



ABREVIATIONS

ACTH :	Hormone Adréno Corticotrophine
AHA :	Alphahydro xyacide
ASIP :	Agouti signaling protein
EDTA :	Acide éthylène diamine tétracétique
Hyperpigmentation (ou hypermélanose) :	Correspond à une augmentation du dépôt de mélanine dans le revêtement cutané
IPL :	Lumière pulsée intense
Kératinocyte:	Cellule constitutive de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères
MA :	Syndrome de McCune-Albright
MCR-1 :	Récepteur à la mélanocortine type 1
MCS :	Cellule souche de mélanocyte
Mélanine :	Pigment de couleur brun foncé contenu dans le corps
Mélanocytes :	Cellules de la peau qui synthétisent la mélanine
Mélanogénèse:	Correspond à la synthèse et à la répartition de la mélanine dans l'épiderme
Mélanosomes :	Petits granules intracellulaires (dans les mélanocytes) qui produisent la mélanine
MMEH :	Monométhyléther d'hydroquinone
NF :	Neurofibromatose
Rayons UVA :	Rayons Ultra Violet de type A (400-315 nm). Les UV-A, dont la longueur d'onde est relativement longue, représentent près de 95 % du rayonnement UV qui atteint la surface de la Terre. Ils peuvent pénétrer dans les couches profondes de la peau
TYR :	Tyrosinase
XP :	Xeroderma pigmentosum



- Figure 1 : Structure chimique de l'eumélanine.
- Figure 2 : Schéma de l'aspect ultrastructural d'un mélanocyte cutané
- Figure 3 : Maturation des mélanosomes
- Figure 4 : Schéma simplifié de la mélanogénèse
- Figure 5 : Unité épidermique de mélanisation (UEM)
- Figure 6 : Structure de MCR1 et variantes associées à la couleur de la peau et au risque de mélanome
- Figure 7 : Relation entre le degré d'éphélides et le nombre de variantes de gène MC1R.
- Figure 8 : Gènes intervenant dans la coloration des robes de base
- Figure 9 : Représentation schématique des éphélides, comparée à la peau saine
- Figure 10 : Les taches de rousseur au niveau du visage
- Figure 11 : Les éphélides au niveau du bras et du dos
- Figure 12 : Les éphélides au niveau des épaules
- Figure 13 : Pigment de mélanine abondant dans la couche basale de l'épiderme
- Figure 14 : Lentigo actinique chez un sujet âgé
- Figure 15 : Syndrome de Peutz-Jeghers.
- Figure 16 : Tache café au lait au niveau du bras
- Figure 17 : Taches café au lait dans la région axillaire, caractéristique de la neurofibromatose
- Figure 18 : Taches café au lait au cours d'un syndrome de McCune-Albright, de grande taille, aux bords déchiquetés.
- Figure 19 : Malade du service P4 de l'hôpital des enfants Ibn Sina de Rabat
- Figure 20 : Structure de l'hydroquinone
- Figure 21 : Structure du monométhyléther d'hydroquinone
- Figure 22 : Structure des corticoïdes

Figure 23 : Site actif de la tyrosinase

Figure 24 : Structure de la trétinoïne

Figure 25 : Structure de l'acide azélaïque

Figure 26 : Structure de la vitamine C

Figure 27 : Structure de l'acide glycolique

Figure 28 : Structure du 4-n-butylresorcinol

Figure 29 : Structure de la niacinamide

Figure 30 : Structure du N-undecylenoylphénylalanine

Figure 31 : Structure de l'arbutine

Figure 33 : Arbousier

Figure 34 : Airelle rouge

Figure 35 : Structure de l'acide kojique

Figure 38 : la réglisse

Figure 39 : Murier blanc

Figure 40 : L'achillée millefeuille.

Figure 41 : Mandarinier

Figure 42 : Taches de rousseur d'un patient à différentes phases du traitement

Figure 43 : Dermoscopie des lésions d'un sujet avant et 30 jours après le traitement

Figure 44 : Résultats planimétriques au suivi de 3 mois

Figure 45 : Pourcentage de sujets satisfaits de l'issue esthétique

Figure 46 : Photographie numérique standard de 28 ans, femme aux taches de rousseur. A, avant traitement.

Figure 47 : Les éphélides (a), après le marquage (b) avec un stylo à gel bleu et un traitement (c) en utilisant un laser à commutation Q.

Figure 48 : Mécanisme d'action de la cryothérapie

Figure 49 : Exemple d'écran solaire pédiatrique



TABLEAUX

Tableau 1 : Classification phototypique de Fitzpatrick

Tableau 2 : Répartition mondiale des éphélides

Tableau 3 : Les éphélides, facteurs pigmentaires et constitutionnels: étude du département d'épidémiologie en Pays Bas (échantillon de 272 volontaires

Tableau 4 : Les différents gènes impliqués dans la formation des éphélides

Tableau 5 : Risque des éphélides et la dépendance des variantes du gène MC1R, stratifiés selon le type de peau

Tableau 6 : Les différentes caractéristiques des éphélides et lentigines

Tableau 7 : Différents types du laser

PLAN	8
INTRODUCTION -DEFINITION	11
A)-Etymologie	13
B)-Historique	13
ETUDE ANALYTIQUE	15
I)- Matériels et méthodes	16
II)- Discussion	28
RAPPEL HISTOLOGIQUE	30
A) Rappel Embryologique.....	31
B) Histologie De La Peau.....	35
C) Particularités De La Peau Chez L'enfant.....	54
LA PIGMENTATION DE LA PEAU NORMALE	56
A) Les Mélanines	57
B) Mécanisme De La Pigmentation	61
C) Régulation De La Mélanogenèse.....	64
EPIDEMIOLOGIE	69
ETIOPATHOGENIE	73
A) - Le Mc1r : Le Premier Gène Responsable Des Ephélides	75
1- Lien Entre Les Variantes Du Gène Mc1r Et Couleur De La Peau	75
2- Structure Du Gène Mc1r	76
3- Etude Du Département De Dermatologie En Pays Bas En 2001	78
4- Le Risque De Mélanome Et Autres Cancers	80
B) -Les Autres Gènes S'impliquant Dans La Formation Des Ephélides	84
1-Asip	84
2- Les Gènes : Irf4 Et Tyr.....	86

