidermique ultramince.

✓ Greffes dermo-épidermiques d'épaisseur supérieure à 0,1mm :

ü Minigreffes de peau totale prélevées au punch ou minigreffes :
(Figure 29). [97]

Ce procédé a été utilisé par Orentreich pour la première fois, puis largement développé par Falabella.

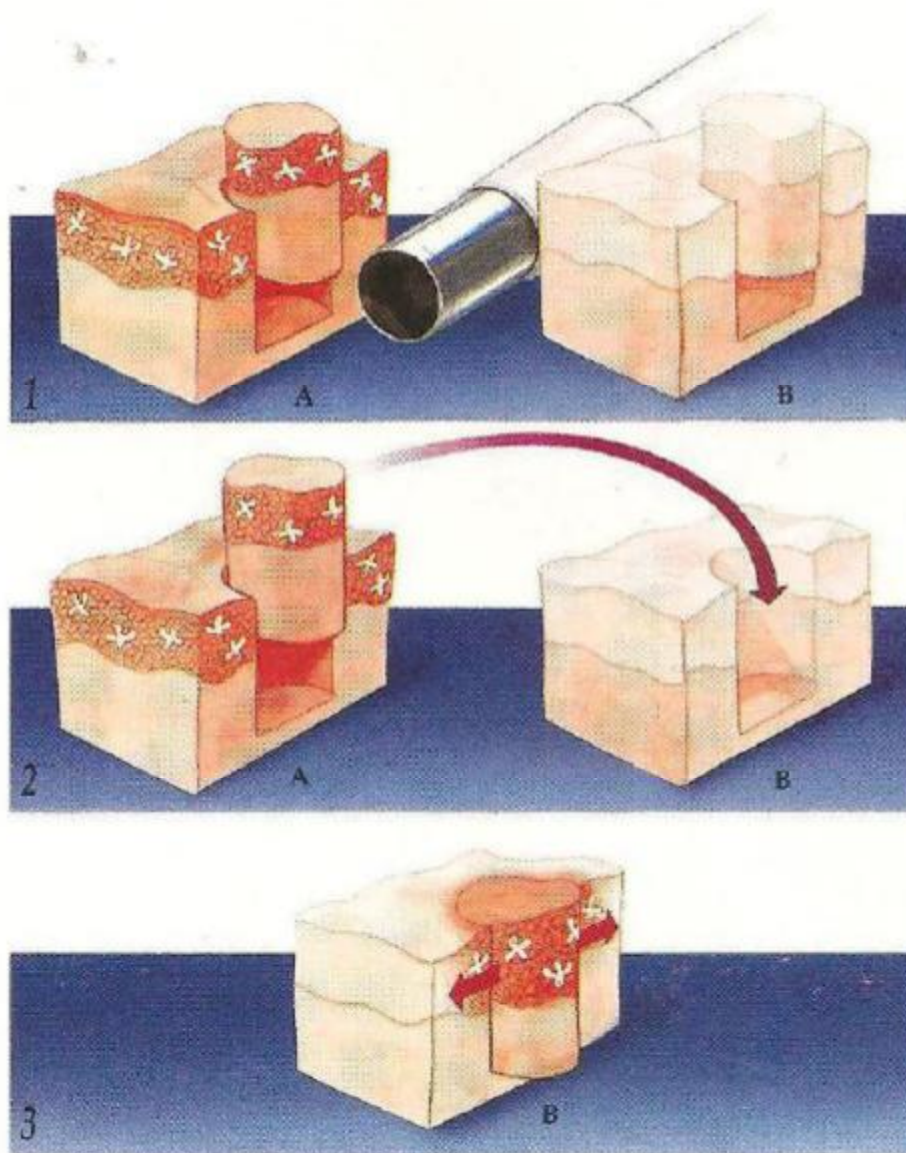


Figure 29 : Greffe de peau totale. [97]

1. Prélèvement en punch en zone pigmentée A et 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 mini greffe.

Le principe consiste à transférer un greffon pris sur une zone donneuse, vers le site cible préparé. Une extension secondaire du pigment autour des greffons permet à terme, par phénomène de confluence, d'obtenir la repigmentation recherchée.

Un test préalable avec un seul greffon est parfois réalisé. Si l'extension du pigment dépasse 1 mm, le test est jugé positif et l'indication de ce type de greffe peut être valide (test grafting).

-Au niveau de la zone donneuse :

Après anesthésie locale avec de la xylocaine adrénalinée ou non, les greffons sont prélevés à l'aide de punchs dont le diamètre peut varier de 1 à 1,5 mm selon l'endroit à greffer.

Les sites de prélèvement habituels sont les fesses ou la partie latérale haute des cuisses. On s'attache à concentrer le maximum de prélèvements sur de petites zones. Après hémostase par compression simple, un pansement gras est mis en place. Il est retiré quelques jours plus tard, en même temps que celui de la zone receveuse.

-Au niveau de la zone receveuse :

Après anesthésie locale standard, les chambres receveuses sont formées avec les mêmes types de trocars ayant servi aux prélèvements. Immédiatement après le prélèvement en zone donneuse, chaque greffon doit être disposé dans sa chambre à égale distance, entre 5 et 10 mm l'un de l'autre, en essayant de se rapprocher le plus possible des bordures de la zone à greffer afin d'éviter la survenue d'un liseré blanchâtre. Un pansement gras et légèrement compressif est mis en place. Il est retiré 5 à 8 jours plus tard.

-Résultats :

Une photothérapie complémentaire (PUVA, UVB spectre étroit, PUVASOL) est généralement préconisée 15 jours à 3 semaines après la cicatrisation.

La pigmentation apparaît habituellement 3 à 4 semaines après la greffe. Elle n'est complète qu'à partir du troisième au sixième mois. L'apparition d'aspects de « pavage » rend ce procédé difficile à utiliser sur le visage. On peut cependant le réduire par l'utilisation de petits punchs de 1 à 1,2 mm. On ne dépasse pas 1,5 mm.

Cette technique est aussi limitée par le temps qu'il faut y consacrer et par le nombre élevé de greffons nécessaires pour recouvrir une surface donnée qui dépasse difficilement 10 à 20 cm² par séance.

Elle présente toutefois l'avantage d'être utilisable partout y compris sur les paumes et les paupières à l'exception des commissures labiales. Autre avantage, l'absence d'équipement spécifique. C'est une greffe réalisable en cabinet.

ü Greffe de peau mince en sandwich : [97]

Elle représente une variante de la technique précédente, développée par Leffel.

-Au niveau de la zone donneuse

La région fessière, la face externe des bras ou la région axillaire constituent les réservoirs habituels. Une anesthésie locale intradermique superficielle est réalisée avec de la xylocaïne 1 % adrénalinée à l'aide d'une aiguille 30 G, de façon à faire apparaître une papule. Le toit de celle-ci est finement levé grâce à un dermatome manuel (Acu-Razor), en respectant le plus possible le derme sous-jacent.

En effet, la persistance de fibres élastiques est à l'origine de phénomènes ultérieurs de rétraction du greffon. Plusieurs prélèvements de 2 à 4 mm sont ainsi

réalisés, découpés en fragments de 1 à 2 mm et déposés sur une compresse humide. Un pansement gras est mis en place.

-Au niveau de la zone receveuse :

De nouvelles papules sont réalisées selon la même méthode, espacées chacune de 5 à 10 mm. Leur toit est levé de la même façon sur 5 mm environ, tout en laissant une attache-charnière. Un greffon est alors déposé sous chaque languette, face dermique en bas. Ceux-ci sont alors recouverts par cette même languette d'épiderme. Une colle au cyanoacrylate est déposée tout autour. Un pansement Tegaderm® est ensuite mis en place.

-Résultats :

Les pansements sont retirés au bout d'une semaine. On ne relève pas de cicatrices. Une repigmentation est observée dans près de 90 % des cas sur le site greffé avec une dynamique d'extension périphérique de 2 à 3 mm durant les 3 premiers mois.

Les résultats cosmétiques finaux sont de bonne qualité, sans aspect de pavage et d'une coloration homogène. La présence de la languette épidermique semble jouer un rôle dans la qualité du résultat et pourrait protéger des infections. Cette procédure ne fait pas appel à du matériel sophistiqué et peut être réalisée en cabinet.

L'inconvénient réside dans le nombre parfois important des séances nécessaires pour obtenir un résultat dès que la surface dépasse approximativement 20 cm².

ü Greffe de peau mince continue : [97]

Développée par Haxthausen selon la technique d'Ollier et Thiersch, elle consiste à transplanter un greffon dermo-épidermique d'une épaisseur inférieure à 0,275 mm sur une zone vitiligineuse préalablement dermabrasée dans un rapport de surface de 1/1.

-Au niveau de la zone donneuse :

La zone la plus fréquemment utilisée est la région fessière ou la partie haute de la cuisse. Deux heures avant le geste, une crème anesthésiante est appliquée sur la zone donneuse, sans occlusion. Si nécessaire, avant le geste, des injections complémentaires de xylocaïne 1 % sont réalisées en périphérie du greffon.

Différents types de dermatomes, manuel, électrique ou pneumatique, sont utilisables. Les dermatomes motorisés permettent une meilleure évaluation de l'épaisseur du prélèvement. Celui-ci peut-être facilité par une lubrification préalable avec de l'huile minérale. L'aide d'un assistant permet de maintenir une traction du revêtement cutané de part et d'autre du dermatome, ce qui facilite le geste. Un saignement fin en microgouttelettes rapprochées, voire en nappe, témoigne du bon niveau du plan de section.

-Au niveau de la zone receveuse :

L'anesthésie est réalisée de la même façon. Puis une dermabrasion est entreprise classiquement à la fraise jusqu'à faire apparaître un saignement punctiforme ou à l'aide d'un laser photo coagulant de type CO2 ultra pulsé qui ne provoque pas de saignement, contrairement au laser strictement ablatif de type Er-YAG.

Une fois la surface receveuse bien nettoyée, le greffon est déposé à la face dermique en bas, de façon à recouvrir toute la zone en veillant à bien atteindre les limites externes tout en évitant la survenue de plis.

Cette phase, sans être compliquée, nécessite néanmoins beaucoup de délicatesse dans les manipulations. Un pansement gras et légèrement compressif est mis en place. Une immobilisation initiale sur place d'une demi-journée est nécessaire. Des attelles sont constituées sur les zones très mobiles qui ne sont retirées qu'au huitième jour. C'est alors que tous les pansements sont retirés.

-Résultats :

La repigmentation est obtenue dans 70 à 90 % des cas. La photothérapie complémentaire n'est pas indispensable mais reste un gage de meilleure efficacité.

L'apparition d'une hyperpigmentation est fréquente mais il n'existe pas de risque de « pavage ». Le traitement du visage doit donc prendre en compte ce risque sachant qu'avec le temps la coloration s'harmonise. Des grains de milium sont possibles que l'on extrait manuellement.

La survenue d'un halo périphérique blanchâtre dû à une rétraction en raison de la persistance de fibres élastiques dermiques du greffon est possible. Dans ces situations, la photothérapie complémentaire permet le plus souvent d'y remédier.

Cette technique permet de recouvrir des surfaces relativement importantes de l'ordre de 200 cm², mais aussi de traiter certaines zones difficiles telles que les paupières, les lèvres, les aréoles mammaires et les organes génitaux, à condition de maintenir une bonne immobilisation pendant au moins 8 jours. Une structure hospitalière est nécessaire à ce type de prise en charge.

ü Greffe de peau mince en filet : [97]

Elle constitue une variante des greffes de peau mince. L'objectif est d'obtenir une expansion du greffon afin de couvrir une plus grande surface, à l'image de ce qui est réalisé pour les greffes de brûlés. Cette idée a été reprise dans le vitiligo par Kahn. Elle met en œuvre l'emploi d'une part d'un dermatome motorisé et d'autre part d'un appareil spécifique de maillage de greffon (ampligrefe)

Selon la surface à traiter une anesthésie générale est parfois nécessaire.

-Au niveau de la zone donneuse :

Après anesthésie locale, selon les modalités déjà décrites plus haut, ou générale si nécessaire, le greffon est recueilli sur les sites habituels à l'aide d'un dermatome dont l'épaisseur est réglée à 0,5-0,6 mm, de façon à faire apparaître un saignement punctiforme diffus.

Il est ensuite mis en réserve dans une boîte de Petri remplie de sérum physiologique. Un pansement gras est mis en place et changé toutes les 48 heures. Plus simplement, un pansement d'alginate de (Algostéril®) permet une hémostase rapide. Il est retiré 10 à 15 jours plus tard.

-Au niveau de la zone receveuse :

Elle est préparée d'abord par balnéo PUVA thérapie localisée, 2 jours de suite avant l'intervention, à raison de 10 à 14 joules lors de chaque exposition, assurant ainsi la formation de bulles ou d'un décollement épidermique. Celui-ci est par la suite retiré manuellement à l'aide d'une compresse humide. Cette procédure assure un décollement strictement intra épidermique. On peut aussi avoir recours à la dermabrasion ou au laser.

Le greffon est alors passé au maillage en filet. Différentes expansions sont possibles de 1 à 6 fois la surface initiale. Généralement, un coefficient de 4 est suffisant. Il est alors déposé face dermique vers le bas sur la zone receveuse. Il est parfois plus pratique de le découper en plusieurs parties, en particulier pour recouvrir les parties mobiles.

Un pansement gras renforcé est posé, recouvert d'un bandage assurant une compression homogène. Des attelles sont parfois utiles sur les zones mobiles.

Le pansement est retiré au bout de 8 jours. Une photothérapie est conseillée 1 semaine plus tard.

-Résultats :

Les greffes en filet permettent de recouvrir des surfaces importantes. La réparation se fait par migration à partir des berges qui sont ici multipliées. Le maillage permet l'évacuation naturelle des sérosités.

Le risque cicatriciel est faible en zone donneuse et moindre encore sur la zone receveuse, surtout si le décollement est réalisé à l'aide d'une photothérapie localisée.

En revanche, la pigmentation obtenue n'est pas homogène (aspect de mailles de filet) mais a tendance à s'améliorer avec le temps. Cette éventualité doit être discutée avec le patient préalablement.

ü Greffe de peau mince hachée sur peau épidermabrasée par ultrasons : [97]

Il s'agit d'une méthode originale et simple, récemment mise au point par Tsukamoto et al. dont la particularité est de « semer » un greffon finement prédécoupé et d'utiliser le principe des ultrasons comme système de

désépidermisation. Cette technique est déjà employée dans différentes spécialités médicochirurgicales : chirurgie rénale, neurochirurgie, gynécologie...

L'intérêt de cette méthode repose sur le fait que les ultrasons ne sont pas absorbés par les structures collagéniques et vasculaires donc par le derme et ne détruisent que l'épiderme.

-Au niveau de la zone donneuse :

Après anesthésie locale, un prélèvement de 2 × 4 cm est réalisé sur une zone non dépigmentée, de préférence sur un plan osseux ou ferme : hanche, épaule, à l'aide d'un dermatome manuel. La présence d'un saignement punctiforme témoigne de la bonne profondeur du prélèvement (0,12-0,2 mm).

Celui-ci est conservé dans le sérum physiologique avant d'être coupé juste avant la dépose, grâce à un bistouri, en fragments de 1 mm² environ. Un pansement gras est mis en place.

-Au niveau de la zone receveuse :

L'anesthésie locale est réalisée. La désépidermisation est obtenue grâce à un appareil à ultrasons (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator-Valleylab, Boulder, États-Unis) muni d'un système d'aspiration abouché à l'extrémité de la pièce à main. Celle-ci, d'un diamètre de 2 ou 2,5 mm est passée de façon circulaire sur la peau. Les vibrations produites (23 000 à 26 000 Hz) entraînent l'élimination de l'épiderme sans altérer le derme.

Après nettoyage, les greffons prédécoupés sont « semés » sur la zone désépidermée. Un pansement gras est mis en place.

-Résultats :

Les pansements sont retirés au huitième jour. Une PUVA thérapie locale est commencée 1 mois plus tard.

Huit patients atteints de vitiligo segmentaire ont ainsi été traités. Les résultats sont jugés de très bonne qualité esthétique. Les auteurs n'ont pas relevé de trace cicatricielle.

Cette technique paraît prometteuse et présente par rapport aux greffes cellulaires l'avantage de la simplicité, avec la possibilité de recouvrir des surfaces équivalentes à partir d'un greffon de petite taille. Néanmoins, elle doit encore être validée sur un plus grand nombre de patients.

✓ Greffes épidermiques d'épaisseur inférieure à 0,1 mm :

L'épaisseur du greffon conditionne le résultat esthétique. Plus celui-ci est fin plus sa couleur est homogène et plus le risque de halo périphérique clair devient faible en l'absence de fibres élastiques dermiques. De la même façon, on évite les effets de pavage. Différents procédés ont été imaginés.

ü Greffe de toit de bulle de succion : (Figure 30)

Cette technique fut expérimentée pour la première fois in vivo par Slowey et Leyder, mais l'idée de l'utiliser pour le traitement de lésions achromiques revient à Falabella.

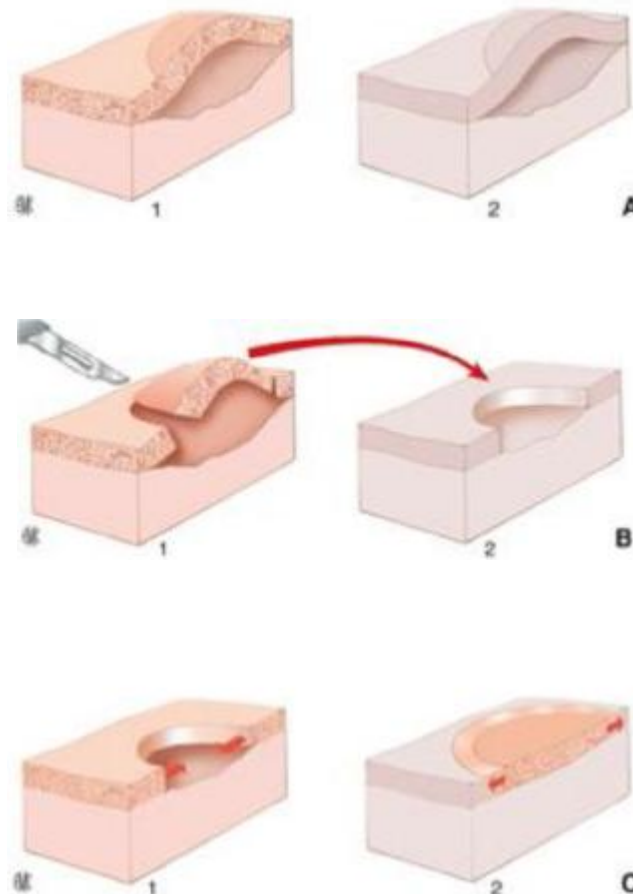


Figure 30 : Transfert de toits de bulles total [97].