3-Bnc2.....	87
C)- Caractéristiques Histopathologiques Des Ephélides	88
D)-Modèle De Formation Des Ephélides.....	91
DIAGNOSTIC POSITIF.....	94
A)- La Clinique.....	95
B)- L'histologie	98
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	99
A)-Les Lentigines.....	100
B)-Les Taches Café Au Lait	104
C)- Xeroderma Pigmentosum	108
D)- Les Hyperpigmentations Post Inflammatoires	111
E) – Autres Diagnostics Différentiels	111
TRAITEMENT.....	112
I. Moyens et indications.....	113
A. Les Principaux Agents Dépigmentants Utilisés Dans Le Traitement Des Ephélides	113
1. Les Agents D'origine Chimique.....	114
a. L'hydroquinone Et Ses Dérivés.....	114
b. Les Dermocorticoïdes.....	116
c. Les Derives Mercuriels	118
d. Les Retinoïdes	119
e. L'acide Azelaïque.....	120
f. L'acide Ascorbique Ou Vitamine C.....	121
g. L'acide Glycolique	123
h. Le 4-N-Butylresorcinol	124

i. Le Niacinamide	125
j. Le N-Undecylenoylphelylalanine.....	126
2. Les Agents Depigmentants D'origine Naturelle	127
a) L'arbutine	127
b) L'acide Kojique	129
c) La Licorice	132
d) L'extrait De Racine De Mûrier Du Japon	133
e) Les Alphahydroxyacides (Aha)	134
f) Les Plantes A Flavonoïdes.....	134
B- Laser Pigmentaire	136
a) Généralités	136
b) Principes Du Laser Pigmentaire	137
c) Laser Et Ephélides	139
C- La Cryothérapie.....	148
D- La Photoprotection.....	150
CONCLUSION	154
RESUMES	157
BIBLIOGRAPHIE	161



INTRODUCTION-DEFINITION

De la période néonatale à l'âge adulte, les lésions cutanées hyperpigmentées sont l'une des constatations les plus courantes à l'examen physique. Bien que souvent préoccupante, la véritable importance d'un diagnostic approprié réside dans le fait que certaines affections cutanées hyperpigmentées peuvent servir de premier indicateur clinique d'un trouble génétique sous-jacent, d'un syndrome neurocutané, d'une affection métabolique ou d'une endocrinopathie.

Les taches de rousseur, appelé aussi éphélide dans le langage scientifique, est l'une des lésions cutanées hyperpigmentées les plus fréquentes chez l'enfant.

Ces petites taches pigmentaires de couleur roussâtre et de taille variable, ne présentent aucun relief sur l'épiderme. Elles apparaissent plus fréquemment sur les peaux claires chez les personnes avec des cheveux blonds ou roux, et le plus souvent sur les zones exposées au soleil (visage, mains...).

C'est entre 2 et 15 ans qu'elles sont le plus visibles et auront tendance à s'estomper ensuite.

Les éphélides ont été identifiées comme un marqueur du risque accru de néoplasie induite par les UV et donc de mélanome.

L'examen histologique montre une hyperpigmentation des couches basales, bien limitée dans l'espace, sans autre anomalie, et sans prolifération de mélanocytes.

Notre étude est rétrospective, concerne 2 cas familiaux (2 frères), suivis durant une période de 3 ans en consultation de dermato-pédiatrie à l'Hôpital d'enfants de Rabat.

L'objectif est de mettre le point sur le profil épidémiologique avec une étude analytique qualitative et quantitative des éphélides, leur étiopathogénie et manifestations cliniques.

A)-Etymologie[1]

Étymologiquement, le terme éphélide vient du grec ancien *ephelis*, qui signifie « tache de rousseur sur la peau », et dans lequel on reconnaît le préfixe « épi- » (« à cause de », « à la suite de ») et le radical « héli- » (hélios, « soleil »). Il peut donc s'interpréter comme un « effet du soleil »

B)-Historique :[1]

En anglais, tâche de rousseur se dit « freckles » et ce mot tire son origine d'une petite anecdote : par son comportement étrange, un homme banni¹ du royaume d'Écosse² effrayait le peuple qui lui attribua le surnom de « freak » (monstre). Ce dernier possédait sur le corps un certain nombre de « speckles » (tâches) d'où la combinaison de ces deux mots qui formèrent « freckles », autrement dit « tâches de monstre ».

En Breton³, les taches de rousseur sont les (taches de panais⁴, le légume).

Généralement arborées par les roux, elles ont longtemps été perçues comme un signe de malheur pour les plus superstitieux. Durant la longue période de l'Inquisition, ou la chasse aux sorcières, les taches de rousseur étaient perçues comme les marques des sorciers, elles étaient considérées comme les signes incontestables de Satan : « les femmes qui en portaient avaient eu des relations sexuelles avec le diable. Leur ponctuation épidermique les désignait comme sorcières. »

¹ Banni : exilé

² Royaume d'Écosse : L'Écosse (*Scotland* en anglais), est l'une des quatre nations constitutives du Royaume-Uni.

³ Le terme français Breton est la forme française du latin *Brito*, qui désigne à l'origine les peuples de langue bretonne de l'île de Bretagne

⁴ Le panais cultivé, est une plante herbacée bisannuelle à racine charnue originaire d'Europe

De nos jours :[2]

En Asie, les taches de rousseur sont considérées comme des défigurations esthétiques qui doivent être enlevées [3]tandis que dans la culture occidentale, les taches de rousseur sont considérées à la mode et sont rarement éliminées. Kate Moss, et beaucoup d'autres célèbres de mode bien connus ont des taches de rousseur, et leurs modèles sont fréquemment observés dans les magazines de marque et les publicités.



ETUDE ANALYTIQUE

I- Matériels et méthodes

Notre étude est rétrospective sur 2 cas familiaux (2frères), suivis pendant une période de 3 ans en consultation de dermato-pédiatrie à l'Hôpital d'enfants de Rabat.

Observation N°1

Identité :

Il s'agit d'A. Walid, enfant de 12 ans, aîné d'une fratrie de 3, scolarisé, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, d'une mère FAF et, d'un père fellah de profession, de bas niveau socioéconomique. Originaire et habitant Tiffelt

Motif de consultation :

Taches hyperpigmentées au niveau du visage

Antécédents :

Personnels

- Médicaux

Grossesse bien suivie au Cs, accouchement par voie basse médicalisé

Bonne adaptation à la vie extra utérine

Allaitement maternel exclusif, diversification alimentaire à l'âge de 6 mois

Marche à un an

Bon développement psychomoteur et staturopondérale

Pas de TBK, pas de cardiopathie ni de néphropathie

Pas de diabète

- Chirurgicaux : Jamais opéré

Familiaux : Présence de taches pigmentées chez le frère et la maman

Histoire de la maladie

Remonte à l'âge de 2ans par l'apparition de lésions hyperpigmentées, localisées au niveau du visage et du nez et qui s'aggravent et s'accroissent lors de l'exposition au soleil, mais qui s'améliorent avec l'âge. Sans autres signes associés. Ce qui a motivé la famille à consulter en dermatologie pédiatrie.