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

-Au niveau de la zone donneuse :

Les sites de prélèvements sont de préférence choisis en regard de saillies osseuses où la formation des bulles est la plus rapide : crête tibiale, hanche, épaules mais aussi fesses, bras, etc. Les bulles sont réalisées à l'aide d'appareils à dépression électriques connectés à des chambres à vide posées directement sur la peau.

Gupta et al. [98] ont affiné une idée très astucieuse de Mukhtar consistant à remplacer l'appareillage électrique par un système de deux seringues dont une de 50 ml, reliées l'une à l'autre par un robinet à perfusion à leur extrémité. Une dépression est exercée sur la seringue de 50 ml par simple aspiration, l'embout de la base de l'autre seringue étant directement appliqué sur la peau. La hauteur de la colonne de vide permet d'évaluer la pression négative obtenue après consultation d'un abaque.

Une fois le seuil d'efficacité obtenu, le robinet est fermé ou clampé. La bulle apparaît en 1,5 à 2 heures.

Différents facteurs interviennent dans la formation de la bulle :

- le diamètre de la colonne aspiratrice : plus il est large, plus la bulle est longue à se constituer. Une base de seringue de 10 à 20 ml est généralement utilisée.
- la pression exercée ne doit pas dépasser 400 mmHg. Elle doit être d'autant plus faible que la personne est plus âgée (200 mmHg) ;
- la température de la surface aspirée maintenue à 40°- 45° pour certains appareils, permet aussi d'accélérer le processus de formation.

Une fois la bulle obtenue, une manœuvre délicate doit permettre de la découper avec des ciseaux courbes et de la déposer sans perdre les repères hauts bas, directement sur la zone à greffer. Un pansement gras est mis en place.

-Au niveau de la zone receveuse :

Après anesthésie locale, l'épiderme est retiré à l'aide d'un système de dermabrasion électrique réglé entre 12 000 et 15 000 tours/min, voire d'un laserCo2 ou Er-YAG selon les mêmes modalités que dans les greffes de peau mince.

On peut aussi faire apparaître des bulles selon le même procédé que sur la zone donneuse ou bien par application de liquide ou encore après préparation par UVA balnéothérapie ciblée à fortes doses sur la zone receveuse, 24 heures avant la greffe.

Après nettoyage soigneux de l'épiderme détruit, on découpe le toit de la bulle si nécessaire, les greffons sont transférés sur la zone à greffer, déposés espacés de 0,5 cm à 1 cm. Un pansement non adhésif est mis en place.

-Résultats :

Les pansements sont retirés au huitième jour. Un aspect transitoirement hyperpigmenté est souvent rencontré sur les greffons, alors que les espaces intergreffons restent apparemment dépigmentés.

Par un phénomène de migration mélanocytaire, ces espaces vont se remplir en 2 à 3 mois alors que l'hyperpigmentation va se résorber progressivement. Les résultats sont généralement acquis entre les troisième et cinquième mois. L'avantage de cette technique réside dans sa grande simplicité et la qualité de ses résultats esthétiques permettant de traiter sans inquiétude certaines parties affichantes tels le visage, les paupières ou d'autres aussi délicates que les aréoles mamelonnaires et les organes génitaux externes. Son efficacité est équivalente à celle des greffes de cultures mélanocytaires [99].

En contre partie, elle est longue, délicate, ne permet pas de traiter des surfaces très importantes et la réalisation des bulles est parfois douloureuse.

ü Greffe épidermique ultramine : [97]

Il s'agit d'une amélioration de la greffe de peau mince développée par Olsson et Juhlin, par prélèvements de greffons inférieurs à 0,1 mm après réglage approprié du dermatome. Les modalités pratiques en sont identiques et déjà décrites plus haut.

On s'attache à éviter l'apparition d'irrégularités de surface pouvant gêner le prélèvement, lors de l'anesthésie sous-cutanée de la zone donneuse. Cela est facilement obtenu par une anesthésie périphérique précédée d'application de crème anesthésique 2 heures avant.

-Résultats :

Ce procédé permet de recouvrir des surfaces relativement importantes de 200 cm² et plus. Une hospitalisation de quelques heures est nécessaire pour faciliter la prise de greffe.

Les zones mobiles (paupières, articulations, doigts, paumes, etc.) ne sont pas de bonnes indications.

Le taux de repigmentation obtenu est comparable à celui des autres méthodes.
[100]

Le vitiligo segmentaire et le piébaldisme constituent les meilleures indications avec une repigmentation quasi totale et durable, alors que le vitiligo vulgaire a tendance à perdre près de 40 % de pigment 4,5 ans plus tard [101].

Parmi les inconvénients de cette technique, on retient la possibilité d'un halo périphérique achromique de 1 à 2 mm, surtout dans le cas de vitiligo vulgaire. Quelques séances de photothérapie suffisent en général pour le faire disparaître. Ainsi que dans les greffes de peau mince, une hyperpigmentation secondaire peut survenir, généralement spontanément régressive en 1 à 2 ans mais parfois

persistante. Des grains de milium sont possibles. Une simple extraction mécanique est suffisante, non suivie de récurrence.

▼ Greffes cellulaires :

C'est Gauthier, le premier qui eut l'idée de séparer les mélanocytes et les kératinocytes d'une partie d'épiderme pigmenté avant de les greffer en suspension sur une lésion dépigmentée.

Cette méthode permet un gain de surface très significatif à partir d'un petit greffon en l'absence de rançon cicatricielle notable.

Deux techniques sont actuellement employées :

- greffes cellulaires par trypsinisation à froid ;
- greffes cellulaires par trypsinisation à chaud.

▼ Greffes cellulaires par trypsinisation à froid : (Figure 31)

Selon la technique de Gauthier, la réalisation de cette greffe se fait sur 2 jours, contrairement à la trypsinisation à chaud qui ne nécessite que quelques heures.

En revanche, elle est plus simple et peut, sous réserve de bonnes conditions d'asepsie, être effectuée en cabinet.

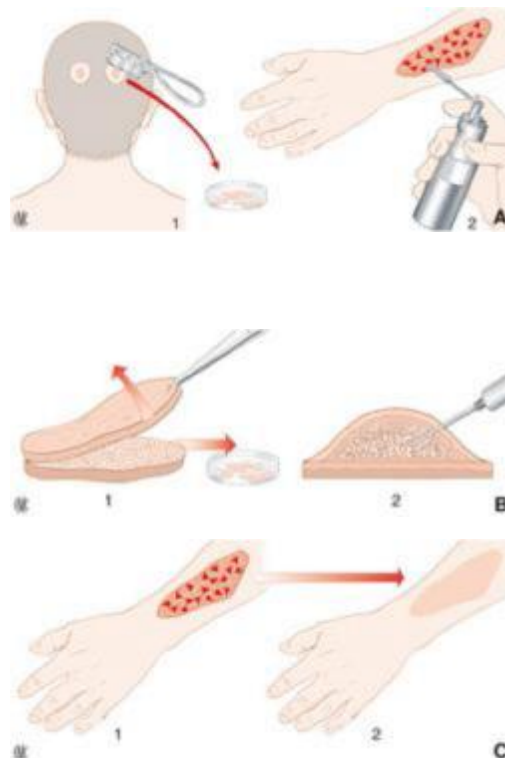


Figure 31 : Greffe de mélanocytes non cultivés totale [97].

A. Premier jour : prélèvement avec dermatome au niveau de la zone donneuse de fragments cutanés superficiels (1). Induction avec liquide de bulles sur zone achromique à greffer (2).

B. Deuxième jour : dissociation dermo-épidermique, préparation de la suspension cellulaire (kératinocytes + mélanocytes) (1). Injection de la suspension cellulaire dans les bulles (2).

C. Résultats : au 40 jours (1), tâches pigmentées avec tendance à la coalescence au niveau des zones greffées. Au 90e jour (2), repigmentation de la lésion après coalescence des zones greffées.

Le premier jour :

-Zone donneuse :

Après rasage, on procède à une anesthésie locale simple sur deux carrés de 4cm², chacun situés sur la nuque, de part et d'autre de la ligne médiane. Le prélèvement, facilité par le plan dur sous-jacent, est fait avec un dermatome manuel. Un saignement punctiforme parfois abondant se produit.

Un pansement compressif maintenu par un bandeau de type « tennisman » permet une hémostase rapide. Il peut être retiré dès le lendemain, la cicatrisation est facilitée par l'application quotidienne de pommade. Elle est complète, en l'absence de complication en une dizaine de jours. La repousse est normale sans leucotrichie.

Les prélèvements sont alors déposés dans une solution de 0,25 % et maintenus à 4° C pendant 18 heures.

-Zone receveuse :

Après désinfection, une anesthésie locale sous-cutanée est effectuée sur différents spots espacés de quelques millimètres, préalablement marqués au feutre stérile.

Une application appuyée du liquide au pistolet ou au bâtonnet a lieu sur chacun des sites marqués. Quelques heures plus tard, les premières bulles commencent à apparaître. Un pansement gras est mis en place.

Le deuxième jour :

La suspension cellulaire est préparée une quinzaine de minutes avant la greffe. Pour cela, les deux prélèvements sont retirés de la solution trypsinisée et lavés au sérum physiologique dans une boîte de Petri. Des pinces fines permettent de séparer l'épiderme du derme. Les deux feuillets sont alors plongés dans une solution

nutritive et retirés après agitation énergique de la solution. Celle-ci est alors prête à être utilisée, les cellules restant seules en suspension (Figure 32).

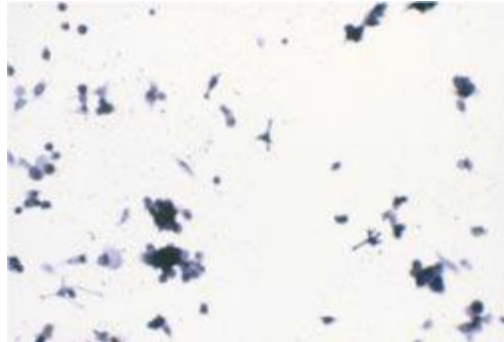


Figure 32 : Suspension cellulaire mixte comprenant des kératinocytes et des mélanocytes avant transplantation. [97]

La préparation est conditionnée dans des seringues tuberculoniques par simple aspiration. Les bulles sont vidées puis remplies au fur et à mesure par la suspension cellulaire.

Le patient doit rester allonger une vingtaine de minutes pour permettre une bonne sédimentation cellulaire. Un pansement gras légèrement compressif est mis en place. Il doit être refait tous les 2 jours pendant 8 jours. Dès lors, une simple application quotidienne de pommade vaselinée est suffisante jusqu'à la chute des croûtelettes quelques jours plus tard.

Une photothérapie (PUVA ou UVB spectre étroit) facilitant l'expansion mélanocytaire, est entreprise 4 à 5 semaines après le premier pansement.

La pigmentation commence à apparaître durant le premier mois de photothérapie pour confluer de façon homogène en 4 à 6 mois.

ü Greffes cellulaires par trypsinisation à chaud : [97]

a) Technique d'Olsson-Juhlin :

Il s'agit d'une évolution de la technique précédente permettant un gain de temps important. En contre partie, elle est plus lourde à mettre en œuvre.

-Au niveau de la zone donneuse :

Un prélèvement est réalisé sous anesthésie locale au niveau fessier avec un dermatome manuel. Une surface de 3 × 5 cm² est suffisante. Un pansement d'alginate est retiré 10 jours plus tard.

-Préparation de la suspension cellulaire :

Sous flux laminaire en milieu stérile, le greffon est lavé dans une solution à 0,20% de 0,08 % de diamine tétra-acétique (EDTA) dans un mélange à 80 % de phosphate tamponné avec 20 % de milieu nutritif Joklik modifié.

Il est ensuite incubé pendant environ 50 minutes dans ce même mélange à 37°C et 5 % de CO₂ ambiant. Après incubation, le prélèvement est passé dans une solution d'inhibiteur de à 0,5 mg/ml. Le feuillet épidermique est alors décollé à l'aide de pinces fines.

Le feuillet dermique est plongé dans le milieu nutritif, agité quelques instants puis retiré. Le feuillet épidermique toujours plongé dans le milieu inhibiteur est raclé sur sa face basale, puis découpé. Les fragments sont déposés dans le milieu nutritif précédent, agités pendant 30 secondes et écartés à leur tour. Le milieu inhibiteur est alors ajouté au milieu nutritif.

L'ensemble est centrifugé 7 minutes à 190 g. Le dépôt cellulaire obtenu est extrait, à nouveau centrifugé 5 minutes à 180 g, dans un autre tube de milieu de Joklik modifié. Une dernière fois le culot cellulaire est mélangé à 0,5-1 ml de milieu

nutritif, puis transféré dans une seringue tuberculinique par simple aspiration, prêt à être employé.

-Au niveau de la zone donneuse :

Après anesthésie locale topique (crème Emla®), une dermabrasion mécanique au laser est réalisée. Les cellules sont alors directement déposées depuis l'embout de la seringue en s'aidant d'une spatule métallique. Selon la viscosité et la surface à couvrir, elles peuvent être allongées par du milieu nutritif. Un pansement siliconé (Mepitel®) renforcé par des compresses humides et un de Tegaderm® sont posés. Ils sont enlevés au huitième jour.

Le patient doit rester immobilisé à l'hôpital 4 à 5 heures avant de repartir. Une héliothérapie, voire une photothérapie complémentaire, est conseillée une semaine après le retrait des pansements.

b) Technique de van Geel [102] :

À l'exception du milieu nutritif différent du précédent, ce procédé reprend toutes les étapes de la technique de trypsinisation à chaud d'Olsson-Juhlin, en ajoutant, en fin de traitement, de l'acide hyaluronique à la suspension cellulaire finale. Cela permet un élargissement de la zone traitée et une meilleure adhérence cellulaire.

-Résultats :

Les trois techniques donnent des résultats équivalents sur le plan esthétique. Une phase inflammatoire de quelques semaines est constante avec un érythème persistant.

Par la suite, une hyperpigmentation réactionnelle est habituelle pendant encore 3 à 6 mois. Elle s'estompe naturellement ou à l'aide de dépigmentant. On ne relève

généralement pas de phénomènes cicatriciels et la pigmentation obtenue est homogène, ce qui constitue un avantage réel par rapport aux méthodes de simple transplantation chirurgicale tissulaire.

En termes d'efficacité, les deux premières méthodes sont prévues pour recouvrir des surfaces supérieures à 10 fois celle du greffon et jusqu'à 200 cm². L'adjonction d'acide hyaluronique est censée permettre une plus grande surface de recouvrement.

Néanmoins, cela doit être confirmé par des études comparatives. Avec un peu d'expérience, toutes les localisations sont accessibles aux greffes de suspensions cellulaires, sauf les doigts où elles ont la réputation de ne pas tenir.

La seule contrainte est la nécessité d'un environnement hospitalier pour les deux dernières techniques.

§ Intérêt de la photothérapie post-greffe :

L'utilisation de la photothérapie en complément des transplantations de mélanocytes s'appuie sur les propriétés connues de stimulation de la migration et de la multiplication des mélanocytes, du rayonnement UV du moins avec la PUVA-thérapie.

C'est d'ailleurs la première technique employée dans cette indication. Quasiment tous les types de greffes mélanocytaires sont susceptibles d'en bénéficier, tissulaires ou cellulaires.

Les études les plus nombreuses concernent les minigreffe et les greffes de toit de bulles avec de très bons résultats.

Néanmoins, il existe trop peu d'études comparatives contre placebo dans la littérature. Depuis peu les UVB à spectre étroit sont employés avec là aussi de très bons résultats [101]. Il n'existe pas de protocole standardisé selon le type de greffe ou de rayonnement.

En règle générale, on recherche l'apparition d'un sub-érythème qu'il faut maintenir le plus longtemps possible.

La cure dure de 2 à 4 mois jusqu'à l'obtention d'une repigmentation optimale, à raison de deux séances par semaine.

De même, certains auteurs préconisent une photothérapie immédiate après la greffe, mais la majorité s'accorde à attendre 3 à 4 semaines avant de commencer ce traitement.

7. Les solutions cosmétiques et apparentées :

✓ 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 6). 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 [103].

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 [103].

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 dermographique 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.

Tableau 6 : Exemples de correcteurs de teint disponibles au marché
(<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>).

Laboratoire	Produit	Indications	Composition
Avène	Couvance 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.

▼ Les autobronzants :

Les autobronzants sont des produits cosmétiques utilisés pour créer un hâle temporaire sans intervention des rayons UV ni de mélanine. Les autobronzants (tableau 7) 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 les 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 [104]. Une seule étude a démontré l'impact positif de l'utilisation des autobronzants sur la qualité de vie des patients atteints du vitiligo [105]. Ces études ont été effectuées principalement avec les produits à base de DHA.

Tableau 7 : 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>).

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.

8. Conseils et prévention :

▼ 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 (vieillessement, 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...) [106].

▼ 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...) [107].

ü 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 ;
- 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.

ü Conseils en matière de posture :

Il est nécessaire de changer certains gestes quotidiens :

- Eviter 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 ;
- Eviter l'appui des coudes sur la table et des genoux sur le sol ;
- Bannir la manipulation des lésions...

ü 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...

▼ Le soutien psychologique :

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 [108 ; 109].

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 proposés. 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 [110], 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 [89].

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 (schéma 3) en se basant sur un grand nombre d'études réalisées auparavant [112].

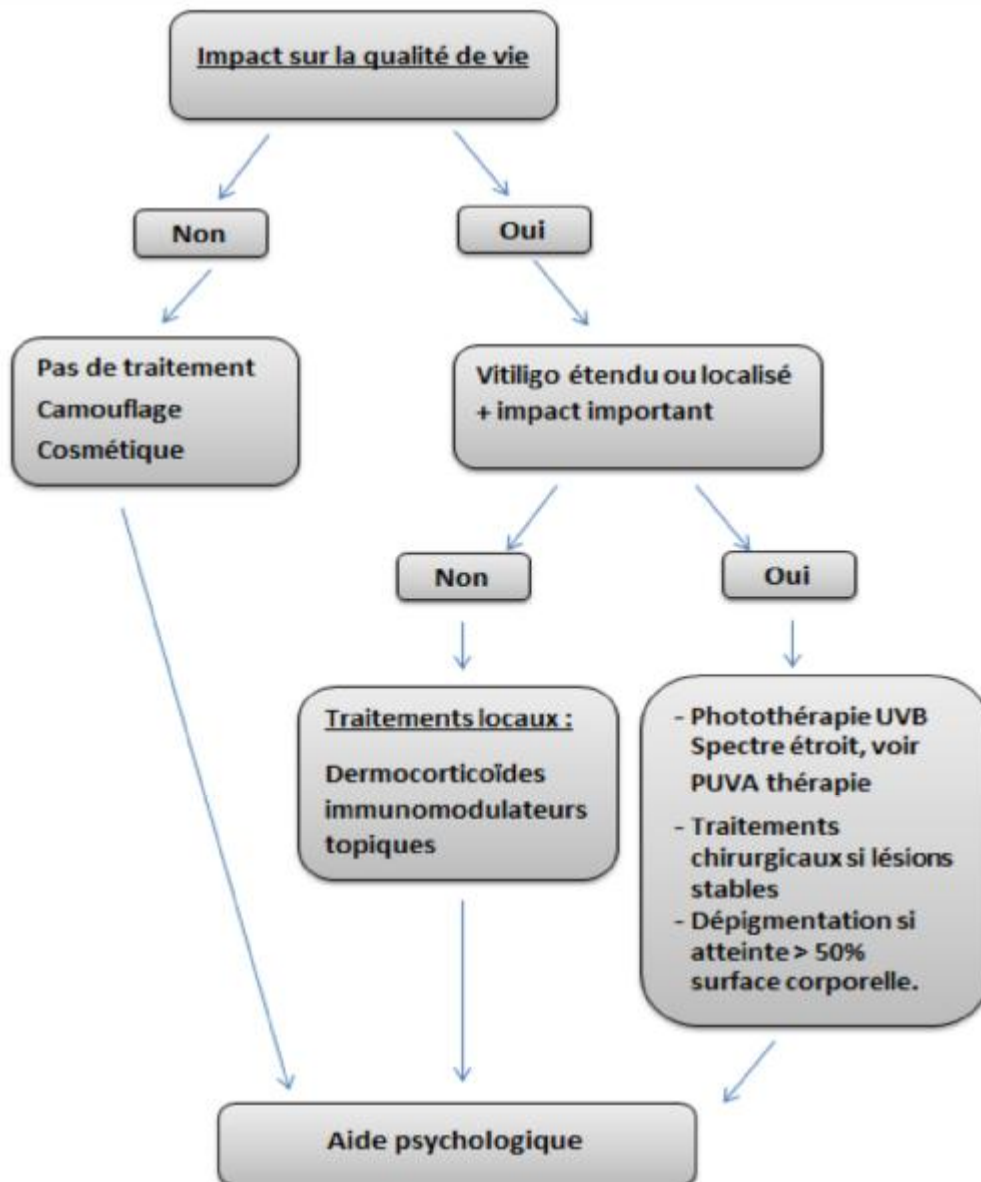


Schéma 3 : Traitement des patients atteints de vitiligo selon British association of dermatologist [112].

ETUDE DES CAS

I. Objectif du travail :

Dans notre pays, très peu d'études ont été menées sur le vitiligo de l'enfant.

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie au Maroc à travers des cas recrutés au service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) durant la période 2008-2014.

II. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui a permis de recueillir 25 cas, intéressant les enfants et adolescents âgés de moins de 15 ans, suivis en consultation au service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI), sur une période de 7 ans (1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2014).

Une fiche d'exploitation préétablie précisant pour chaque patient l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et familiaux, la localisation des lésions, le bilan éventuel demandé, le type de traitement prescrit et l'évolution.

Le diagnostic a été basé sur la clinique, notamment la localisation de la lésion, la durée d'évolution, l'amélioration médiocre aux traitements utilisés.

Les données recueillies sur les fiches d'exploitations étaient saisies sur Microsoft office Excel 2007. L'analyse statistique a consisté en une description de notre série selon les caractéristiques citées précédemment.

III. Résultats et analyse des données :

A. Population étudiée :

1. L'incidence annuelle :

Au niveau de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) et durant la période janvier 2008 - décembre 2014, on a étudié 25 cas de vitiligo. Le nombre varie de 1 à 5 cas avec un pic de 9 cas en 2012.

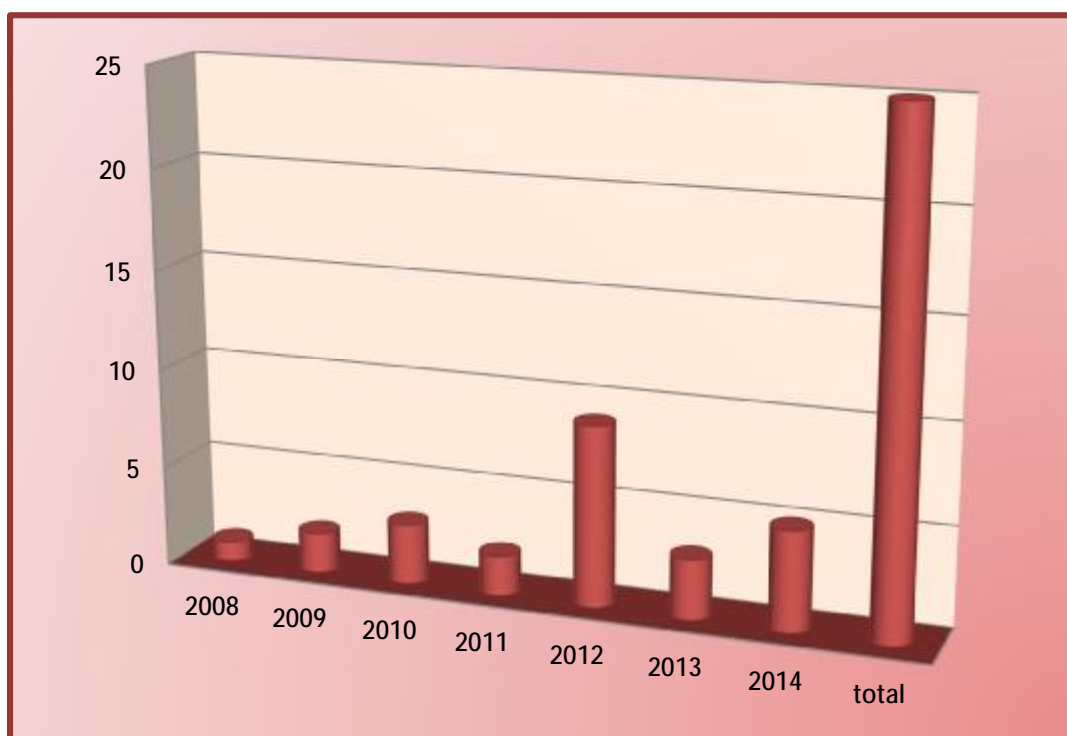


Diagramme 1: Répartition des patients selon les années.

2. La fréquence selon l'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 11,92 ans avec des extrêmes de 5 à 15 ans.

La répartition des malades, représentée par le diagramme 2, montre une prédominance de classe d'âge de 12- 15 ans. Cette classe d'âge présente 16 cas (64%) de la population étudiée.

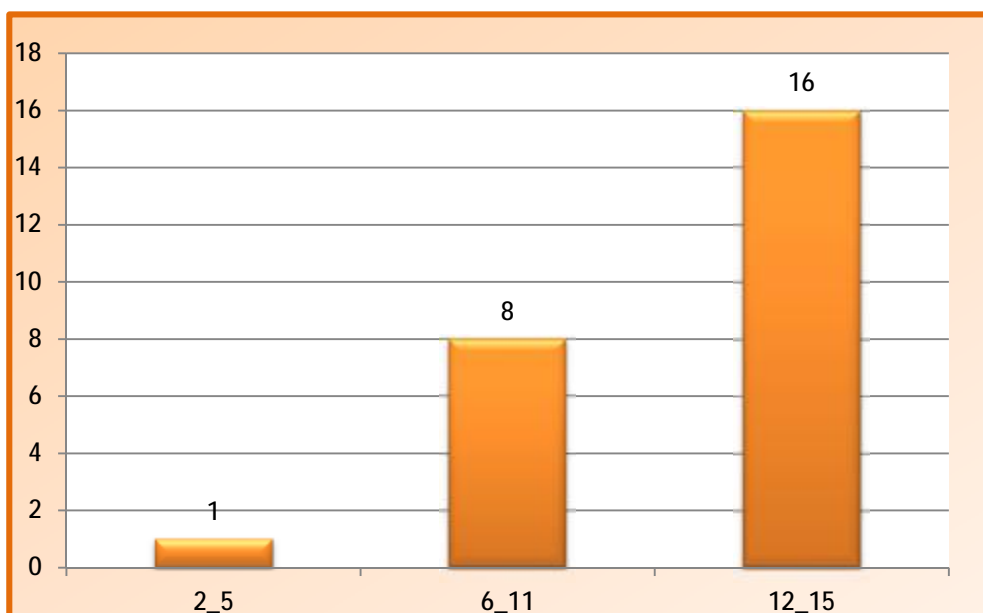


Diagramme 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

L'âge moyen chez le sexe féminin était 10,6 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 13,9 ans.

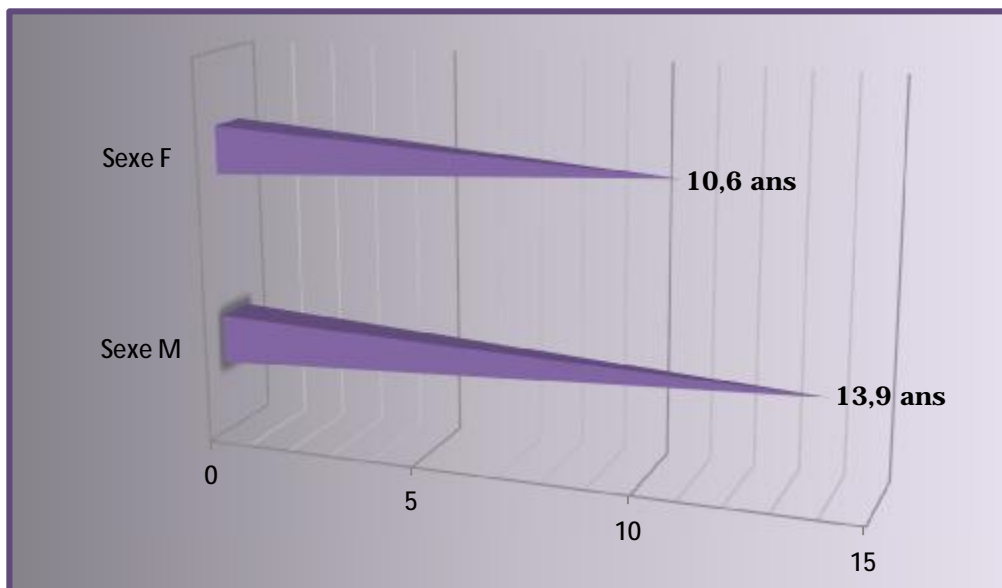


Diagramme 3 : Répartition des cas en fonction de l'âge moyen/sexe.

3. Fréquence selon le sexe :

Notre série regroupait 15 filles (soit 60%) et 10 garçons (soit 40%)

On a noté une nette prédominance féminine avec un sexe ratio 1,5.

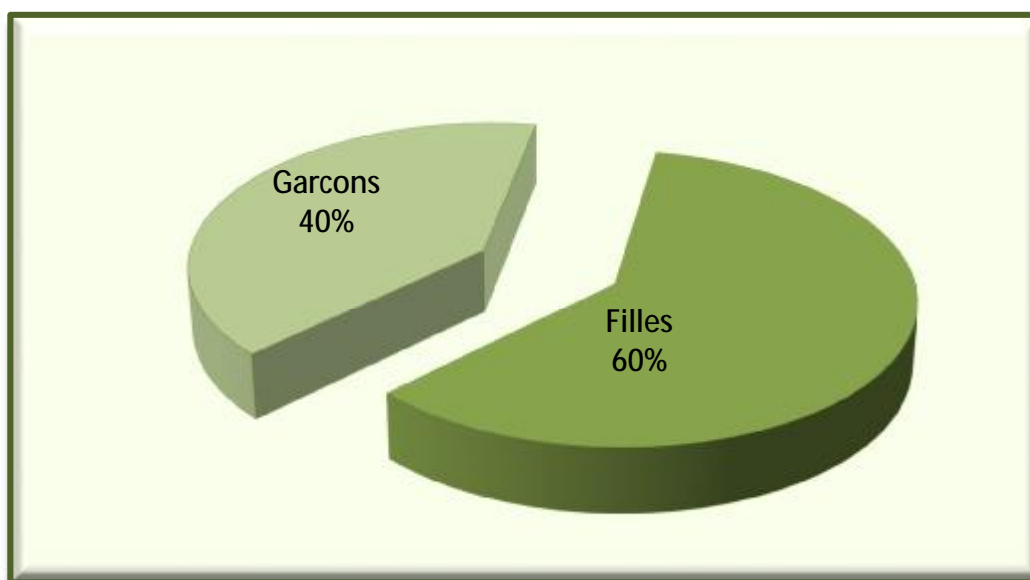


Diagramme 4 : Répartition des patients selon le sexe.

4. Fréquence selon le phototype :

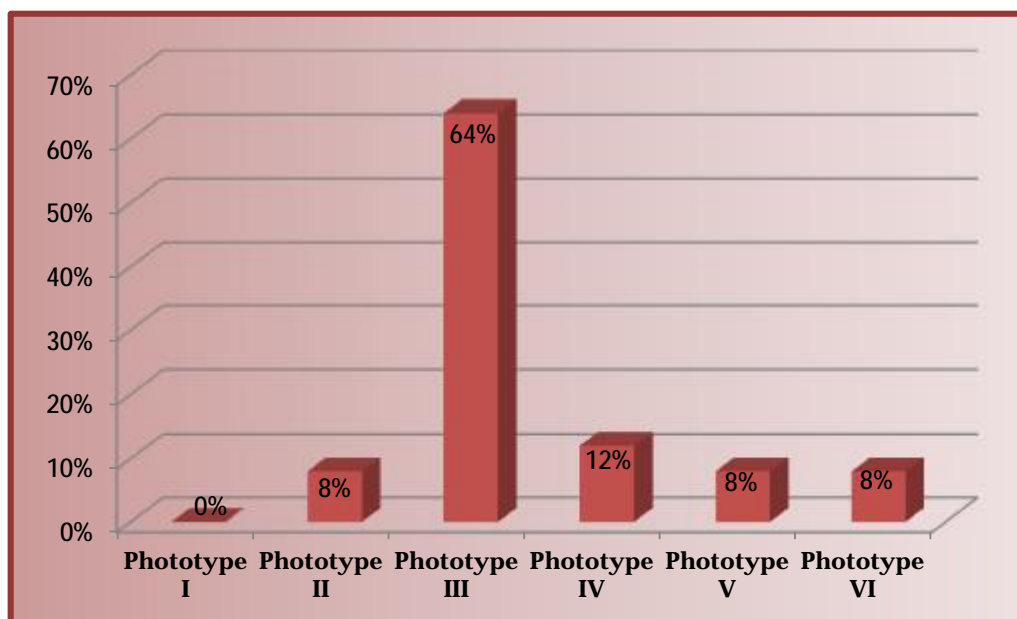


Diagramme 5 : Etalement de l'échantillon selon le phototype.

Le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 64 %, alors que le phototype I s'absentait carrément (0%) au sein du groupe étudié. Alors que le phototype IV présentait que 12 %. Les autres variantes (II, V et VI) sont significativement minimales avec des pourcentages égaux (8%).

B. Données cliniques :

5. Antécédents personnels :

▼ Pathologies associées :

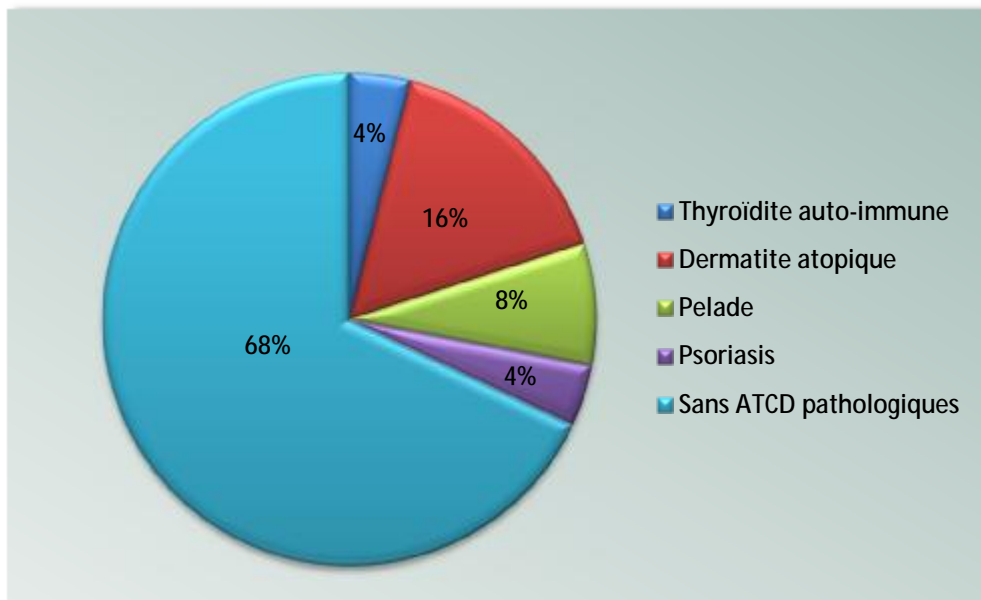


Diagramme 6 : Répartition des patients selon les pathologies associées au vitiligo.

Chez 25 cas étudiés, 17 patients (soit 68%) n'avaient pas d'antécédents pathologiques.

Néanmoins, chez 32% des cas, des ATCD ont été décelés. A savoir :

- 4 cas (16%) avaient une dermatite atopique ;
- 2 cas (8%) présentaient des plaques peladiques ;
- 1 cas (4%) avait une thyroïdite auto-immune ;
- 1 cas (4%) était psoriasique.

▼ Consultations antérieurs :

Dans notre série, 20 patients ont été vus en médecine générale, la fréquence de consultation variait entre 3 à 5 fois.

La prescription initiale était basée sur un dermocorticoïde et un émollient.

▼ Traitement traditionnel :

8 des cas (soit 30%) de notre échantillon avaient déjà essayé un traitement traditionnel à base des extraits de plantes non précisés.