L'examen clinique :

L'examen général

Enfant en bon état général, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, conjonctifs normocolorés.

Bon développement psychomoteur et staturo pondérale.

Pas de dysmorphie

Poids : 40 kg (+1DS)

Taille : 148 (+1DS)

L'examen cutané

Peau claire, douce, et bien hydratée

Cheveux roux

Présence de taches légèrement pigmentées au niveau du visage, surtout au niveau du nez et des joues malaires ; de 1 à 2 mm de diamètre, sous forme de petites macules plates +/- arrondies Bien délimitées, avec des contours irréguliers

Couleur uniforme : brun clair

Pas de signe d'inflammation

L'examen cardio vasculaire

B1, B2 bien perçus

Systole, diastole libres

Pas de souffle ni de bruit surajoutés

L'examen neurologique

Marche stable

Motricité globale et segmentaire : conservées

Pas de trouble de la sensibilité

L'examen respiratoire

Thorax de morphologie normale

VV bien transmise

MV bien perçus

Pas de râle à l'auscultation

Pas de matité ni de sonorité

L'examen abdominal

Abdomen souple, respire normalement

Pas de CVC

Pas d'HSMG

Pas de masse palpable

Pas de matité déclive des flancs

L'examen des aires ganglionnaires : libres

L'examen oculaire ne trouve pas d'anomalies visuelles

Le reste de l'examen somatique est sans particularités

Conclusion clinique

Il s'agit d'un enfant âgé de 12 ans, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, ayant comme antécédent des lésions pigmentées chez le frère et la maman, qui présente des taches hyperpigmentées au niveau du visage, les oreilles, et les

épaules, s'accroissant avec l'exposition solaire et qui s'améliorent avec l'âge, sans anomalies congénitales associées ; chez qui l'examen clinique est sans particularité

Les diagnostics à évoquer

Les éphélides

Les lentigines

Les taches café au lait

Xérodémie pigmentaire

On a retenu le diagnostic des éphélides vu :

- La localisation des lésions
- Leurs aspects cliniques
- Leur évolution avec le temps
- L'effet de l'exposition solaire
- La présence des mêmes taches chez le frère et la maman.
- L'absence d'autres signes plaçant en faveur des autres diagnostics

Prise en charge thérapeutique

Cold cream (crème hydratante):

1 app /jr pdt 6mois

Trio D (crème dépigmentaire)

1 app/jr pdt 6 mois

Anthelios Ped : écran protecteur

Septica gel : crème lavante douce

Ordonnance à renouveler chaque 6 mois.

Enfant bien suivi en consultation : l'évolution est marquée par une régression des lésions avec l'âge.



L'enfant Walid, âgé de 12 ans qui présente les éphélides au niveau du visage.



Photo centrée sur les joues et le nez, chez l'enfant Walid

Observation N°2

Identité :

Il s'agit de A.Wassim, âgé de 7ans , 2eme d'une fraterie de 3 , issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré ,scolarisé, de bas niveau socioéconomique. Originaire et habitant Tiffelt.

Motif de consultation :

Taches hyperpigmentées au niveau du visage

Antécédents :

Personnels

- Médicaux

Grossesse bien suivie au Cs, accouchement par voie basse médicalisé

Bonne adaptation à la vie extra utérine

Allaitement maternel exclusif, diversification alimentaire à l'âge de 6 mois

Marche à un an

Bon développement psychomoteur et staturopondérale

Pas de TBK, pas de cardiopathie ni de néphropathie

Pas de diabète tye 1

- Chirurgicaux : jamais opéré

Familiaux

Présence de taches pigmentées chez la maman et le frère

Histoire de la maladie

Aspect de lésions hyperpigmentées, apparues depuis l'âge de 2 ans, localisées au niveau du visage et du nez et qui s'aggravent et s'accroissent lors de l'exposition au soleil.

Ces lésions se multipliaient et devenaient plus intenses et plus denses avec l'âge, sans autres lésions associées. Ce qui a nécessité la consultation en dermatologie pédiatrie.

L'examen clinique :

L'examen général

Enfant en bon état général, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, conjonctifs normocolorés.

Bon développement psychomoteur et statur pondérale.

Pas de dysmorphie

Poids : 24 kg (+1DS)

Taille : 122 cm (+1DS)

L'examen cutané

Peau claire

Cheveux roux

Présence de taches pigmentées au niveau des : visage, oreilles, lèvres et bras ; de 2 à 3 mm de diamètre, confluentes au niveau du visage, parsemées de zone plus ou moins claires

Contours irréguliers

Peau douce bien hydratée

Pas de signe d'inflammation

L'examen cardio vasculaire

B1, B2 bien perçus

Systole, diastole libres

Pas de souffle ni de bruit surajoutés

L'examen neurologique

Marche stable

Motricité globale et segmentaire : conservées

Pas de trouble de la sensibilité

L'examen respiratoire

Thorax de morphologie normale

VV bien transmise

MV bien perçus

Pas de râle à l'auscultation

Pas de matité ni de sonorité

L'examen abdominal

Abdomen souple, respire normalement

Pas de CVC

Pas d'HSMG

Pas de masse palpable

Pas de matité déclive des flancs

L'examen des aires ganglionnaires : libres

L'examen oculaire : pas d'anomalie visuelle

Conclusion clinique

Enfant âgé de 7 ans, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, ayant comme antécédent des lésions pigmentées chez la maman et le grand frère, qui présente des taches hyperpigmentées au niveau des : visage, oreilles et épaules, s'accroissant avec l'exposition solaire et qui se multiplient et deviennent plus intenses avec l'âge, sans anomalies congénitales associées ; Chez qui l'examen clinique est sans particularité.

Les diagnostics à évoquer

Les éphélides

Les lentigines

Les taches café au lait

Xérodermie pigmentaire

On a retenu le diagnostic des éphélides vu :

- La localisation des lésions
- Leurs aspects cliniques
- Leur évolution avec le temps
- L'effet de l'exposition solaire
- La présence des mêmes taches chez le frère et la maman.
- L'absence d'autres signes plaçant en faveur des autres diagnostics.