▼ La durée d'évolution :

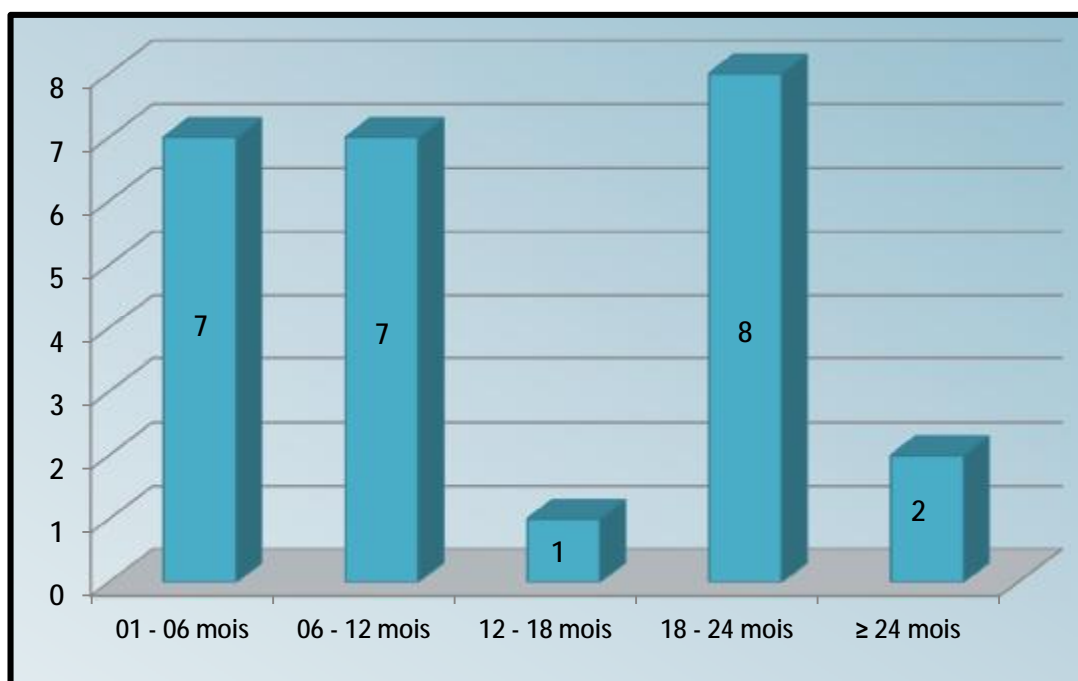


Diagramme 7 : Répartition des cas selon la durée d'évolution.

La durée moyenne d'évolution était de 16,68 mois avec des extrêmes de 1 et 48 mois.

1. Antécédents familiaux :

✓ Vitiligo :

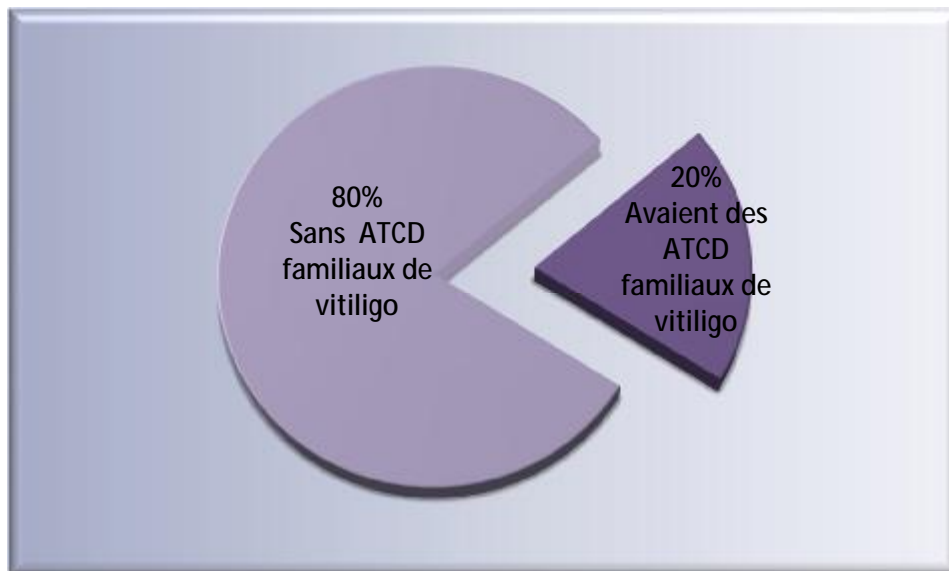


Diagramme 8 : Répartition des cas selon les antécédents familiaux de vitiligo.

Parmi les 25 cas étudiés, 20% avaient une histoire familiale de vitiligo positive, dans lesquels 15% avaient au moins un membre de famille de 1^{er} degré touché, et 5% avaient au moins un proche de 2^{ème} degré atteint.

✓ Maladies auto-immunes :

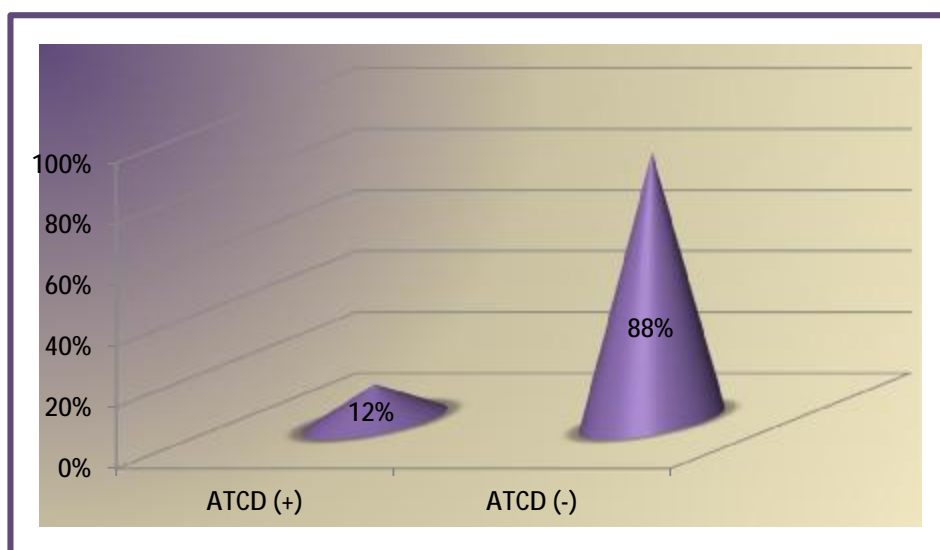


Diagramme 9 : Distribution des cas selon les antécédents des maladies auto-immunes.

L'histoire familiale des maladies auto-immunes était présente chez 3 cas (12%). Parmi les maladies auto-immunes qui ont dominés : les thyroïdites, diabète, psoriasis.

2. Facteur déclenchant :

La notion de traumatisme physique a été rapportée chez 9 malades (36%), alors que 16 cas (64%) ne révélaient aucune notion de facteur déclenchant.

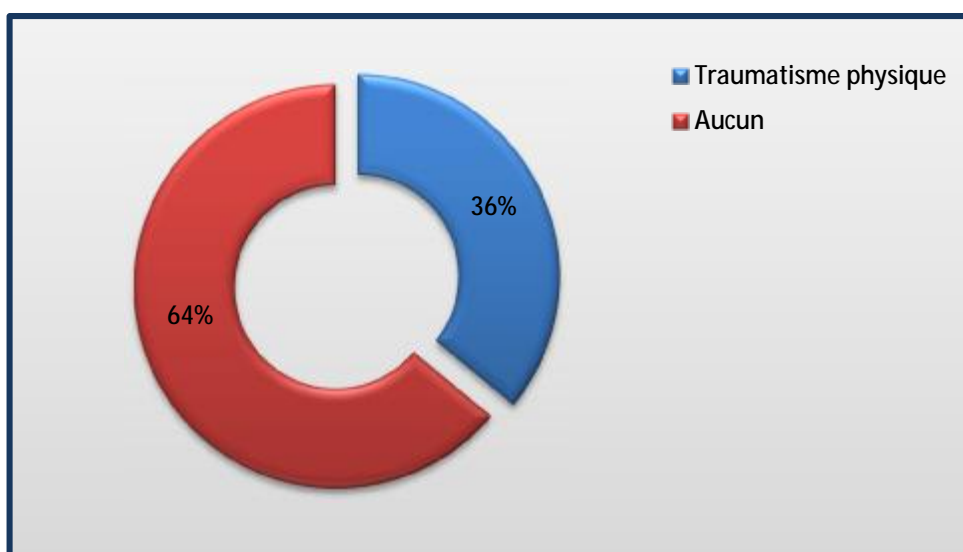


Diagramme 10 : Répartition des cas selon le facteur déclenchant.

3. Activité actuelle de la maladie :

D'après l'interrogatoire, 60% des cas connaissent une progression active de la maladie, tandis que 24% des cas était stables, 16% présentaient un état de repigmentation spontanée.

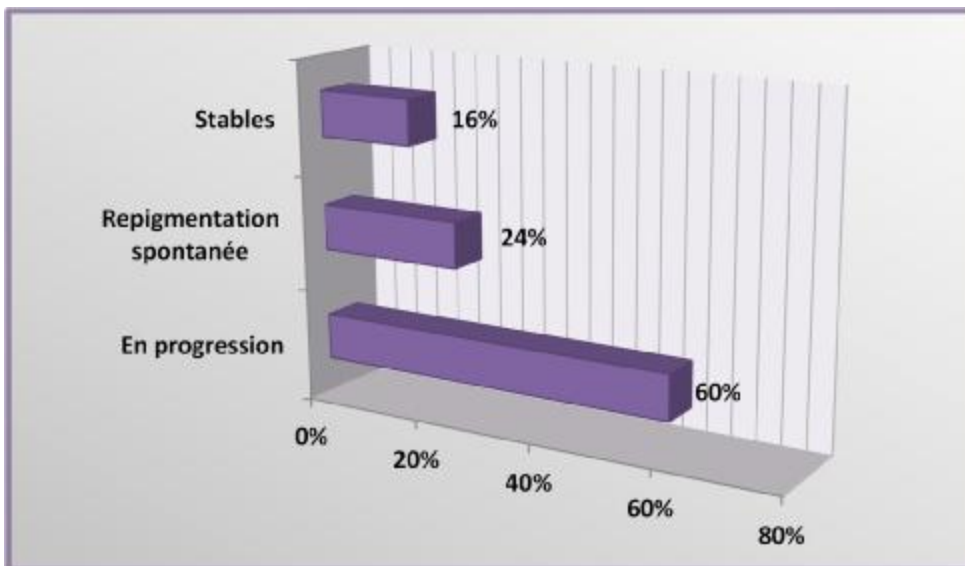


Diagramme 11 : Répartition des cas selon l'activité actuelle de la maladie.

4. Phénomène de koebner :

Le phénomène de Koebner a été retrouvé chez un nombre, plus ou moins important des patients étudiés, atteignant un chiffre de 24%.

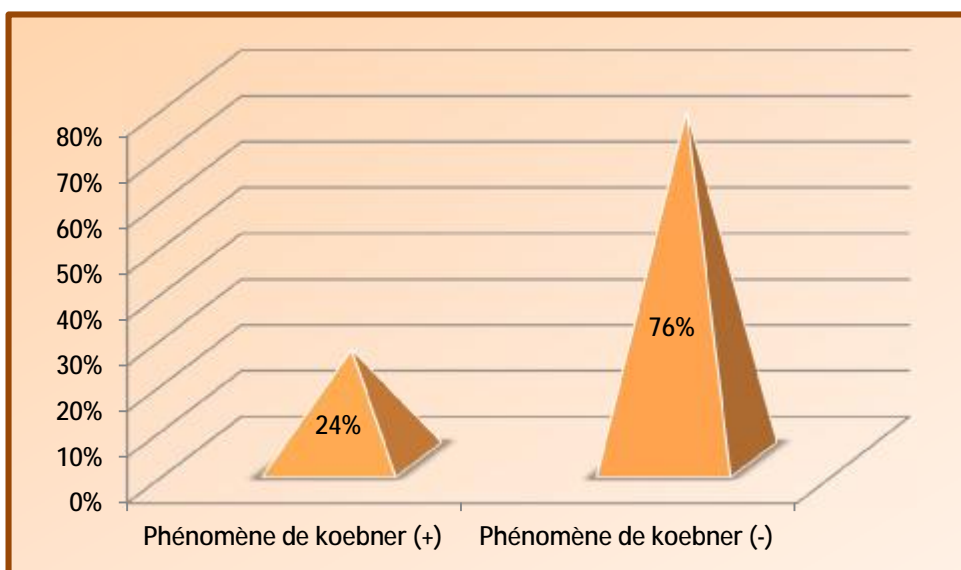


Diagramme 12 : Répartition de l'échantillon selon le phénomène de Koebner.

5. Siège des lésions : (à l'admission)

La localisation au niveau du visage était largement majoritaire, représentant 28%, suivie par l'atteinte des membres inférieurs (24%), du tronc (20%), des membres supérieurs (16%), des organes génitaux externes (12%).

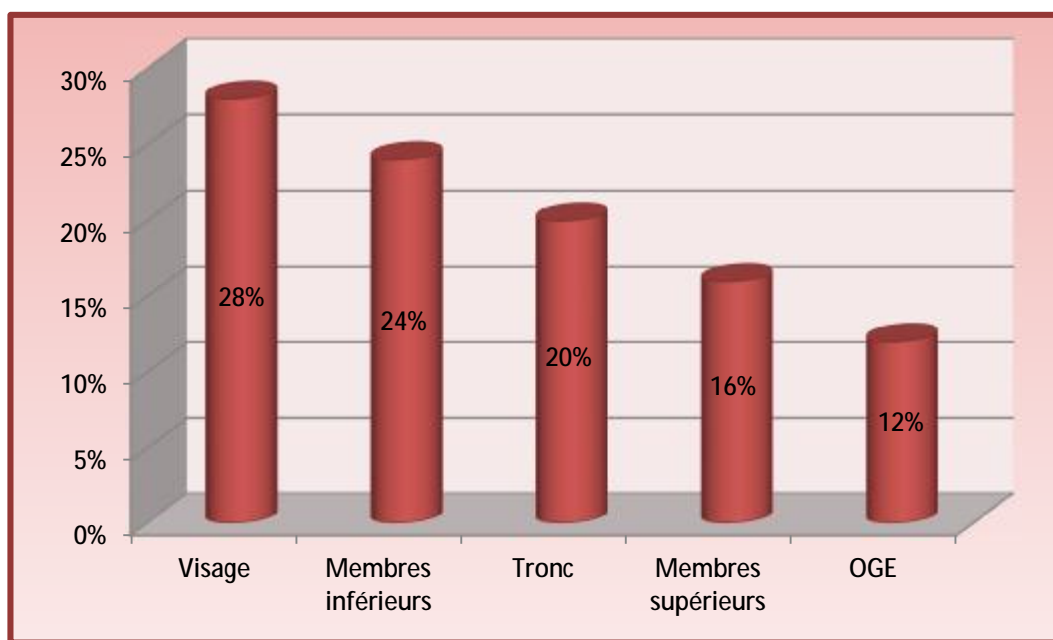


Diagramme 13 : Répartition des sujets en fonction de la localisation des lésions.

6. Formes cliniques :

Le vitiligo généralisé représentait la forme la plus fréquente dans notre série, retrouvait chez 10 patients (36%), suivi du vitiligo focal chez 8 patients (32%), puis le vitiligo segmentaire chez 4 patients (20%). Enfin la forme acrofaciale présentait chez 3 patients (12%).

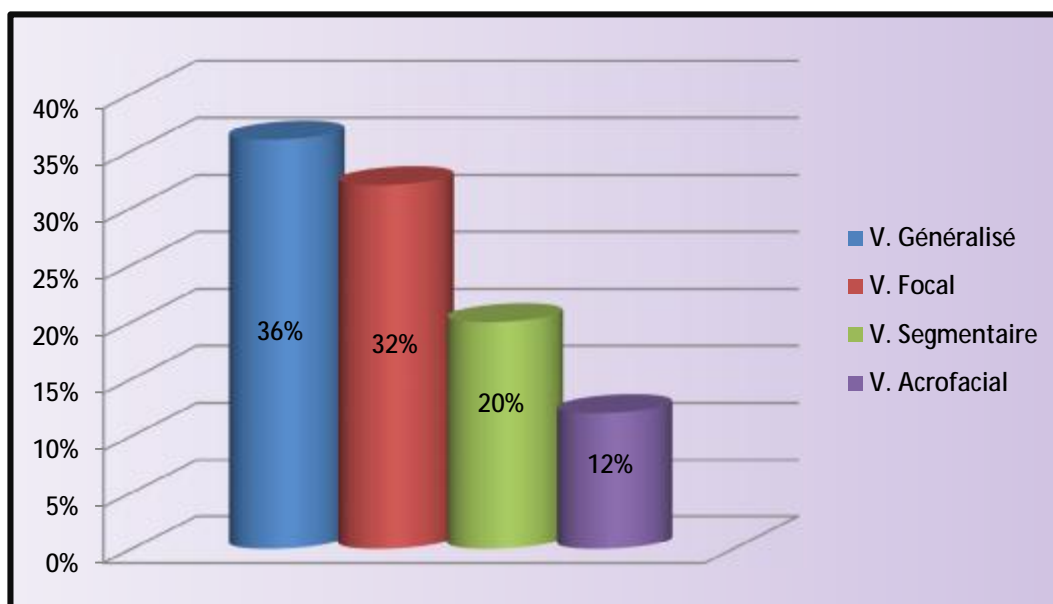


Diagramme 14 : Répartition des sujets selon les formes cliniques du vitiligo.

7. Halo naevus (phénomène de Sutton) :

Parmi les 25 malades étudiés, 2 malades (8%) présentaient de lésions typiques de halos naevi.