Prise en charge thérapeutique

Cold cream (crème hydratante):

1 app /jr pdt 6mois

Trio D (crème dépigmentaire)

1 app/jr pdt 6 mois

Anthelios Ped : écran protecteur

Septica gel : crème lavante douce

Ordonnance à renouveler chaque 6 mois.

Enfant bien suivi en consultation : l'évolution fut marquée par une régression des lésions avec l'âge.



**Les éphélides du visage intéressant le nez et les joues malaires, chez l'enfant
Wassim âgé de 7 ans.**



Photo centrée sur les joues et le nez chez l'enfant Wassim

II- Discussion

A- Sur le plan épidémiologique

Nous distinguons entre deux types de facteurs :

Facteurs environnementaux:

Les 2 sujets sont originaires et habitants Tiffelt (zone ensoleillée), ce qui démontre, la photoexposition comme FDR des éphélides.

Facteurs génétiques :

La consanguinité et l'apparition des taches de rousseur chez 2 frères, avec une peau claire et des cheveux roux, renforce la théorie génétique des éphélides, décrite dans les autres études, notamment celle du département de dermatologie au Pays-bas, qui a analysé les facteurs pigmentaires et constitutionnels de la pathologie.

B- Sur le plan clinique

On souligne :

L'atteinte des zones photoexposées

L'aspect typique des lésions et leurs localisations

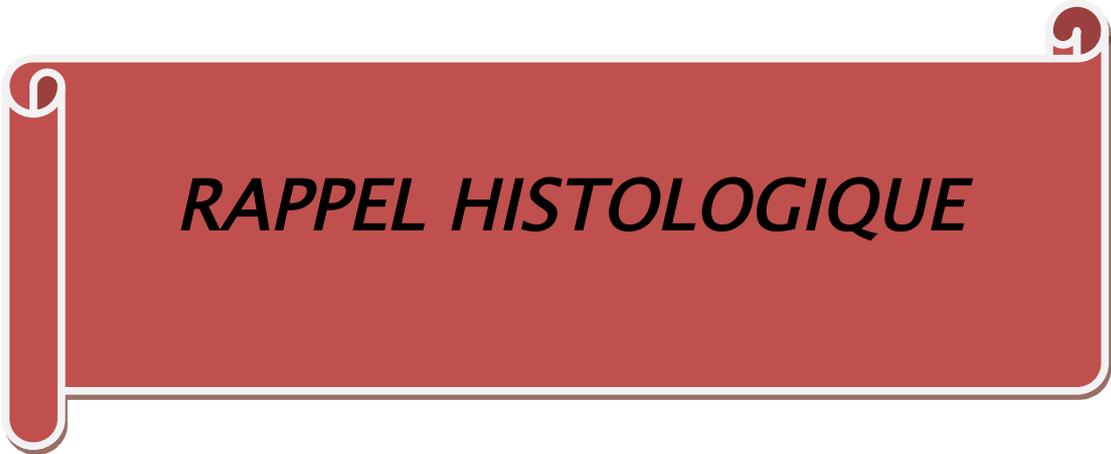
L'assombrissement des taches en été et leur régression en hiver

L'absence d'autres anomalies ou signes associés

L'absence des lésions à la naissance et leur apparition depuis l'âge de 2ans, ainsi que leur accentuation avec l'âge, décrit la chronologie habituelle des éphélides ; d'où un diagnostic purement clinique.

C- Sur le plan thérapeutique :

Conformément aux données de littérature, notre prise en charge thérapeutique s'est basée sur la photoprotection, l'hydratation et l'utilisation des crèmes dépigmentantes, sous lesquelles, nous avons constaté une évolution favorable, avec régression des éphélides, même chez le petit frère, qui avait des lésions plus intenses. Ce qui prouve l'efficacité et la bonne voie de notre traitement.



RAPPEL HISTOLOGIQUE

I-Embryologie de la peau[4]

La peau est un organe composé de plusieurs couches de tissus. Elle joue, entre autres, le rôle d'enveloppe protectrice du corps.

- Chez l'homme, elle est l'un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse : chez l'adulte, environ 2 m² pour 5 kg.
- La dermatologie est la spécialité médicale qui traite des affections de la peau.
- Un traitement médical basé sur une substance active qui doit être administrée en lui faisant traverser la peau est dit « *percutané* ».

A-EMBRYOLOGIE DE LA PEAU NORMALE :

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. A la fin de la gastrulation, à la troisième semaine de développement, on distingue trois feuillets : le neurectoblaste superficiel, le mésoblaste intermédiaire et l'entoblaste ou feuillet profond. Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales ; celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments aussi nombreux que les somites qui eux, se forment au dépens de la plaque interne du mésoblaste. Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paraganglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine, les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celles du derme du reste du corps.

A la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme. Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment dès la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

☐ Séquences de la différenciation des divers éléments de la peau :

a-épiderme :

✓ Au cours du 2^e mois du développement, l'épithélium simple d'origine ectodermique est le siège de nombreuses divisions cellulaires. Cette activité mitotique aboutit vers la 9^e semaine à la formation d'un épithélium à deux couches, l'une profonde germinative, l'autre superficielle faite de cellules aplaties, le périoderme.

✓ Au cours du 3^e mois les cellules de la couche germinative donnent naissance à des cellules polygonales qui s'accumulent entre les deux couches primitives et constituent une couche intermédiaire. C'est à ce stade que l'ébauche de l'épiderme est colonisée par des cellules provenant des crêtes neurales, les mélanoblastes, qui sont à l'origine des cellules pigmentaires (mélanocytes) :

- par des cellules provenant de la moelle osseuse et gardant un rôle immunitaire, les cellules de Langerhans.
- par des cellules provenant des crêtes neurales, les mélanoblastes, qui sont à l'origine des cellules pigmentaires (mélanocytes).
- par des cellules provenant de la moelle osseuse et gardant un rôle immunitaire, les cellules de Langerhans.

✓ Au cours du 5^e mois, la différenciation des cellules de la couche intermédiaire fait apparaître les cellules caractéristiques de l'épiderme appelées kératinocytes, dont la stratification et l'évolution en plusieurs types cellulaires

témoins de la kératinisation, se précise pendant le dernier trimestre du développement foetal. Au niveau des extrémités des membres (plante des pieds et pulpe des orteils, surtout paume de la main et pulpe des doigts) la surface de l'épiderme présente de fins bourrelets séparés de sillons qui dessinent des boucles, des arches et des volutes. Ces empreintes (dermatoglyphes), spécifiques pour chaque individu, dépendent de facteurs génétiques et mécaniques et sont fixées définitivement à partir de la fin du 5^e mois de développement. Elles présentent un intérêt clinique (leurs anomalies peuvent être associées à certains syndromes dysmorphiques) et médico-légal.

Jusqu'à la naissance, les cellules cornées de la couche superficielle de l'épiderme desquament en surface et constituent, avec la sécrétion des glandes cutanées et les cellules amniotiques, un dépôt, le vernix caseosa, qui assure la protection du fœtus contre la macération.

▼ Ultérieurement le renouvellement de l'épiderme est assuré par le maintien de l'activité mitotique de la couche basale (stratum germinativum). Ce processus perdure après la naissance et assure la cicatrisation en cas de blessure.

b-Derme :

Le tissu mésenchymateux, provenant du mésoblaste latéral somatique) et des dermatomes (zone périphérique des somites se développe au contact de l'épiderme.

Au 3^e mois du développement la ligne de jonction dermo-épidermique devient sinueuse avec la formation des papilles dermiques qui croissent vers la surface de la peau et séparent les zones profondes de l'épiderme (crêtes épidermiques). Ce tissu conjonctif est dense, riche en fibres collagène et en fibres élastique dans le derme papillaire, plus lâche en profondeur (derme réticulaire). Le derme est colonisé au

cours de la vie foetale par les mélanocytes migrant vers l'épiderme, par les vaisseaux et par les fibres nerveuses du tact.

A partir du 4^e mois du développement, il est envahi par les ébauches des poils et des glandes sudoripares qui proviennent de bourgeonnements de l'épiderme.

c-L'hypoderme

Ce nom est donné à la couche la plus profonde du derme caractérisée par sa richesse en lobules graisseux. Ce tissu très souple permet le glissement de la peau sur les plans profonds.

Des anomalies mineures du développement de la peau peuvent se révéler à la naissance en particulier les variations des plis palmaires et des dermatoglyphes (parfois associées à des dysmorphies) ou les anomalies de la pigmentation. Les autres anomalies, plus sévères, n'apparaîtront qu'au cours de l'enfance telles les dyskératoses.

d-Annexes :

Les poils apparaissent au cours du troisième mois et se forment à partir des bourgeons épithéliaux primaires qui donnent naissance aux glandes sébacées (quatrième mois) et apocrines (sixième mois).

Les premiers poils sont lanugineux et les tiges pilaires n'auront leur morphologie définitive qu'après le defluvium postnatal du lanugo foetal. Les ongles suivent à peu près la même évolution que les poils et leurs malformations sont souvent concomitantes et associées à d'autres anomalies congénitales ectoblastiques (exemple des dysplasies ectodermiques anidrotiques avec hypo trichose ou atrichie, hypo ou anodontie et hyponichie). Les glandes sudorales exocrines apparaissent au quatrième mois à partir de bourgeons épidermiques différents des bourgeons pilosébacés et apocrines, d'abord dans les régions palmoplantaires, plus tardivement ailleurs.

II-HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE : [4]

L'architecture générale de la peau est toujours la même; malgré de nombreuses variations topographiques. Elle est composée de trois grands étages superposés, de la superficie à la profondeur: l'épiderme, le derme et l'hypoderme, associés aux annexes cutanés qui sont: les follicules pilosébacés, les glandes sudorales et les ongles.

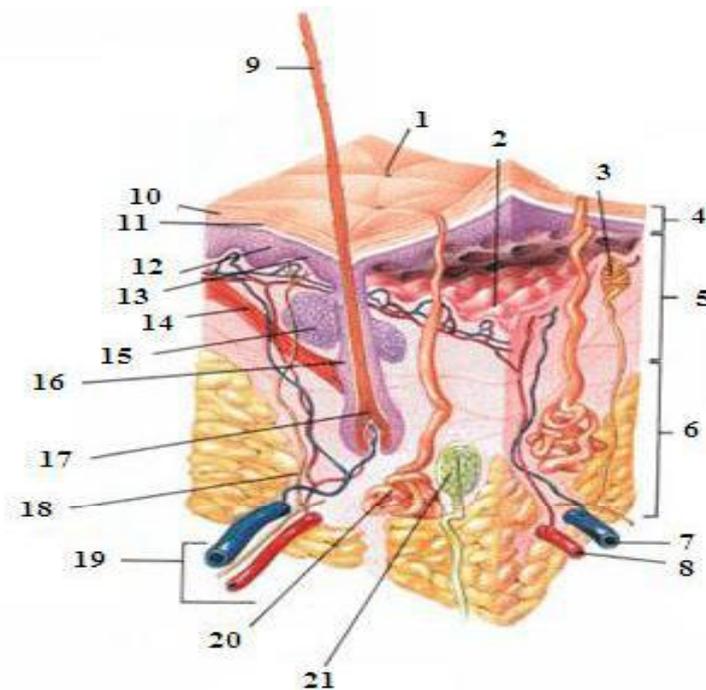


Diagramme illustrant les différentes couches de la peau

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1- pore de transpiration | 11- couche pigmentée |
| 2- jonction dermo-épidermique (papille dermique) | 12- kératinocytes |
| 3- terminaison nerveuse (toucher) | 13- Mélanocytes |
| 4- épiderme | 14- muscle érecteur du poil |
| 5- derme | 15- glande sébacée |
| 6- hypoderme | 16- follicule pileux |
| 7- veine | 17- bulbe |
| 8- artère | 18- nerf |
| 9 - Poil | 19- système lymphatique et vasculaire |
| 10- cornée | 20- glande sudoripare exocrine |
| | 21- Corpuscule de Pacini |

□ La partie superficielle, la plus mince, nommée : épiderme. Elle est rattachée à une partie inférieure (4 sur le diagramme).

1-Epiderme :

- épithélium de revêtement stratifié, pavimenteux
- D'origine ectoblastique
- 4 types cellulaires : Les kératinocytes : 80%, les mélanocytes, lymphocytes, cellules de Langerhans et cellules de cellules de Merkel : 20%.
- Rôle : cohésion, fonction barrière, protection contre les radiations lumineuses.

• Architecture générale de l'épiderme :

□ On peut séparer l'épiderme en couches successives qui se différencient par leur aspect morphologique: le stratum basale (ou couche basale), qui repose sur la membrane basale à la jonction dermoépidermique, le stratum spinosum (ancien corps muqueux de Malpighi), le stratum granulosum (ou couche granuleuse), le stratum lucidum, et enfin, tout à fait en surface, le stratum cornéum (ou couche cornée).