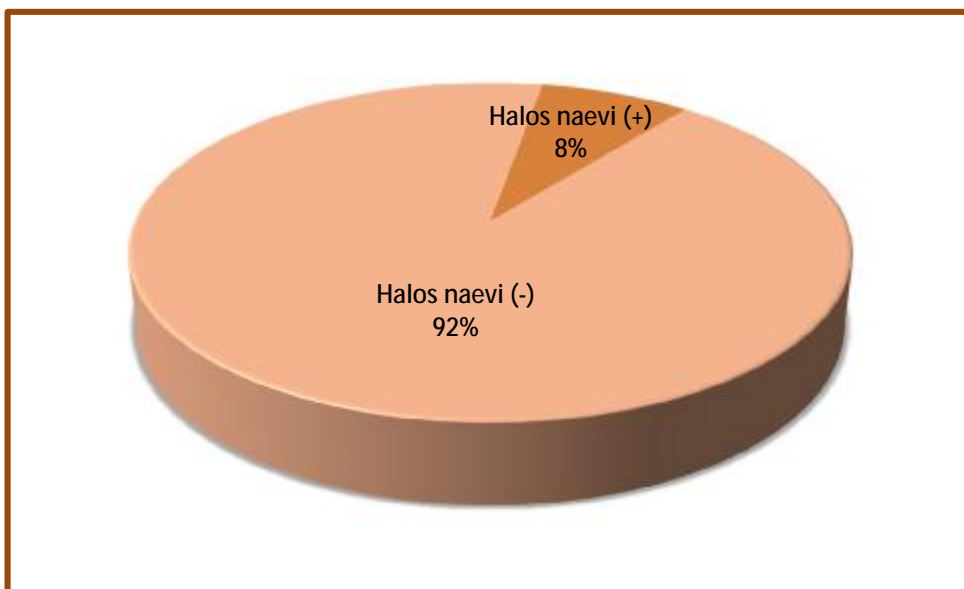


Diagramme 15 : Répartition des cas selon la présence ou l'absence de halos naevi.

8. Nombre de plaques vitiligineuses :

Plus de la moitié des cas étudiés avaient un nombre de plaques vitiligineuses compris entre 1 et 4, réalisant un pourcentage de 69%. 24% de l'échantillon avaient 4 à 10 plaques. 4% des cas présentaient 11 à 20 plaques.

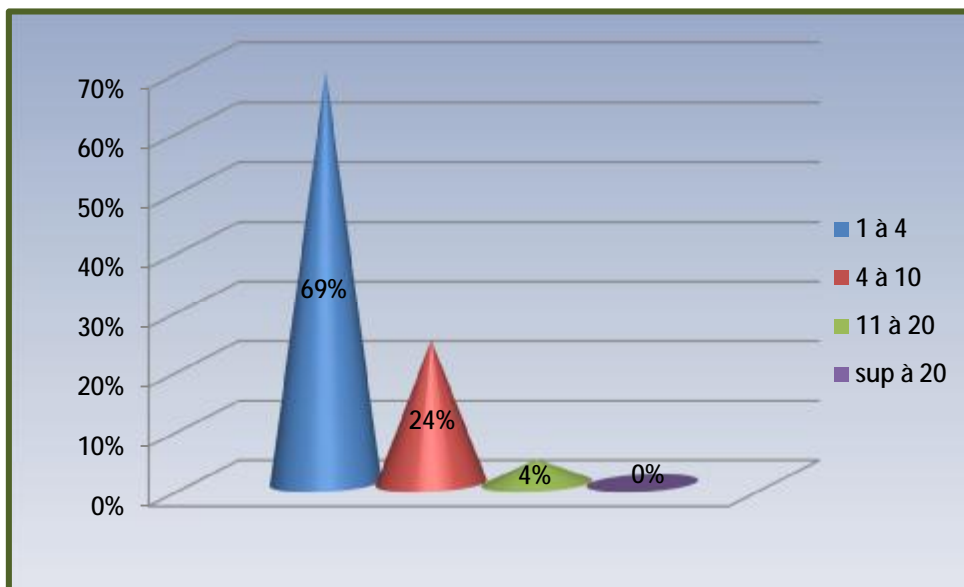


Diagramme 16 : Répartition des patients selon le nombre de plaques lésionnelles.

C. Données paracliniques :

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'un bilan biologique.

Lors de l'analyse de notre 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.

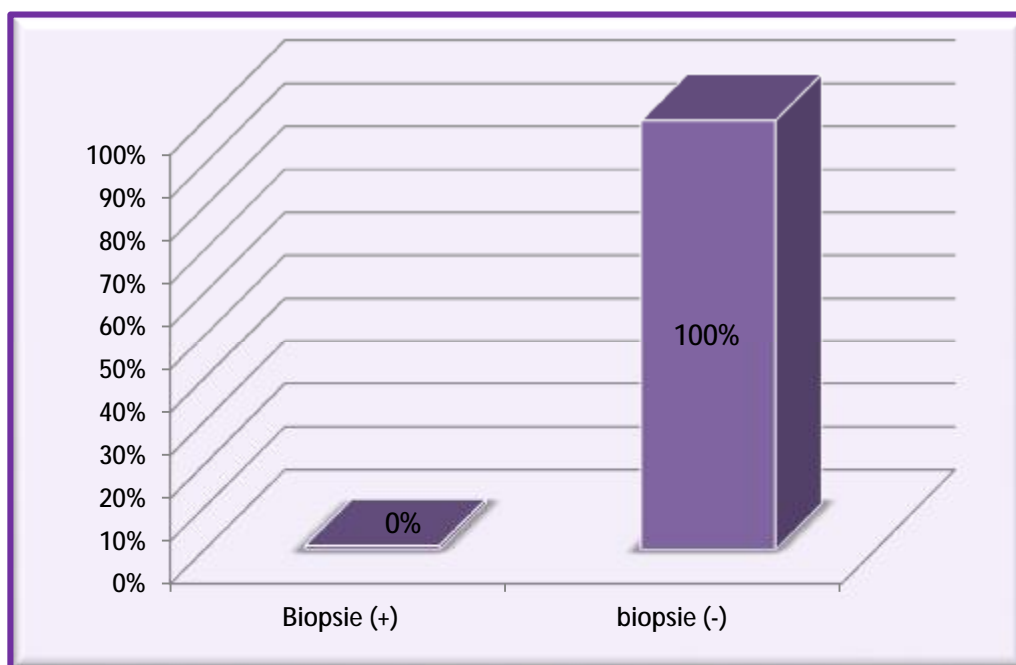


Diagramme 17 : Nombre de cas biopsiés et non biopsiés.

D. Données thérapeutiques :

a. Traitement :

Du fait qu'il n'y a pas de consensus dans le traitement du vitiligo à cause de :

- ✓ L'hétérogénéité clinique.
- ✓ L'évolution imprévisible.
- ✓ La réponse thérapeutique hétérogène.

Notre échantillon est réparti en 7 catégories de cas, traitées par 7 modalités thérapeutiques différentes.

Catégorie 1 : C'est la tranche prédominante, qui cumulait plus que la moitié de l'échantillon, regroupant ainsi 13 cas (52%). Ces derniers ont été traités par : Antioxydants (Vitix crème : 2app/j) + corticothérapie topique (classe I-II : 1 app/j).

Catégorie 2 : Faite de 4 cas (16%), traités par :

Antioxydants (Vitiskin crème : 1app/j, sélénium ACE : 1cp/j) + corticothérapie topique (classe I-II : 1 app/j) + corticothérapie orale (en minibolus hebdomadaire à la dose de 2mg/kg).

Catégorie 3 : Constituée de 2 malades, soit un chiffre de 8% par rapport à l'ensemble de l'échantillon, traités par : Antioxydants (Vitix crème : 2 app/j) + inhibiteurs de la calcineurine topique (Protopic 0.03 : 2 app/j).

Catégorie 4 : Faite de 2 cas (8%), traités par : Photothérapie UVB de 1 à 2 séances/ semaine avec un total de 16 séances + analogue de vitamine D (Daivonex crème : 1 app/j).

Catégorie 5 : Colligeant un cas (4%), traité par : Antioxydants (Vitix crème) + inhibiteurs de la calcineurine topique (Protopic 0.03 : 2app/j) + photothérapie UVB (32 séances).

Catégorie 6 : Comprenant 2 cas (8%), traités par : Antioxydants (Vitix crème) + corticothérapie topique (classe I-II) + photothérapie UVB (36 séances).

Catégorie 7 : Faite d'un seul cas (4%), traité par corticothérapie orale seule.

Parallèlement, les patients ont bénéficié d'une surveillance clinique tous les mois, durant le traitement, pour pouvoir apprécier les premiers signes de réponse au traitement et ainsi de déceler d'éventuels effets secondaires.

NB : La durée du traitement par les dermocorticoïdes est de 3 mois avec une dégression étalé sur 6 mois.

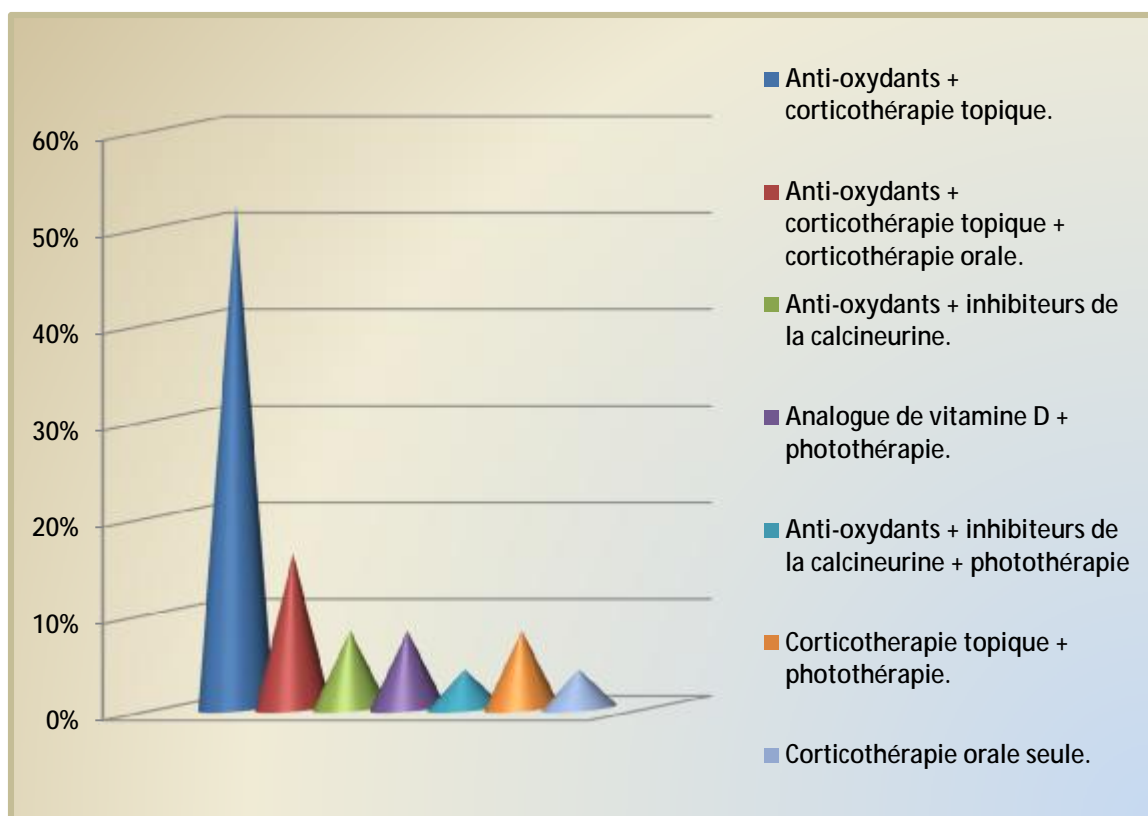


Diagramme 18 : Répartition de l'échantillon en fonction du traitement reçu.

b. Evolution sous traitement :

Catégorie 1 : C'était la plus vaste tranche étudiée.

Parmi les 13 cas formant ce groupe (52% de l'ensemble de l'échantillon), une repigmentation partielle a été présentée après 1 mois de traitement chez :

- Ø 4 patients avaient un vitiligo segmentaire ;
- Ø 8 patients avaient un vitiligo focal, dans lesquels 5 cas avec une localisation faciale et 3 cas ayant un seul membre touché ;
- Ø Aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez un seul cas de vitiligo généralisé, un autre protocole a été envisagé à base de photothérapie UVB et dermocorticoïdes topiques.

Après 3 mois de traitement, une repigmentation complète était observée chez 12 patients avec vitiligo segmentaire et focal. Tandis que le dernier cas ayant reçu photothérapie+ dermocorticoïdes, une repigmentation partielle a été notée.

Catégorie 2 : Englobant 4 cas de vitiligo généralisé (16%), dans lesquels tous les patients présentaient une repigmentation partielle après 4 mois.

Catégorie 3 : Englobant 2 cas de vitiligo acrofacial, traités par antioxydants + inhibiteur de la calcineurine, la rémission complète a été notée après 6 mois de traitement.

Catégorie 4 : Une repigmentation partielle a été observée après 6 mois de traitement chez les 2 malades ayant un vitiligo généralisé.

Catégorie 5 : Un seul cas de vitiligo généralisé été inclu dans cette catégorie. Une rémission complète a été notée après 9 mois de traitement.

Catégorie 6 : Englobant 2 cas avec vitiligo généralisé, une repigmentation complète des lésions a été observée après 6 mois de traitement.

Catégorie 7 : Le seul malade avec vitiligo acrofacial a présenté une repigmentation partielle des lésions du visage après 4 mois de traitement.

c. Les effets secondaires :

Des effets secondaires, type télangiectasies et atrophie cutanée, ont été enregistrés chez un seul cas avec vitiligo vulgaire traité par dermocorticoïdes classe II sur une période de 6 mois, avec une mauvaise observance thérapeutique. Le reste de l'échantillon était normal.

III. DISCUSSION :

A. Données épidémiologiques :

1. Prévalence :

Le vitiligo affecte près de 1 à 2% de la population mondiale, l'âge d'apparition est en général en 2ème ou 3ème décennie. C'est une dermatose relativement rare chez l'enfant. De nombreuses études menées à travers le monde entier montrent les résultats cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Prévalence du vitiligo chez les enfants et les adolescents.

Auteurs et années de publication et [biblio]	Pays	Nombre des cas	âges (ans)	Prévalence en pourcentage (%)
Zimmo SK et al. 1996 [114]	Arabie saoudite	2788	Age scolaire primaire	0.0
Lu T, Gao T, Wang A, et al 2007 [151]	Chine	8532	10 - 19	0.05
Bechelli et al [115]	Brazil	9955	6 - 16	0.04
Howitz J et al 1977 [111]	Danemark	14824	0 - 19	0.12
Ferié J 2006 [117]	Tanzanie	820	6 - 19	0.4
Vikas B 1997 [116]	Inde	666	0 - 14	0.6
KumarV,et ak.1988 [118]	Inde	3835	2 - 14	0.9
Sharma NK et al.1986 [119]	Inde	3697	5 - 14	1.51
Mehta NR, et al. 1973 [152]	Inde	2613	0 - 15	1.65
Dogra S, Kumar B. 2003 [113]	Inde	12586	6 - 14	2.16

Au Maroc, la prévalence exacte de vitiligo de l'enfant reste mal définie.

Dans notre série, l'estimation exacte de la prévalence reste une tâche difficile à accomplir et sera erronée par les raisons suivantes :

- Ø Un nombre important des malades ne se présentent pas à la consultation dermatologique, pour plusieurs raisons (méconnaissance, indifférence, consultation en pédiatrie et parfois médecine générale).
- Ø Le nombre de patients colligés dans notre série est en dessous de la réalité.
- Ø Un bon nombre de malades adoptent encore des thérapies traditionnelles non médicales, et par conséquent leur chiffre reste méconnu.
- Ø Consultation dans les dispensaires et/ou centres de santé.

2. L'âge et le sexe :

Les enfants et les adolescents jusqu'à 15 ans d'âge sont la cible de notre étude.

L'âge moyen dans notre étude correspond à 11,92 ans, avec des extrêmes de 5 à 15 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 12 et 15 ans.

L'âge moyen chez le sexe féminin était 10,6 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 13,9 ans. Nos résultats sont dans ce sens plus comparables à ceux observés en India, Chicago et en Grèce. (Tableau 9 ; 10)

Tableau 9 : Moyennes d'âge de consultation des patients dans différentes séries.

Auteurs et [biblio]	Pays	Nombre de cas	Age moyen de consultation (ans)
Jaisankar et al. [154]	India-Pondicherry	90	12
Pajvani et al. [153]	Chicago	137	11,6
Nicolaidou et al [122]	Greece -Athens	126	11,6
Notre étude	Maroc -Meknès	25	11,92

Par ailleurs, il importe de signaler que dans la plupart du temps, les parents restent très sensibles devant toute tache blanche de constatation récente survenue sur la peau de leurs enfants.

Très souvent, la notion de vitiligo ne manque pas de place dans l'esprit des marocains et probablement des populations arabes. Ceci n'est probablement pas le fruit du hasard, mais du fait que le vitiligo est une dermatose très historique depuis les anciennes civilisations et qu'il est bien cité dans notre saint coran.

De ce fait le retard de consultation n'est guère inhérent à une pénurie d'attention ou une méconnaissance, constamment irréaliste, mais s'explique par des consultations antérieures multiples et la persévérance caractérisée dans un doute diagnostique pour ne pas dire le refus d'acceptation du mot vitiligo devant toute tache blanche acquise. Un grand nombre de parents viennent à la consultation dans l'espoir d'entendre un diagnostic autre que le vitiligo.

Donc, on peut clairement imaginer que cette consultation, qualifiée de « première », n'est que le constat « final » d'acceptation du « verdict » vitiligo. Ceci étant clairement illustré par le nombre non négligeable de consultations pour des

dermatoses achromiques ou hypochromiques sans la moindre relation avec le vitiligo (hamartomes achromiques, achromies post inflammatoires...)

Tableau 10 : Tableau comparatif de l'âge moyen et des tranches d'âge prédominantes entre différentes séries pédiatriques.

	H. Melhaoui [131]	Al mutairi et al. [133]	Pavani et al. [153]	S. Ousmane et al. [135]	Al jabri et al. [132]	Notre étude
Age moyen de début (ans)	8	6,2	7,28	8	7,9	8
Tranche d'âge prédominante (ans)	3-13	11-14	12-15	12-15	3-13	12-15

Dans notre étude, le sexe féminin se plaçait en 1^{er} position avec un taux de 60% (15 cas), le sexe masculin venait en 2^{ème} lieu avec un pourcentage de 40% (10 cas). Ainsi, le sex-ratio H/F était à l'ordre de 0,6. Nos résultats concordent avec ceux de Jaisankar et al., Pajvani et al., Al jabbri et al.(tableau 11)

D'après une récente étude Chinoise, concernant 541 patients, il n'y a pas de différence entre les deux sexes (sex-ratio=1) [130].

Tableau 11 : Répartition de vitiligo selon le sexe dans les différentes séries

Auteurs	Féminin %	Masculin %	Sex-ratio
Hu et al. [130]	49,4	50,6	1
Cho et al. [127]	51	49	0,96
Al mutairi et al. [133]	56,8	43,2	0,76
Jaisankar et al. [154]	61,1	38,9	0,63
Pajvani et al. [153]	62,7	37,3	0,61
Al jabbri et al. [132]	63,2	36,9	0,58
S. Ousmane et al. [135]	64	36	0,56
Nicolaidou et al. [122]	65,9	34,1	0,51
Notre étude	60	40	0,66

3. La durée d'évolution :

Le délai entre le début de la symptomatologie et la première consultation des patients atteints de vitiligo est variable dans les différentes séries, il varie entre 10 et 27,6 mois.