La première description de l'épiderme est due à Malpighi, qui l'avait divisé en deux couches: la partie externe faite de cellules sans noyau, et la partie profonde faite de cellules vivantes. Le stratum spinosum a ainsi été baptisé corps muqueux de Malpighi, en hommage à cette description princeps.

- La couche basale de l'épiderme : formée d'une seule assise de cellules cylindriques, claires, à grand axe perpendiculaire à la jonction dermoépidermique.

□ Jonction dermoépidermique :

§ sépare le derme et l'épiderme

§ ligne ondulée fine et homogène de 0,5 à 1 µm de diamètre où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme « crêtes épidermiques » et les saillies du derme dans l'épiderme « papilles dermiques »

§ Structure très complexe

§ Rôle dans la cohésion de la peau

§ Pathologies : dermatoses bulleuses héréditaires et auto-immunes.

□~~A~~ la partie superficielle de l'épiderme, on trouve de multiples orifices correspondant aux ostiums des follicules pileux et des glandes sudorales exocrines. De plus, il existe dans les zones palmoplantaires des sillons qui constituent les dermatoglyphes. Les couches successives de l'épiderme sont aussi traversées par la partie acroannexielle des follicules pilosébacés et des canaux excréteurs exocrines.

L'épiderme interpapillaire a une épaisseur moyenne de 100µm, mais il peut varier de 50µm aux paupières et aux organes génitaux, à peu près de 1mm dans les zones palmoplantaires.

a-Kératinocytes du stratum basal:

- Les kératinocytes de la couche profonde de l'épiderme ont une forme cubique ou cylindrocubique et sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale; ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6µm. Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures et ont une disposition en palissade, du fait de leur alignement régulier. Le noyau est dense, ovalaire ou allongé et le cytoplasme peu abondant; outre sa coloration basophile, on peut y trouver des grains de mélanine, ainsi que des faisceaux de filaments périnucléaires, parallèles à l'axe de la cellule (filaments spiralés de Herxheimer) qui sont en fait des éléments du cytosquelette. Les grains de mélanine se disposent souvent au sommet du cytoplasme, formant une structure en chapeau supranucléaire.

§ Ce sont les cellules basales qui assurent le renouvellement de l'épiderme: on y trouve ainsi fréquemment des mitoses, principalement au sommet des crêtes épidermiques. Les mitoses ne sont toutefois pas exclusivement observées dans la couche basale.

§ Après division, l'une des cellules filles va entamer son processus de différenciation et migrer vers les couches suprabasales: elle desquame dans un délai moyen de quatre semaines.

b-Kératinocytes du stratum spinosum :

Les cellules sont volumineuses (10 à 15µm) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que celui des couches basales; le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles. Au sein du cytoplasme, on peut observer, même en microscopie optique, le réseau de tonofibrilles qui se fixent à proximité de la membrane, dans les zones où l'on trouve les desmosomes; ces tonofibrilles sont constituées de tonofilaments visibles en microscopie électronique.

On trouve habituellement cinq ou six couches de kératinocytes polyédriques dans le stratum spinosum. Cette couche cellulaire est appelée ainsi en raison de l'aspect particulier des espaces intercellulaires, souvent particulièrement bien visibles même en microscopie optique: on y observe des ponts intercellulaires qui semblent hérissier les cellules d'épines. Cet aspect morphologique particulier donne l'impression que des filaments unissent les cellules les unes aux autres en traversant leurs membranes respectives. Les kératinocytes ont en fait de multiples prolongements cytoplasmiques papillaires ou digitiformes qui entrent en contact avec des structures similaires d'une cellule voisine; les zones de contact étroit sont les desmosomes.

- On trouve en moyenne trois desmosomes pour 2 μ m de membrane. Les espaces intercellulaires sont légèrement colorés par le PAS (perodic acid schiff) ou le bleu Alcian, témoignant de leur contenu en mucopolysaccharides acides (glycosaminoglycanes) ou neutres.

c-kératinocytes du stratum granulosum:

- Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25 μ m.

Cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes: ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1à2 μ m de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme. Les desmosomes sont beaucoup moins visibles, ainsi que l'appareil tonofilamentaire.

- Ces changements de morphologie traduisent les modifications structurelles et biochimiques qui caractérisent la kératinisation; les grains de kératohyaline contiennent un précurseur de la filaggrine. La transformation en filaggrine a lieu lors de la transition morphologique de la cellule granuleuse vers la cellule cornée.

- Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire. Ils contiennent des hydrolases, des sucres liés à des lipides ou à des protéines, et des stérois libres. On trouve dans l'espace intercellulaire du stratum granulosum ces stérois et ces sucres. Les corps d'Odland apparaissent dans le haut du stratum spinosum, dans la région périnucléaire, et ils n'existent plus dans la couche cornée.

- La couche granuleuse est faite d'une à cinq couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme.

d-Kératinocytes du stratum lucidum:

- Cette couche n'est pas toujours bien visible sur les coupes, mais elle apparaît nettement dans les zones palmoplantaires (une à quelques couches cellulaires). Il s'agit d'une zone de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes. Les cellules y sont brillantes, très claires et aplaties. Cette couche est éosinophile et homogène, contrairement au stratum corneum qui est plus aéré.

- Les cellules peuvent encore contenir un noyau ou un reste nucléaire pycnotique. Pendant cette transformation morphologique et biochimique, la cellule perd une grande partie de son contenu en eau, et une partie de ses organelles cytoplasmiques. Les filaments de kératine, partie intégrante du cytosquelette, vont persister et constituent près de 80% du contenu de la cellule cornée.

- Les cellules du stratum lucidum contiennent des granulations lipidiques correspondant aux lipides contenus dans le corps d'Odland.

e-kératinocytes du stratum cornéum: cornéocytes:

Cette couche comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35µm et sa forme est hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détachent du stratum cornéum et desquament. On parle de stratum disjunctum pour désigner la partie la plus superficielle de l'épiderme. La couche entière apparaît éosinophile, très contrastée par rapport au stratum granulosum très basophile.

- La couche cornée est très épaisse dans les zones palmoplantaires, et on y distingue bien les membranes cytoplasmiques des cornéocytes.

- Dans les autres zones du tégument, l'aspect est celui d'une structure plus aérée ou tressée, et on distingue mal les contours de chaque cellule. Il s'agit en fait d'artefacts de fixation:

- Les divers composants des cornéocytes disparaissent avec le formol ou l'éthanol lors de multiples bains nécessaires à la préparation technique de la coloration. Les cornéocytes peuvent contenir des grains de mélanine, surtout chez les sujets à peau noire.

f-jonction dermo épidermique ou membrane basale :

- Elle est particulièrement visible au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2µm, ce qui représente environ 20 fois l'épaisseur de la membrane basale réelle. En effet, la coloration au PAS révèle, en plus de la membrane elle-même, la zone fibreuse sous-jacente. On y trouve aussi des fibres de réticuline, qui peuvent être mises en évidence par les techniques d'argentation: elles apparaissent comme une rangée discontinue de virgules situées sous le pôle basal des kératinocytes basaux. Ces fibres semblent être formées de collagène de type I et III, nouvellement synthétisé. Cette membrane a une fonction très importante dans l'intégrité de l'épiderme. Quand elle est lésée, on voit apparaître des phénomènes de souffrance des cellules basales, ainsi qu'une incontinence pigmentaire.

g) Cellules de Langerhans:

- Il s'agit de cellules dendritiques présentes dans l'épiderme, mais aussi dans le derme. Seuls la microscopie électronique et les immunomarquages permettent de les identifier formellement. On peut toutefois les reconnaître en microscopie optique: elles ont un cytoplasme pâle, moins coloré que celui des kératinocytes adjacents, leur contour nucléaire est découpé et moins régulier, et leur noyau est plus dense. Elles n'ont ni tonofilaments, ni desmosomes qui les unissent aux cellules voisines. Ces cellules expriment la protéine S100, les molécules CD1a, CD1c et CD4, ainsi que les molécules de classes I et II du système majeur

d'histocompatibilité. En microscopie électronique, les granules de Birbeck permettent de les reconnaître avec certitude: il s'agit de bâtonnets terminés par une vésicule, réalisant une image « en raquette ». Ces cellules ont une origine médullaire et sont libres et mobiles.

- En pratique courante, l'immunomarquage de la protéine S100 permet de les révéler très facilement, bien que ce marquage ne soit pas spécifique; le CD1a permet une identification plus précise et surtout la distinction avec les mélanocytes. Leur densité varie de 100 à 1000/mm² suivant les zones de l'organisme; la densité maximale est observée dans les muqueuses orales et génitales. Elles représentent environ 2 à 4% de la totalité des cellules de l'épiderme. Leur fonction principale est la présentation antigénique aux lymphocytes.

- On trouve aussi dans l'épiderme des cellules dites indéterminées, qui ont les mêmes caractéristiques ultrastructurales que les cellules de Langerhans mais n'ont pas encore acquis de granules de Birbeck.

h)-mélanocytes:

- Les mélanocytes sont aussi des cellules dendritiques de l'épiderme. Ils sont facilement identifiables en microscopie optique par leur cytoplasme très clair et leur petit noyau dense, assez fortement coloré par l'hématoxyline (cellules claires de Masson). Ils sont disposés dans la couche basale, entre deux kératinocytes basaux. Leur nombre moyen observé sur une coupe histologique est d'environ un mélanocyte tous les dix kératinocytes. Ceci n'est pas toujours vérifié car, suivant la fixation et les techniques de coloration, les mélanocytes apparaissent plus ou moins clairs et sont parfois difficiles à reconnaître. La coloration de Fontana permet de les identifier aisément: ils sont fortement chargés en mélanine et ont des dendrites bien visibles; la mélanine est en effet argentaffine.

- Les grains de mélanine sont aussi visibles en coloration conventionnelle, soit dans les mélanocytes, soit dans les kératinocytes voisins, et ceci d'autant plus facilement que le sujet a une peau foncée.

En raison de la distribution spatiale relativement régulière de ces mélanocytes, chacune de ces cellules prend en charge une « unité de mélanisation » composée de 36 kératinocytes voisins auxquels le mélanocyte transfère sa mélanine, sous forme d'organites cytoplasmiques appelés mélanosomes. Le transfert se fait principalement vers les kératinocytes basaux, mais aussi vers ceux du stratum spinosum. Plus la peau est foncée, plus on trouve de mélanosomes haut situés dans l'épiderme. Le mélanocyte subit de nombreuses transformations morphologiques et biochimiques lors de l'exposition solaire: la taille de la cellule et son activité métabolique augmentent. La densité de mélanocytes varie de 2000/mm² sur la face à 800/mm² sur le tronc.

i-Cellules de Merkel:

- Elles sont présentes le plus souvent dans la couche basale et sont impossibles à distinguer des mélanocytes, puisqu'elles apparaissent aussi avec un cytoplasme clair en coloration conventionnelle. Elles sont irrégulièrement distribuées dans l'épiderme et la muqueuse orale et sont parfois groupées dans les zones sous jacentes au disque pileux ou Haarscheibe.

- On peut les reconnaître en microscopie électronique par la présence de granules ronds très denses aux électrons. Elles ont des filaments cytoplasmiques et quelques desmosomes qui les unissent aux kératinocytes voisins. Elles entretiennent des rapports étroits avec des terminaisons nerveuses intraépidermiques et constituent ainsi de probables mécanorécepteurs. Leur pôle basal peut être révélé par une coloration argentique et a été appelé disque merkélien.

j-kératinisation et filaments intermédiaires de type kératine:

- Les molécules des filaments intermédiaires des kératinocytes sont des kératines qui sont construites selon un plan commun à tous les filaments intermédiaires:

- Un domaine alpha-hélicoïdal central qui possède une structure secondaire conservée d'une façon précise, et qui se divise en quatre segments alpha - hélicoïdaux:1A, 1B, 2A et 2B constitués d'heptades répétées ayant un motif caractéristique. Entre ces segments, il y a interposition de peptides de liaison, de structure non alpha-hélicoïdale L1, L12 et L2. Une autre séquence non continue et non alpha-hélicoïdale se trouve au milieu du segment 2B.

- Deux domaines globulaires amino-et carboxi-terminaux, dont les séquences sont relativement bien conservées, surtout H1 et H2.

- L'assemblage des filaments aboutit dans un premier temps à la formation d'une molécule hétérodimérique par l'association d'une sous unité de kératine acide (classe I) et d'une sous unité de kératine alcaline (classe II), puis une polymérisation de ces hétérodimères aboutit à la formation des filaments intermédiaires. Les kératines sont ainsi classées en deux classes non seulement à cause de leur pH différent et de leur dimérisation mais également parcequ'elles sont codées par deux chromosomes différents: le chromosome 17 pour la classe I des kératines K9 à K21, et le chromosome 12 pour la classe II des kératines K1 à K8.