Dans notre étude, la moyenne était de 16,68 mois, similaire à la durée retrouvée par Hu et al. et Nicolaidou et al. (Tableau 12).

Tableau 12 : La durée d'évolution du vitiligo des différentes séries.

Auteurs	Nombre de cas	Durée d'évolution (mois)
Cho et Al. [127]	80	27,6
Hu et al. [130]	541	17
Nicolaidou et al. [122]	126	16,3
Al jabri et al. [132]	38	10
Notre étude	25	16,68

4. Antécédents pathologiques :

▼ Antécédents personnels :

Le vitiligo a été rapporté en association avec plusieurs endocrinopathies et d'autres maladies auto-immunes [1 ; 40]. La fréquence déclarée de troubles auto-immunes associées chez les enfants atteints de vitiligo est significativement inférieure à celle observée chez les adultes atteints [127].

Dans une étude au nord de l'Inde, 1.3% des enfants avaient une maladie auto-immune associée, y compris la pelade, le diabète sucré, les maladies de la thyroïde [150], alors que Halder et al ont rapporté deux cas de pelade associés au vitiligo, dans un échantillon de 82 enfants [134]. Al -Mutairi et al. a trouvé 1.1% cas de vitiligo avait la pelade [133].

Agarwal et al. a observé une association du vitiligo et des maladies cutanées telles que la dermatite atopique (9.3%), la pelade (3.4%), et le psoriasis (1.5%) [125].

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. 01 enfant avait un diabète, 02 cas présentaient des plaques peladiques [135].

Dans notre étude, 4 cas (16%) avaient une dermatite atopique, 2 cas (8%) présentaient des plaques peladiques, 1 cas (4%) avait une thyroïdite auto-immune et 1 cas (4%) était psoriasique.

▼ Antécédents familiaux :

Les enfants atteints du vitiligo peuvent avoir des antécédents familiaux de maladies auto-immunes. L'incidence familiale, dans les différentes études, a varié entre 3,3 et 27,3% [60, 111, 127]. Halder a montré que les antécédents familiaux ont été fréquemment rapportés chez les enfants atteints du vitiligo, par rapport aux adultes vitiligineux [134]. Pajvani [153] a montré que les enfants ayant des

antécédents familiaux du vitiligo sont susceptibles de développer la maladie à un âge jeune par rapport 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 vitiligo segmentaire par rapport aux ceux ayant un vitiligo non segmentaire [130].

Dans notre étude, parmi les 25 cas étudiés, 20% avaient une histoire familiale de vitiligo positive, dans lesquels 15% avaient au moins un membre de famille de 1^{er} degré touché, et 5% avaient au moins un proche de 2^{ème} degré atteint.

L'histoire familiale des maladies auto-immunes était présente chez 12% des cas. Parmi les maladies auto-immunes qui ont dominés : les thyroïdites, diabète, psoriasis.

B. Données cliniques :

1. Localisation des lésions : (à l'admission).

D'après les données de la littérature, 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 touchées, 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, les aisselles et les organes génitaux externes. Ces derniers peuvent être exclusivement affectés dans certains cas [121]. Le rôle du phénomène de Koebner est important dans ce schéma de répartition.

Dans notre série, l'atteinte du visage se plaçait en 1ère position et remportait un chiffre de 28%, suivie par l'atteinte des membres inférieurs (24%), du tronc (20%), des membres supérieurs (16%), des organes génitaux externes (12%). Ce qui concorde avec les études déjà faites (tableau 13).

Tableau 13 : Localisation du vitiligo dans les différentes études.

Auteurs	Visage	Membres inférieurs	Tronc	Membres supérieurs	OGE
Al jabri et al. [132]	50%	—	15,8%	—	5,3%
Agarwal et al. [125]	36,9%	35,1%	13,4%	8,6%	6%
Pajvani et al. [153]	36,5%	27%	15,3%	9,5%	—
Al mutairi et al. [133]	28,4%	16%	20,5%	23,9%	8%
Cho et al. [127]	58,8%	11,3%	26,3%	3,8%	—
Handa and dogra. [150]	50,4%	19,5%	17,4%	11,4%	—
Jaisankar et al. [154]	39%	25%	16%	15%	5%
Notre étude	28%	24%	20%	16%	12%

2. Formes cliniques :

Il n'existe pas de consensus pour la classification du vitiligo mais la plupart des auteurs se sont mis d'accord pour séparer la forme segmentaire du vitiligo de la forme non segmentaire ainsi que les formes mixtes qui sont récemment introduites. [46]

Selon les données de la littérature, chez l'enfant, la forme généralisée constitue la variante la plus fréquente, suivie par la forme focale, puis segmentaire et enfin la forme acrofaciale.

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. Il est rare qu'un patient qui présente un vitiligo segmentaire progresse vers un vitiligo généralisé, dans ces cas, on évoque plutôt un vitiligo mixte [6]

Tableau 14 : Formes cliniques de vitiligo dans les différentes études.

Auteurs	V. Généralisé	V. Focal	V. Segmentaire	V. Acrofacial
Halder et al. [134]	33%	27%	19%	10%
Jaisankar et al. [149]	38.8%	20.1%	21.1%	3.7%
Hu et al. [130]	38.1%	34.6%	19.4%	7.6%
Al mutairi et al. [131]	47.7%	26%	12.7%	13.6%
Notre étude	36%	32%	20%	12%

3. Phénomène de koebner :

Le phénomène de koebner se produirait chez 11 à 42% des patients porteurs de vitiligo, en fonction des équipes (Handa ; 2003, Al Mutairi ; 2005, Agrawal ; 2010, Mazereeuw ; 2010) [150 ; 133 ; 125 ; 60].

Ce phénomène se produirait plus volontiers au cours du vitiligo généralisé (Mazereeuw-Hautier, 2010) [60], mais il a été décrit récemment au cours du vitiligo mixte (Ezzedine, 2010) [124].

Dans notre série, le phénomène de koebner a été retrouvé à l'ordre de 24%, dans les différentes formes de vitiligo. Nos résultats concordent avec ceux de Al mutairi et al. (Tableau 15).

Parfois, il était le mode d'installation de la maladie.

Tableau 15 : Phénomène de koebner selon les différentes études.

Auteurs	Handa and dorga [150]	Al mutairi et al. [133]	Agarwal et al. [125]	Mazereeuw-hautier [60]	Notre étude
Phénomène de koebner en %	11,3	23,9	32,5	42	24

4. Halo naevus (phénomène de Sutton) :

Sur la base des études épidémiologiques, et dans les cohortes de vitiligo provenant de différentes zones géographiques, la fréquence du halo naevus varie entre 4,4 [150] à 7.2% [130]. Un autre rapport de la Colombie a montré que le halo naevus a été associé, à la fois, au vitiligo segmentaire et au vitiligo non segmentaire sans aucune différence significative (8,6% pour le VNS par rapport à 6,4% pour le VS) [57].

En raison de l'association du halo naevus et du vitiligo, certains auteurs sont convaincus du fait que le halo naevus puisse être un facteur de risque pour le développement du vitiligo [57]. Pour autres, le halo naevus pourrait être un signe clinique du vitiligo. Cependant, dans certains cas de vitiligo étendu, il y a une absence de ces nævi mélanocytaires.

Tableau 16 : Pourcentage du halo naevus selon les études.

Auteurs	Handa and dorga [150]	Hu et al. [130]	Al-Mutairi et al. [133]	Notre étude
% du halo naevus	4,4	7.2	8	8

C. Données biologiques :

Le diagnostic du vitiligo est uniquement clinique, il n'existe pas à l'heure actuelle de diagnostic biologique spécifique du vitiligo. Or, dans le cas du vitiligo universalis, certains examens paraissent indispensables. [51]

L'anomalie la plus fréquemment rapportée est la thyroïdite auto-immune, trouvée dans 0 et 25%. [53 ; 134 ; 135 ; 137]

Selon une étude de 82 enfants vitiligineux, âgés de 6 à 12 ans, au centre vitiligo hôpital de l'université Howard, la thyroïdite auto-immune était présente chez 12,1% des patients avec vitiligo non segmentaire (n=4). [134]

Une étude rétrospective colligeant 38 enfants consultant à la clinique de dermatologie au King Abdul Aziz médicale city Jeddah durant une période de 1 an, un bilan thyroïdien était positif chez 4 patients (10,4%), sans précision sur la forme de vitiligo. [132]

En France, une étude prospective colligeant 114 enfants, 89 patients présentaient un vitiligo non segmentaire tandis que 25 patients présentaient un vitiligo segmentaire. Un bilan biologique a été réalisé chez 55 des 89 patients avec vitiligo non segmentaire et 9 des 25 avec vitiligo segmentaire, comportant un bilan thyroïdien qui a été positif 10 des 55 avec vitiligo non segmentaire par rapport à aucun des 9 avec vitiligo segmentaire. Sur les 10 patients présentant un bilan perturbé, 6 cas avaient une hypothyroïdie avec des anticorps anti-thyroglobulines positifs. Aucun enfant n'avait cliniquement des signes ou symptômes de la maladie thyroïdienne. Les anticorps antinucléaires ont été détectés dans 2 des 55 patients avec vitiligo non segmentaire, comparativement à 0 des 9 patients avec vitiligo segmentaire. [60]

Il est maintenant bien établi que les anomalies thyroïdiennes sont observées uniquement dans les VNS [47 ; 137].

Les anomalies biologiques à type de positivité des anticorps anti-nucléaires peuvent être présentées chez l'enfant atteint de vitiligo et représenteraient un marqueur du terrain d'auto-immunité. Halder et al. ont observé des anticorps antinucléaires chez 4,8 % des enfants atteints de vitiligo non segmentaire, alors que Cho et Prcic n'en ont trouvé aucun [53 ; 127].

Le vitiligo est aussi associé de façon significative à l'anémie de Biermer. Il est donc conseillé de faire un dosage de l'acide folique.

Il est donc recommandé de réaliser un dosage de la TSH, voire des anticorps antithyroïdiens en cas de VNS. Kurtev et Dourmishev recommandent de contrôler ces paramètres de manière annuelle [135]. Le bilan biologique d'un VNS pourrait comprendre également une NFS, une glycémie à jeun et des anticorps antinucléaires, mais il n'y a pas de consensus à ce sujet. À l'inverse, aucun bilan biologique n'est nécessaire en cas de VS.

Dans notre étude, aucun de nos malades n'a bénéficié d'un bilan biologique.

D. Données histopathologiques :

Aucun recours à la biopsie n'a été enregistré, chez l'ensemble des cas de notre série, pour poser le diagnostic de 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 [38]. Du point de vue pratique, le diagnostic de vitiligo peut être réalisé facilement sur des critères cliniques et la lumière de Wood (dans les formes débutantes ne comportant que très peu de lésions visibles).

Exceptionnellement, dans certains cas difficiles, une biopsie cutanée peut être nécessaire afin d'écartier les diagnostics différentiels [120]. En outre, la biopsie

pourrait également être réalisée dans le cadre d'une recherche scientifique et en cas d'associations pathologiques [136].

E. Données thérapeutiques :

Depuis 1970, des essais cliniques ont évalué l'efficacité des corticostéroïdes topiques dans le traitement du vitiligo chez les enfants. Dans ce contexte, une récente étude menée par WS Douglas and ME Whitton en 2008 a démontré que les meilleurs résultats en termes d'efficacité sont obtenus sur les lésions récentes et les zones limitées et à quel que soit l'âge du patient. [138]

A ce titre, Kandil [139] et Clayton [140] ont conclu que le traitement avec des dermocorticoïdes puissants ou très puissants, durant une période de plus de 2 mois, donne des résultats satisfaisants. En effet, Clayton a remarqué après 2 mois du traitement:

- Ø Repigmentation de 15-25% dans 10 des 23 patients ;
- Ø Repigmentation de 75% dans 2 des 23 patients ;
- Ø Les autres patients ne présentaient aucune repigmentation.

De Son côté, Kandi a remarqué après 3 mois du traitement:

- Ø Repigmentation de 100% dans 6 des 23 sujets ;
- Ø Repigmentation de 25-90% dans 3 des 23 sujets.

S'agissant des lésions les plus étendues, un corticostéroïde de puissance moyenne non fluoré est souvent utilisé.

Jennifer Kwinter et al (2007) a conclu que les dermocorticoïdes sont efficaces sur les lésions du visage, les extrémités proximales et les OGE, tandis que les extrémités distales répondent moins bien. [75]

Dans une étude de soixante-quinze patients atteints de vitiligo acrofacial traités par propionate de clobétasol dans un délai de trois mois, les meilleurs résultats ont

eu lieu dans les lésions faciales des patients asiatiques ou noirs. Une repigmentation de 90 % à 100 % a été atteinte dans plus de 80% des patients atteints de vitiligo du visage et plus de 40 % des patients atteints de vitiligo sur d'autres parties du corps.[146]

Par ailleurs, les théories proposées pour expliquer une meilleure repigmentation sur le visage impliquent un grand nombre de mélanocytes résiduels et une grande perméabilité de la peau du visage aux corticoïdes ainsi que la présence d'un réservoir folliculaire, et en plus de l'héliothérapie.

D'autres études ont suggéré que le vitiligo unilatéral segmentaire ne répondrait pas à la corticothérapie locale. Des résultats plus récents remettent en question cette conclusion [78]. Chez 38 patients atteints de vitiligo segmentaire qui ont appliqué du propionate de clobétasol à 0,05% dans une durée non précisée, le pourcentage de patients présentant une repigmentation supérieure à 50 % des zones traitées était supérieur à 34 %. Au cours de cette étude, un nombre important de patients a présenté des effets secondaires locaux liés à la corticothérapie (atrophie, télangiectasies, acné).

L'efficacité de l'antioxydant VITIX a été montrée dans une série de 27 enfants chez lesquels une repigmentation était obtenue chez 56% d'entre eux. [126]

Dans notre étude, 13 cas (52%), sont traités par antioxydants (Vitix crème : 1app/j) et corticothérapie topique (classe I-II : 1 app/j), une repigmentation partielle a été présentée après 1 mois de traitement chez :

- Ø 4 patients avaient un vitiligo segmentaire,
- Ø 8 patients avaient un vitiligo focal, dans lesquels 5 cas avec une localisation faciale et 3 cas ayant un seul membre touché ;

Ø Aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez un seul cas de vitiligo généralisé, un autre protocole a été envisagé à base de photothérapie UVB et dermocorticoïdes topiques.

Après 3 mois de traitement, une repigmentation complète était observée chez 12 patients avec vitiligo segmentaire et focal. Tandis que le dernier cas ayant reçu photothérapie+ dermocorticoïdes, une repigmentation partielle a été notée.

Des effets secondaires, type télangiectasies et atrophie cutanée, ont été enregistrés chez un seul cas avec vitiligo généralisé traité par dermocorticoïdes classe II sur une période de 6 mois, avec une mauvaise observance thérapeutique.

Considérant que le vitiligo est une affection auto-immune, l'utilisation de la corticothérapie systémique a été préconisée par plusieurs auteurs. Une rémission complète de vitiligo ancien et extensif a été rapportée après une corticothérapie orale prolongée. Toutefois, cette approche thérapeutique est difficilement envisageable au cours du vitiligo, du fait des effets secondaires fréquents et sévères de la corticothérapie générale prolongée.

Dans l'étude menée par Kim [76], l'administration de prednisolone à faible dose (0,3 mg/kg) a été utilisée avec succès dans le traitement du vitiligo, avec une repigmentation de 70% des patients à quatre mois. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez l'enfant.

Dans notre étude, un seul malade avec vitiligo acrofacial a été traité par corticothérapie orale seule, une repigmentation partielle des lésions du visage après 4 mois de traitement a été observée.

L'utilisation combinée, des rayons UVA avec les stéroïdes topiques, a été étudiée par le groupe Westerhof [141]. Une étude récente montre que la corticothérapie locale potentialise l'effet repigmentant d'irradiations par les UVA (deux fois par semaine). Le dermocorticoïde utilisé était le propionate de fluticasone, administré à

raison d'une application par jour, le soir. Après 9 mois de traitement, l'association UVA-propionate de fluticasone s'est avérée trois fois plus efficace que les UVA ou le propionate de fluticasone isolé. Aucun effet secondaire local n'a été observé.

Trois études portant sur 10 à 51 enfants avec vitiligo non segmentaire ont été réalisées et ont montré que l'exposition aux UVB-NB à fréquence de 2-3 fois par semaine, pour une durée de 6-12 mois a entraîné des repigmentations sur plus de 75% de la surface corporelle et ce, chez plus de 50% des enfants. Les meilleurs résultats étaient observés au niveau du visage et le cou. [92 ; 129 ; 155]

Dans notre étude, 2 cas avec vitiligo généralisé traité par antioxydants (Vitix crème), corticothérapie topique (classe I-II) et photothérapie UVB (36 séances), une repigmentation complète des lésions a été observée après 6 mois de traitement.

Les nouveaux immunomodulateurs topiques inhibiteurs de la calcineurine, l'onguent [tacrolimus (Protopic 0.03) et primécrolimus 1% (Elidel®)]: non commercialisés au Maroc, ont été utilisés avec succès pour le traitement du vitiligo ; ces produits permettent d'éviter les effets atrophiques des corticostéroïdes.

Lors d'une étude rétrospective de 57 enfants atteints de vitiligo, une réponse au moins partielle a été observée chez 89% des patients utilisant l'onguent tacrolimus sur la tête et le cou et chez 63% lorsqu'il a été utilisé pour le tronc et les extrémités. Le vitiligo facial a eu le meilleur taux de réponse. [82]

Le pimecrolimus a fait objet chez l'enfant d'une étude randomisée portant sur 65 enfants sur une période non précisée. Ce traitement a permis d'obtenir une repigmentation supérieure à 50% de la surface atteinte dans plus de 30% des cas en monothérapie. [83]

Les effets secondaires sont rares à type de prurit et de brûlure.

une étude rétrospective sur 27 enfants atteints de vitiligo, qui ont été traités par tacrolimus pommade 0,03% à raison de 2 applications/jour associée à une photo-exposition (20 min 3 fois/semaine), La repigmentation a été jugée au 3^{eme}, 6^{eme} et 9^{eme} mois comme suit : absente, minime (1-25%), légère (26-50%), modérée (51-75%), excellente (76-100%).[147]

Dans notre étude, 2 cas de vitiligo acrofacial (8%), traités par antioxydants (Vitix crème) + inhibiteur de la calcineurine (Protopic 0.03 : 2app/j), une rémission complète a été notée après 6 mois de traitement. Par contre un malade avec vitiligo généralisé, traité par antioxydants (Vitix crème) + inhibiteurs de la calcineurine topique (Protopic 0.03 : 2app/j) + photothérapie UVB (32 séances). Une rémission complète a été notée après 9 mois de traitement.

Les analogues de la vitamine D3 ont été également utilisés efficacement dans le traitement du vitiligo en monothérapie ou en combinaison avec la photothérapie UVB-NB, l'exposition à la lumière du soleil ou des corticostéroïdes topiques.

Une étude a intéressé 18 patients avec vitiligo non segmentaire en 2004, évaluant l'efficacité du calcipotriol topique dans le traitement du vitiligo de l'enfant. Le traitement a été appliqué deux fois par jour chez neuf patients.

L'évaluation du traitement a été effectuée à 2 semaines, puis de façon mensuelle pendant 4-6 mois. Quatre patients (28,6%) ont été exclus de l'étude (un cas suite à l'irritation et trois ont été perdu de vue). Quatorze patients (71,4%) ont terminé leur traitement (> 3 mois). Parmi les patients traités, dix (77,8%) ont montré une amélioration et quatre patients (22,2%) n'ont eu aucune réponse. [142]

Une autre étude menée par Parsad et al [143], concernant 21 enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de vitiligo généralisé, qui ont appliqué 2 fois par jour le calcipotriol 50 microg / g dans la soirée, exposés eux-mêmes au soleil le lendemain

pour 10 à 15 minutes. Une repigmentation totale a été observée dans 55,55% des cas, et modérée dans 28,22% des cas après 9 mois du traitement.

Lors d'une étude à étiquetage en clair de 12 enfants atteints de vitiligo non segmentaire, faisant appel à des corticostéroïdes le matin et au calcipotriène topique le soir sur une période non précisée, 80% des participants ont répondu, présentant une moyenne de repigmentation de 95 % par surface du corps.

Quatre des patients ont répondu mais qui avaient échoué lors d'essais antérieurs alors que les corticostéroïdes seuls avaient été utilisés. Les paupières et la face sont les mieux répondus à cette thérapie et aucun des patients n'a eu des réactions adverses au traitement. [86]

Dans notre étude, un seul cas de vitiligo généralisé été traité par antioxydants (Vitix crème) + inhibiteurs de la calcineurine topique (Protopic 0.03 : 2app/j) + photothérapie UVB (32 séances). Une rémission complète a été notée après 9 mois de traitement.

En conclusion :

Les dermocorticoïdes sont le traitement de première intention pour le Vitiligo focal et segmentaire.

Le choix du dermocorticoïde dépend du siège des lésions et de l'âge du malade. Les lésions du visage, du coude, du genou, du tronc et des extrémités proximales sont celles qui répondent le mieux à l'utilisation des dermocorticoïdes. Par contre, les lésions des extrémités distales montrent des résultats non satisfaisants.

Une repigmentation des lésions est observée après 3 à 4 mois de traitement.

Lorsque les dermocorticoïdes sont associés aux analogues de la Vitamine D3, le taux de repigmentation augmente et le délai de repigmentation diminue ; par ailleurs, les lésions repigmentées le sont de manière moins transitoire que lors d'une

application de dermocorticoïdes en monothérapie. Cette association permettrait par ailleurs une réponse positive au traitement chez des patients réfractaires aux dermocorticoïdes en monothérapie.

L'efficacité des inhibiteurs de la calcineurine en monothérapie est proche de celle des dermocorticoïdes et par ailleurs, leur profil d'effets indésirables est moindre que celui des dermocorticoïdes. Ils sont donc utilisés pour Vitiligo focal, acrofacial et segmentaire.

En effet, les premiers résultats d'efficacité avec une possible repigmentation débutent un peu plus précocement qu'avec les dermocorticoïdes mais cette repigmentation est lente et nécessite un traitement plus long qu'avec les dermocorticoïdes pour certifier de son efficacité.

La photothérapie UVB à spectre étroit est un traitement de choix pour le Vitiligo non segmentaire et aussi tout Vitiligo segmentaire, elle est réalisable à partir de l'âge de sept ans.

En pratique, le clinicien se heurte à deux problèmes : la difficulté à trouver des cabines UVB à proximité du domicile de la famille et le refus de nombreux praticiens à mettre en place une photothérapie chez l'enfant.

LIMITES

ET PERSPECTIVES

Au cours de notre étude rétrospective, plusieurs difficultés ont entravé ce travail comme pour les études rétrospectives :

- Ø Le recueil insuffisant des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets, et les informations manquaient parfois de précision.
- Ø Etude monocentrique.
- Ø Faible échantillonnage.
- Ø Les bilans biologiques ne sont pas demandés systématiquement (notamment les examens thyroïdiens).
- Ø 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 malades n'arrive pas à une structure spécialisée de dermatologie, d'où la nécessité d'une sensibilisation du malade et de son entourage.
- Ø La non-disponibilité de certains moyens de diagnostic, y compris les techniques génétiques, pour établir le profil génétique du vitiligo au Maroc.
- Ø Très peu de publications nationales ont concerné la pathologie vitiligineuse. En effet, la situation épidémiologique marocaine du vitiligo reste mal déterminée.

Dans notre contexte, d'autres études épidémiologiques restent nécessaires pour cerner aussi bien l'incidence réelle de cette affection que son impact économique, psycho-social et sur la qualité de vie.

CONCLUSION

Le vitiligo est une maladie commune de la peau caractérisée par une dépigmentation acquise, idiopathique, progressive des zones de l'épiderme et des poils, causée par la perte de mélanocytes.

La prévalence mondiale de cette maladie est approximativement de 0.1 à 2%.

Le vitiligo se déclare dans plus de 50% des cas avant l'âge de 20 ans, il est rare chez l'enfant et exceptionnel avant l'âge de 5 ans.

Malgré les nombreuses années de recherche et les différentes hypothèses élaborées, la cause du vitiligo semble encore mystérieuse.

Le diagnostic du vitiligo est surtout clinique, mais sans consensus réel sur la classification des formes cliniques.

Peu d'essais thérapeutiques ont été réalisés chez l'enfant, puisque que la plupart des molécules ne sont pas dénuées d'effets secondaires. En pratique, il existe peu de différences de prise en charge entre l'enfant et l'adulte.

Plusieurs traitements topiques ou systémiques sont disponibles chez l'enfant.

Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres incluant l'étendu du vitiligo, sa localisation, son retentissement sur la qualité de vie, son évolutivité et la faisabilité du traitement. Cependant, les traitements locaux seront privilégiés dans les formes localisées, en préférant le tacrolimus sur le visage. Les UVB seront privilégiés dans les formes étendues et évolutives.

L'intérêt d'introduire précocement un traitement est justifié par la diminution du réservoir pigmentaire avec le temps.

RESUME

Vitiligo chez l'enfant

Le vitiligo est une hypomélanose acquise, survenant suite à la disparition progressive des mélanocytes de l'épiderme, des follicules pileux et des muqueuses.

Il touche 0,5 à 2 % de la population générale et représente une partie importante des consultations en dermatologie. Sa prévalence exacte dans la population pédiatrique est inconnue, mais 23 à 26 % des cas sont des enfants de moins de douze ans.

Le vitiligo chez l'enfant, contrairement à celui de l'adulte, se caractérise par une prédominance féminine (51 à 69 % des cas).

Bien que son étiologie précise soit encore inconnue, de nombreuses théories ont été proposées (génétique, auto-immune, neurale...). La théorie auto-immune semble la plus probable du fait de l'association de vitiligo avec de nombreuses maladies auto-immunes (thyroïdite, pelade, maladie d'Addison, diabète...).

Dans la majorité des cas, le diagnostic est aisé grâce à des critères cliniques, il se présente le plus souvent comme des macules blanches localisées, souvent périforificielles.

Différentes méthodes de traitement existent, le but est la recoloration des plaques dépigmentantes soit en stimulant la prolifération des mélanocytes encore en place (photothérapie, traitement locaux), soit en apportant des mélanocytes prélevés sur une zone saine (greffe mélanocytaire).

Les thérapies pédiatriques incluent les stéroïdes topiques, les immunomodulateurs, la photothérapie (rayonnement ultraviolet B de bande étroite) et le calcipotriol.

Une correction esthétique par camouflage est également possible.

Dans notre pays, très peu d'études ont été menées sur le vitiligo de l'enfant.

Ainsi, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive qui a permis de recueillir 25 cas, intéressant les enfants et adolescents âgés de moins de 15 ans, suivis en consultation au service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI), sur une période de 7 ans (1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2014).

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de la maladie dans notre pays.

L'âge moyen de nos malades était de 11,92 ans avec la tranche d'âge la plus touchée était celle entre 12-15ans. Une nette prédominance féminine a été notée (60%).

Le caractère familiale était plus prononcée (20%), l'auto-immunité était plus au moins marquée (12%), le phénomène de koebner a été retrouvé dans 24% des cas, le phénomène de Sutton était modestement exprimé 2 cas (8%).

La localisation principale reste le visage avec un pourcentage de 28%, suivi par l'atteinte des membres inférieurs (24%), du tronc (20%), et les membres supérieurs (16%).

Le vitiligo généralisé représentait la forme la plus fréquente dans notre série, retrouvait chez 10 patients (36%), suivi du vitiligo focal chez 8 patients (32%), puis le vitiligo segmentaire chez 4 patients (20%). Enfin la forme acrofaciale présentait chez 3 patients (12%).

Sur le plan thérapeutique, Les dermocorticoïdes restent le traitement de première intention pour le Vitiligo focal et segmentaire et la photothérapie UVB à spectre étroit est un traitement de choix pour le Vitiligo non segmentaire et aussi tout Vitiligo segmentaire, elle est réalisable à partir de l'âge de sept ans.

Le soutien psycho-social est important quelque soit la forme clinique à partir du moment où le diagnostic est évoqué.

Child vitiligo

The vitiligo is the most frequent hypomelanoses, arising further to the progressive disappearance of the melanocyte of the epidermis, the pilous follicles and the mucous membranes.

It affects 0,5 - 2 % of the general population and represents an important part of the consultations in dermatology. The exact prevalence in the pediatric population is unknown, but 23 in 26 % of the cases are children of less than twelve years.

Vitiligo in the case of children, unlike that of adults, is characterized by female predominance (51 to 69% of cases).

Although its precise etiology is still unknown, numerous theories have been proposed (genetic, autoimmune, neural...), nevertheless the autoimmune theory seems the most likely because of the association of vitiligo with numerous autoimmune diseases (thyroidite, alopecia areata, Addison's disease).

In the majority of the cases, the diagnosis is easy, thanks to clinical criteria, it appears mostly as white maculas localized, rarely as generalized depigmentation.

Different treatment methods exist whose main outcome is the recoloring platesdepigmenting or by stimulating the proliferation of melanocytes in place yet (phototherapy, local treatment) or by providing melanocytes taken from a healthy area (melanocyte transplantation)

Pediatric therapies include topical steroids, topical immunomodulators, phototherapy (ultraviolet B narrow-band) and calcipotriol.

Correction aesthetic makeup spanning is also possible.

In our country, very few studies have been conducted on the child's vitiligo.

So, we conducted a retrospective descriptive study that has collected 25 cases affecting children and adolescents under 15 years, followed by consulting the

dermatology department of the Military Hospital Moulay Ismail in Meknes (HMMI), over a period of 7 years (1 January 2008 to 31 December 2014).

The aim of our study was to evaluate the epidemiological and clinical profile, therapeutic and progressive disease in our country.

The average age of our patients was 11.92 years with the age group the more Was Touched Between The 12-15ans. A female predominance was noted (60%).

The family character was more pronounced (20%), autoimmunity was more or less marked (12%), and the Koebner phenomenon was found in 24% of cases, the phenomenon of Sutton was modestly expressed 2 cases (8 %).

The main location is still the face with a percentage of 28 %, followed by the lower limb (24%), trunk (20%), and upper limbs (16%).

The vulgar vitiligo (multiple locations) represented the most Frequent form in our Serie, found in 10 patients (36%), followed by focal vitiligo in 8 patients (32%), then segmental vitiligo in 4 patients (20%). Finally Acrofacial the form presented in 3 patients (12%).

From the therapeutic point, the topical corticosteroids remain the first line treatment for focal and segmental vitiligo and narrow spectrum UVB phototherapy is a treatment of choice for Vitiligo non-segmental and also all Vitiligo Segmental, it is feasible from the age of seven.

The support psycho-social is important regardless of the clinical form as long as the diagnosis is suspected.

مرض البهاق عند الطفل

يعتبر البهاق أو الصبغ الفقدان لتصبغ الجلد، بسبب اختفاء ترويجي لخلايا الصبغية في بشرة، صبغات الشولأغ شديدة المخاطية.

يشكل الصبغ سببا متكرر للاستشارة الطبية، إذ يصيب 0.5 إلى 1% من عامة السكان. في حين تتراوح نسبة الأطفال الصباغين، التي تقل عن 12 سنة، ما بين 23 و 26%.

وعلى الرغم من أن السبب لإزاحة الصبغ، إلا أنه لم يتم قتراح علاج يدمن النظر اليك (الوراثة، المناهضة اتية والصبغية...)، لكن نظرية المناهضة اتية تبدوا الأرجح بسبب ارتباط الصبغ بالعدوى من أمراض مناطق اتية، كالتصلب المتعدد، داء الثعلبية، داء يسون... في معظم الحالات، من السهل تشخيص ذلك بفضل معايير ولسورية، إذ يبدو في معظم الأحيان على شكل بقع بظياء وناو امانجد صبغ ماما.

تتعدد طرق العلاج، بحيث تهدف إلى إعادة التوازن من خلال فيزانتة شول الخلايا الصبغية (العلاج بظوء) أو من خلال زرع خلايا الصبغية التي أخذت من منطقة صحية (زرع خلايا الصبغية). تشمل علاج الأطفال الستيرويدات وبيدات مضوية، العلاج بالأشعة فوق البنفسجية UVB ضد منطقة لنطاق، المسيدوتورول. يمكن الجوء أيضا إلى ماكينات حديد.

في لندن، أجريت دراسة جديدة على البهاق عند الأطفال، أجريتها استرجع يتصفية على 25 صبغ البهاق، هؤلاء الأطفال لم يزلوا أقل من 15 عاما ما عدا ولاستشارة طبية في وحدة طب الجلدية مستشفى العسكري مولاي سماعيل بمكناس، على مدى 7 سنوات (1 يناير و 2008 إلى 31 ديسمبر 2014).

وتهدف الدراسة إلى تقييم مختلف المظاهر الوبائية والسورية والعلاجية التقدمية لها في بلادنا. بلغ متوسط العمر الوسطي 11.92 سنة، وكان عدد الفئات العمرية لأكثر من 12 و 15 سنة. كما لوحظ وجود صبغية للأنثى.

من خلال نتائج لدراسة، كان الطابع الاسوي وطحا (20%) و أمراضا مناعية ذاتية حظرة (12%)، وكانت ظاهرة كوبرولزة في العينة (24%)، وكان ضرورا هو ستون متوسطا (8%).

يعتبر الوجود الموقع الرئيسي بنسبة 28% ثم الأطفال السفلي (24%)، الجذع (20%)، والأطراف لوية (16%). في حين يعتبر الصبغ البهاقي مبتدأ (مواقع متعددة) شكلا الأكثر شيوعا في الدراسة، إذ سجل عند 10 أطفال (36%)، يليه البهاق البؤري عند 8 (32%) والبهاق الجزئي عند 4 (20%).

على المستوى العلاجي، انبجورت كوستو وبيدات موضعية الخطأ أول في علاج البهاق البؤري والجزئي؛ فيما يبقى العلاج بالأشعة فوق البنفسجية UVB هو العلاج المثالي لبهاق غير الجزئي والبهاق الجزئي أيضا، إذ يمكن استعماله ابتداء من سن السابعة.

يعتبر الداء المناعي، مهم ما كالتشاكل السوي لبهاق، ويدل ذلك شتبه في التشخيص.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB L, et al.
Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:383-90.
- [2] Vitiligo. F.
Prigent, *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 219-220.
- [3] PROST-SQUARCIONI C ;
Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine et science N°2* , vol 22, fevrier 2006, p.131-137 .
- [4] Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK.
Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993;129:994-8.
- [5] Schwartz RA, Janniger CK
Vitiligo. *Cutis*. 1997; 60:239-44.
- [6] GAUTHIER Y ;
Historique. Le vitiligo à travers l'histoire <http://www.afvitiligo.com>.
- [7] Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J.
Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004; 84:1155-228.
- [8] 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
- [9] Ortonne JP, Prota G.
Hair melanins and hair color: ultrastructural and biochemical aspects. *J Invest Dermatol* 1993; 101 (suppl 1) : 82S-89S

[10] 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

[11] Gilchrest 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.

[12] BALLOTI, R.,

La pigmentation mélanique cutanée : régulation et signalisation. Vol. 7,6. 1998: Bdec.

[13] POTTERF S.B., HEARING V.J. (1998)

Tyrosine Transport into Melanosomes is Increased Following Stimulation of Melanocyte Differentiation. *Biochem. biophys. res. commun.* 248, 795-800.

[14]Xue-Jun Zhang ,Jian-Jun Chen , Jiang-Bo Liu

The genetic concept of vitiligo, *Journal of Dermatological Science* (2005) 39, 137—146.

[15]Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, Bennett DC, Spritz RA. A

genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2003 ; 72 : 1560-4.

[16] Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR.

Novel Vitiligo Susceptibility Loci on Chromosomes 7 (AIS2) and 8(AIS3), Confirmation of SLEV1 on Chromosome 17, and Their Roles in an Autoimmune Diathesis. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 :188-91

[17] Casp CB, She JX, McCormack WT.

Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. *Genes Immun* 2003 ; 7 : 492-9.

[18] Wang Y, Xiao Y, Zhao YM, Liu YX, Wang LM, Gao DK, et al.

Study on association between vitiligo and HLA class I antigens. *Chin J Dermatol* 2000;33:407—9

[19] 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.

[20] Alajlan A, Alfadley A, Pedersen KT.

Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46: 606-10.

[21] Kemp EH, Weetman AP, Gawkrödger D.

Humoral Immunity. *Vitiligo*, M. Picardo and A. Taieb, eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010, p. 248-255.

[22] Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP.

Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmunity Reviews* 2007, 6, p.138-142

[23] Gottumukkala RV, Waterman EA, Herd LM, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP, Kemp EH.

Autoantibodies in vitiligo patients recognize multiple domains of the melanin-concentrating hormone receptor. *J Invest Dermatol*. 2003 ;121: 765-70.

[24]Li YL, Yu CL, Yu HS.

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* 2000;115: 969-73.

[25]Van den Wijngaard R, Wankowicz Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P.

Local Immune response in skin of generalized vitiligo patients.

Destruction Of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T Cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000 ; 80 : 1299-309.

[26]Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S, Lantelme E, Brazzelli V et al .

Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/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* 2001 ; 117 : 326-32.

[27]Le Gal FA, Avril MF, Bosq J, Lefebvre P, Deschemin JC, Andrieu M, Dore MX, Guillet JG.

Direct evidence for the role for antigen-specific CD8 (+) T cells in melanoma-associated vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1464-70.

[28]Wankowicz Kalinska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof

W, Ogg GS, Cerundolo V, et al.

Immunopolarization of CD4⁺ and CD8⁺ T cells to Type-1 like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest* 2003;83:683e95.

[29]Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani L, Fabiani M, et al.

New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* 2002;15:87e92.

- [30]G. Neural pathogenesis. In: HannSk, Nordlund JJ.
Vitiligo. Oxford: Blackwell Science ; 2000 pp. 142-50.
- [31] Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J.
Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. Arch Physiol
Biochem2000 ; 108 : 262-7.
- [32]Cario-Andre M, Gauthier Y, Pain C, Taieb A.
SP-21 Ex vivo vitiligo control melanocyte susceptibility to catecholamines and
hydrogen peroxide. Pigment Cell Res 2003 ; 16 :587-8.
- [33]K, Chen H, Park JS, Thomas PD.
Increased sensitivity melanocytes of to oxidative stress and abnormal expression
of tyrosinase-related protein in vitiligo. Br J Dermatol 2001;144 ; 55-65.
- [34]Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Lejo Boisseau H, Robert M, Quist D, Arveiler B.
Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients
with active vitiligo. Int J Dermatol 2002 ; 41 : 640-2.
- [35]Gauthier Y and Benzekri L., M. Picardo and A. Taieb,
The Koebner's phenomenon. *Vitiligo* eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag,
2010, p. 167-173
- [36]Van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Bohm M, , , Ezzedine K, Gauthier Y, et
al
VETF members Koebner's phenomenon in vitiligo: European position
paper. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, 24, p. 564-573.
- [37] 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

[38] Koranne RV, Sachdeva KG (1988)

Vitiligo. *Int J Dermatol* 27:676–681

[39] 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

[40] BANQUES D'IMAGES:

Dermatology Image Atlas, <http://dermatlas.med.jhmi.edu>

Skin Disease Image ATLAS, <http://www.dermnet.com>

Dermatology Information System, <http://dermis.multimedica.de>.

[41] ANONYME

Le vitiligo, article pour tout public, Encyclopedie Orphanet, decembre 2006

<http://www.orpha.net>.

[42] Bahadoran P., Lipsker D.

Leucodermies .EMC(Elsevier SAS, paris), *Dermatologie*,98,585-A-10, 2005.

[43] Lee SJ, Cho SB, Hann SK

Classification of vitiligo. In: Gupta S, Olsson M, Kanwar AJ, OrdonneJP. *Surgical management of vitiligo*. Blackwell, Oxford,2007, p. 20-30

[44] Hann SK, Gauthier Y, Benzekri L.

Segmental vitiligo. *Vitiligo*, M. Picardo and A. Taieb,eds.BerlinHeidelberg:
Springer-Verlag, 2010, p. 41-50.

[45] Taieb A, Picardo M.

Epidemiology, Definitions and Classification. *Vitiligo*, M. Picardo and
A. Taieb, eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010, p. 13-24.

[46] Passeron T .

Troubles pigmentaire .EMC(Elsevier Masson SAS,Paris), traité deMédecine Akos
,2-0660,2011.

[47] A. Ammour, T. Jouary, A. Taieb, J. Mazereeuw-Hautier.

Le vitiligo de l'enfant, *Annales de dermatologie* (2010) 137, 654-658.

[48] Biswas G¹, Barbhuiya JN, Biswas MC, Islam MN, Dutta S.

Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *J Indian Med Assoc.* 2003 Aug;101(8):478-80.

[49] Gupta V¹, Gupta A, Bamberg P, Radotra BD, Pandav SS.

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome following injury-induced progressive vitiligo. *Indian J Ophthalmol.* 2001 Mar;49(1):53-5.

[50] Bolognia JL, Pawelek JM.

Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:217-55.

[51] KOVACS S.O, MISSOURI ST L.

Vitiligo

J Am Acad Dermatol 1998 ; 38,5 : 647-66

[52] Julie V Schaffer, MD, Jean L Bolognia, MD

The treatment of hypopigmentation in children. *Clinics in Dermatology*, Volume 21, Issue 4, July-August 2003, Pages 296-310

[53] Prcic S, Djuran V, Mikov A, Mikov I.

Vitiligo in children. *Pediatr Dermatol* 2007;24:666.

[54] BIBI K

Le vitiligo, physiopathologie, maladies associées et traitement. Thèse de pharmacie, mars 2008. Grenoble.

[55] Lacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP, Marena S, Capitanio B, Leone G, *et al.*

Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology* 2005;210:26-30.

- [56] Pagovich OE, Silverberg JL, Freilich E, Silverberg NB.
Thyroid anomalies in pediatric patients with vitiligo in New York City. *Cutis* 2008;
81:463-6.
- [57] Palit A, Inamadar AC. Childhood vitiligo.
Indian J Dermatol Venereol Leprol 2012;78:30-4.
- [58] Bologna JL.
A clinical approach to leukoderma. *Int J Dermatol* 1999;38:568-72.
- [59] Narayanan V.
Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis.
Pediatr Neurol 2003;29:404-9.
- [60] Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J.
Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural
course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;37:911-7.
- [61] Bahadoran P, Ortonne JP, King RA, Oetting WS.
Albinism. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI,
editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill;
2002. p. 826-36.
- [62] Sanchez-Martin M, Perez-Losada J, Rodriguez-Garcia A, Gonzalez-Sanchez B,
Korf BR, Kuster W, et al.
Deletion of the SLUG (SNAI2) gene results in human piebaldism. *Am J Med Genet*
2003;122A:125-32.
- [63] Pardono E, Van Bever Y, Van den Ende J, Havrenne PC, Iughetti P, Maestrelli SR,
et al.
Waardenburg syndrome: clinical differentiation between types I and II. *Am J Med
Genet* 2003;117A:223-35.

[64] Lee HS, Chun YS, Hann SK.

Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:21–6.

[65] Di Lernia V.

Segmental nevus depigmentosus: analysis of 20 patients. *Pediatr Dermatol* 1999;16:349–53.

[66] Musette P, Bachelez H, Flageul B, Delarbre C, Kourilsky P, Dubertret L, et al.

Immune-mediated destruction of melanocytes in halo nevi is associated with the local expansion of a limited number of T cell clones. *J Immunol* 1999;162:1789–94.

[67] Varma S, Finlay AY.

The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148:170.

[68] Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, et al.

Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of Turner's syndrome: clinical genetic, and immunogenetic study in 72 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:354–8.

[69] Hann SK, Lee HJ.

Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:671–4.

[70] Parsad D.

Natural history and prognosis. *Vitiligo*, M. Picardo and A. Taieb, eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010, p. 139–142.

[71] Lerner, A.B. & Nordlund, J.J. (1978)

Vitiligo: What is it? Is it important? *Journal of the American Medical Association* 239,1183–1187.

[72]. Koga M.

Vitiligo: a new classification and therapy. Br J Dermatol 1977;97:255-61.

[73]Taieb and Picardo 2010

vitiligo chap. 1.2.1.8 Classification Issues

[74]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

[75] Kwinter J , Pelletier j, Khambalia A ,pope E.

high-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study.J Am

AcadDermatol 2008;56:236-41

[76] Felsten,Alikhan,andPetronic-Rosic

Vitiligo: Treatment options and approach to treatment

.JAmAcadDermatol2011;65:493-514.

[77] BARJJI Imad

Thèse N°158/15: vitiligo a propos de 100 cas, suivis en consultation au service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI).

[78] Khalid M, Mujtaba G.

Response of segmental vitiligo to 0.05 p. 100 clobetasol propionate cream. Int J Dermatol, 1998, 37 : 701-708.

[79]MAHMOUD BH , HEXSEL C L, HAMZAVI I H .

An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. Skin therapy letter , n°2, vol13, mars 2008 p1-6.

[80] TSISKARISHVILI N. CUPRUM SULFAT AND VITIX IN THE TREATMENT OF VITILIGO IN CHILDREN.

Georgian Med News 2005; 121 : 48-51

[81] Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT.

Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol 2002;47:789-91.

[82] Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D.

Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. Clin Exp Dermatol 2004;29:589-92.

[83] Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini SA .

The efficacy of pimecrolimus 1% CREAM with microdermabrasion in the treatment of non segmental childhood vitiligo. Pediatr Dermatol 2009;26:268-91

[84] LEONE J S, PACIFICO A.

Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. Acta Bio Medica, vol 76, 2005, P 13-19

[85] FENTON JS. BERGSTROM K M.

Vitiligo: nonsurgical treatment options and the evidence behind their use. Journal of drugs in Dermatology, juillet 2008

[86] Travis LB, Silverberg NB.

Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. Pediatr Dermatol 2004;21:4958.

[87] Kullavanijaya P, Lim HW. Topical calcipotriene and narrowband

ultraviolet B in the treatment of vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004;20:24851

[88] Cherif F, Azaiz MI, Ben Hamida A, Ben O, Dhari A.

Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. Dermatol Online J 2003;9:4.

- [89] Picardi A, Abeni D (2001) Can Cognitive-Behavioural Therapy help patients with vitiligo? *Arch Dermatol* 137:786-788
- [90] Tamesis ME, Morelli JG. Vitiligo treatment in childhood: A state of the art review. *Pediatr Dermatol* 2010;27:437-45.
- [91] Ortel B, Petronic-Rosic V, Calzavara-Pinton P. Phototherapeutic options for vitiligo. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR, editors. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Heidelberg: Springer; 2009. pp. 151-83.
- [92] Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:245-53.
- [93] JEANMOUGIN M. Photothérapie du vitiligo : préférer les UVB-TL01 à la PUVA. *J Dermatol*, 2000
- [94] Lotti Tm, Menchini G, Andreassi L. UVB radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. *J Eur Acad Derm Venereol*, 1999, 13 : 102-108.
- [95] M. D. NJOO, MD; W. WESTERHOF, MD, PHD; J. D. BOS, MD, PHD; P. M. M. BOSSUYT, MD, PHD
The Development of Guidelines for the Treatment of Vitiligo. *ARCH DERMATOL/VOL 135, DEC 1999*
- [96] Thierry Passeron, MD, Jean-Paul Ortonne, MD
Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clinics in Dermatology*, Volume 24, Issue 1, January-February 2006, Pages 33-42

[97] PARSAD D, GUPTA S.

Standard guidelines of care for vitiligo surgery. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, vol 74, supplement 2008, P 837-845.

[98] Gupta S., Ajith C., Kanwar A.J., Kumar B.

Surgical pearl: standardized suction syringe for epidermal grafting *J.Am. Acad. Dermatol.* 2005 ; 52 : 348-350

[99] Olsson M.J., Juhlin L.

Long-term follow-up of leukoderma patients treated with transplants of autologous cultured melanocytes, ultra-thin epidermal sheets and basal cell layer suspension *Br. J. Dermatol.* 2002 ; 147 : 893-904

[100] Olsson M.J.

Treatment of leukoderma by transplantation of ultra-thin epidermal sheets
Surgical management of vitiligo London: Blackwell Publishing (2007). 114-122

[101] Lahiri K., Malakar S., Sarma N., Banerjee U.

Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UVB(311 nm): a prospective study *Int. J. Dermatol.* 2006 ; 45 : 649-655

[102] Van Geel N., Ongenaes K., De Mil M., Naeyaert J.M.

Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study *Dermatol.Surg.* 2001 ; 27 : 873-876

[103] 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.

[104] Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S (2008)

Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol* 47:402-406

- [105] Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, González U (2006) Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev (1):CD003263
- [106] Alessia Pacifico, Giovanni Leone, and Mauro Picardo
Vitiligo. Photoprotection Issues.
- [107] GAUTHIER, JOUARY, BOUTCHENEI, MARQUES, TAIEB, EZZEDINE.
Conseils pratiques pour le vitiligo. <http://www.dermatobordeaux.fr>. Consulté le 28/10/2009.
- [108] Firooz A, Bouzari N, Fallah N et al (2004)
What patients with vitiligo believed about their condition. Int J Dermatol 43:811-814
- [109] 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
- [110] 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
- [111] 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.
- [112] GAWKRODGER DJ, ORMEROD A D, SHAW L, MAURI-SOLE I, WHITTON M E, WATTS MJ, ANSTEY A V, INGHAM J, YOUNG K
Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. British journal of dermatology, vol 159, 2008, p1051-1076.
- [113] Dogra S, Kumar B. Epidemiology of skin diseases in schoolchildren: a study from northern India. Pediatr Dermatol 2003; 20: 470-473

- [114] 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.
- [115] 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
- [116] Vikas B. Extent and pattern of paediatric dermatoses in rural areas of central India. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1997; 63: 22–25.
- [117] 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])
- [118] 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.
- [119] Sharma NK, Garg BK, Goel M. Pattern of skin diseases in urban schoolchildren. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1986; 52: 330–331.
- [120] 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.
- [121] Ortonne JP (2007). Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) *Dermatology*. Mosby, New York, pp 913–938.

[122] Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A et al.

Childhood and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:954–958.

[123] Euphemia W.Mu,MD,Brandon E.Cphen,BS, and Seth J.Orlow, MD, PHD. Early-onset childhood vitiligo is associated with more extensive and prodressive course.*J Am Acad Dermatol*. 2015;468-470.

[124] K. Ezzedine et al. Analysis of factors associated with early-onset vitiligo. *British Association of Dermatologists* 2011 165, pp44–49

[125] Agarwal et al. Childhood Vitiligo: Clinicoepidemiologic Profile Uttarakhand, India. *Pediatric Dermatology* 1–6, 2012

[126] Tsiskarishvili N¹.

Cuprum sulfate and vitix in the treatment of vitiligo in children]. *Georgian Med News*. 2005 Apr;(121):48-51.

[127] Cho, S., Kang, H.C., Hahm, J.-H., 2000. Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr. Dermatol.* 17, 189–193.

[128] XU AE, WEI XD.

Topical melagenine for repigmentation in twenty-two child patients with vitiligo on the scalp. *Chin med j* 2004; 117: 199-201

[129] Brazzelli et al .

Useful Treatment of Vitiligo in 10 Children with UV-B Narrowband (311 nm) *Pediatric Dermatology* Vol. 22 No. 3 257–261, 2005

[130]Hu, Z., Liu, J.B., Ma, S.S., Yang, S., Zhang, X.J., 2006. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr. Dermatol.* 23 (2), 114–116.

[131]HOUDA MELHAOUI

La place des dermocorticoïdes dans le traitement du vitiligo chez l'enfant (a propos de 8 cas), *FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-2010*.

- [132] M.M. Al-Jabri, A. Al-Raddadi
Childhood vitiligo: A retrospective hospital based study. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery* (2011) 15, 15–17
- [133] Al-Mutairi, N., Sharma, A.K., Al-Sheltawy, M., Nour-Eldin, O., 2005.
Childhood vitiligo: a prospective hospital-based study. *Australas. J. Dermatol.* 46 (3), 150–153.
- [134] Halder et al Halder, R.M., Grimes, P.E., Cowan, C.A., Enterline, J.A., Chakrabarti, S.G., Kenney Jr., J.A.
Childhood vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987 ; 16, 948–954.
- [135] S.Ousmane, O.Hocar, N.Akhdari, S.Amal. Service de Dermatologie. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad. CHU Mohammed VI.
- [136] Picardo et Taieb. Vitiligo 2010
- [137] L. Benzekri *, S. Hamada, B. Hassam Le vitiligo de l'enfant au Maroc. Service de dermatologie et vénéréologie, université Mohammed V Souissi, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc
- [138] Douglas WS, Whitton ME. What's new in vitiligo? *Dermatology in Practice* (April 2008); 16(1):19-22.
- [139] KANDIL E Treatment of vitiligo with 0.1 percent betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol-a double-blind trial. *Br J Dermatol* 91:457-460, 1974
- [140] CLAYTON R: A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 96:71-73, 1977.
- [141] HALDER R,M,BROOKS H.L
Medical therapies for vitiligo. *Dermatologic therapy* 2001;14,1:1-6
- [142] Gargoom AM1, Duweb GA, Elzorhany AH, Benghazil M, Bugrein OO.
Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2004;24(1):11-4.

[143] Parsad D1, Saini R, Nagpal R.

Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol.* 1999 Jul-Aug;16(4):317-20.

[144] Spencer JM1, Nossa R, Ajmeri J.

Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002 May;46(5):727-31.

[145] T. PASSERON, N. OSTOVARI, W. ZACHARIA,

traitement du vitiligo de l'enfant par le laser excimer a 308NM. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:616-46

[146] Janak Kumari, MD, MRCP

Vitiligo Treated With Topical Clobetasol Propionate *Arch Dermatol.* 1984;120(5):631-635. doi:10.1001/archderm.1984.01650410073019.

[147] H. Atarguine, O. Hocar, N. Akhdari, S. Amal

Tacrolimus topique dans le traitement du vitiligo de l'enfant

[148] GAUTHIER Y.

Les techniques de greffe mélanocytaires . *Annales de dermatologie et de néérologie*, n°9 , vol 122, 1995, p.627-631.

[149] GAUTHIER Y.

Traitement des achromies par transplantation de mélanocytes. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Editions scientifiques et médicales . Elsevier , cosmétologie et dermatologie esthétique*, 50-390-A-10,2000, P1-6

[150] Handa S, Dogra S.

Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India.

Pediatr Dermatol. 2003 May-Jun;20(3):207-10.

[151] Lu T, Gao T, Wang A, et al.

Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int J Dermatol* 2007; 46: 47-51.

[152] 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.

[153] Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, Levy RM, Kundu R, Mancini AJ, et al.

The relationship between family medical history and childhood vitiligo.

J Am Acad Dermatol 2006;55:238-44.

[154] Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR.

Vitiligo in children. *Int J Dermatol*. 1992;31(9):621-3.

[155] Kanwar AJ¹, Dogra S.

Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Jul;30(4):332-6.