- La différenciation épidermique, évolue en plusieurs stades morphologiques liés à l'expression de gènes caractéristiques à chaque stade.

- Les kératinocytes de la couche basale expriment les kératines K5 et K14. Ils commencent ensuite leur différenciation terminale par l'induction des kératines K1 et K10. Finalement, les kératinocytes des couches épineuses supérieures et

granuleuses expriment en plus la kératine K9, K6 et K16. La gaine folliculaire externe forme des kératines K6 et K16.

□ **La partie interne la plus épaisse : le derme (5 sur le diagramme).**

2-Derme : origine mésoblastique

- Tissus conjonctifs richement vascularisés et innervés
- D'épaisseur moyenne : 1 à 2 mm
- Séparé de l'épiderme par la membrane basale qui limite par ses ondulations

des papilles dermiques.

- Fin au niveau des paupières et du prépuce, épais sur la paume et les plantes.

* 2 régions :

□ **Derme superficiel ou papillaire :**

- Tissu conjonctif lâche et fibres collagènes fines et perpendiculaires à la membrane basale.

Ø **Derme profond ou réticulaire :**

- Fibres de collagène épaisses entrecroisées avec les fibres élastiques.
- La limite entre les 2 n'est pas toujours visible au microscope.
- Contient : veinules, artérioles, nerfs et follicules pilosébacés (sauf plantes et paumes) et canaux excréteurs des glandes sudorales.

1) Structure histologique:

- Le derme est un tissu conjonctif fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ».

a)-Collagène:

- Les fibres de collagène représentent près de 98% de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE, mais jaune orangé en HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée.

Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable, de 2 à 15 µm.

- Dans la partie superficielle du derme ou derme papillaire, les fibres de collagène sont fines. Cette partie du derme comprend les espaces situés entre les crêtes épidermiques, mais aussi la portion horizontale sous-jacente qui va jusqu'aux plexus vasculaires sous papillaires.

- Ce type de fines fibres de collagène est aussi observé autour des annexes pilaires et sudorales. On parle de derme « adventiciel ».

- Dans le derme réticulaire, les fibres de collagène sont groupées en faisceaux épais, qui apparaissent plus ou moins compacts selon les techniques de fixation. L'épaisseur de cette partie du derme est très variable selon la localisation anatomique comme on a signalé précédemment. Le collagène semble un peu ondulé et on y trouve quelques fibrocytes très allongés et aux limites cytoplasmiques mal définies en microscopie optique.

- Les fibres de réticuline ne sont pas visibles en coloration de routine, mais peuvent être visualisées par argentation. Il s'agit d'une variété particulière de collagène, fait de fibres très fines (de 0,2 à 1 µm de diamètre). Leur argyrophilie les distingue des autres fibres de collagène; elles sont composées de collagène de type III, alors que le reste du derme contient principalement du collagène de type I.

- Ces fibres de réticuline ne sont présentes qu'en faible quantité dans la peau normale, mais sont très nombreuses dans certains processus pathologiques comme les granulomes. Elles constituent principalement l'armature des membranes basales.

b)-fibres élastiques:

- Elles ne sont pratiquement pas visibles en coloration de routine, mais apparaissent en noir après coloration à l'orcéine. Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines. On en distingue plusieurs types: les

plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme, où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres élastiques deviennent fines. Elles forment un plexus de fibres de taille intermédiaire, sous la jonction dermoépidermique. De ce plexus naissent de très petites fibres verticales arborisées, qui vont occuper les papilles dermiques: ce sont les fibres oxytalanes.

c)-substance fondamentale amorphe:

- Elle est constituée de mucopolysaccharides (MPS) acides, en particulier d'acide hyaluronique (MPS non sulfatés). Les MPS sulfatés sont principalement représentés par la chondroïtine sulfate.

- Ces glycosaminoglycanes du derme sont liés de façon covalente à des protéines et forment ainsi des protéoglycanes. En coloration de routine, cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu Alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu. Pour faire la distinction entre les MPS, on peut utiliser le bleu de toluidine; il existe une métachromasie pour l'acide hyaluronique à pH 3, mais pas à pH 0,5, et à pH 0,5 et 3 pour la chondroïtine sulfate. La substance fondamentale est plus abondante dans le derme papillaire et dans la papille pileaire; elle est aussi plus abondante dans les processus de cicatrisation.

d)-cellules dermiques:

- On y trouve surtout des fibroblastes. Ce sont eux qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à la substance fondamentale. Ils sont plus volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédriques ou triangulaires avec un noyau dense; dans le derme réticulaire ils sont plus allongés, mêlés aux faisceaux de collagène, et on voit surtout leur noyau allongé. Le cytoplasme est très riche en organites, témoignant de leur activité de synthèse importante.

On appelle fibrocyte un fibroblaste ancien situé au sein du tissu conjonctif mature. Son activité est réduite et il a une forme moins ramifiée que le fibroblaste. Il est bien séparé de l'interstitium du collagène. Le fibroblaste est un fibrocyte qui contient des fibres ou des fibrilles de collagène dans une vacuole cytoplasmique; on ne peut le reconnaître qu'en microscopie électronique.

- Il existe aussi des cellules intermédiaires entre les fibrocytes et les cellules musculaires lisses qui sont des myofibroblastes, riches en myofilaments disposés en faisceaux parallèles à l'axe de la cellule. Ils ont un noyau indenté et des desmosomes. Ces cellules sont trouvées en plus grand nombre dans les cicatrices et certaines proliférations fibreuses.

- On trouve enfin des macrophages dans le derme. Il s'agit de cellules volumineuses à cytoplasme abondant et pourvues d'un grand noyau central. Les macrophages peuvent être identifiés en immunohistochimie par certains marqueurs comme le MAC 387 ou l'anticorps anti-CD68.

- Certaines de ces cellules à activité macrophagique sont dendritiques: il s'agit des cellules de Langerhans dermiques. Enfin, il existe une population de cellules dendritiques exprimant le facteur XIIIa qui sont les dendrocytes dermiques. Ces cellules sont d'origine médullaire et peuvent avoir une fonction de présentation d'antigènes.

- On les trouve surtout dans le derme papillaire, mais aussi plus en profondeur dans le derme réticulaire et autour des vaisseaux.

- Les mastocytes font partie des cellules normales du derme. Ils sont principalement situés autour des capillaires du derme papillaire. Ce sont de grandes cellules polyédriques remplies de granulations bien visibles au bleu de toluidine (métachromasie) ou à la coloration de Giemsa, qui leur donne une teinte fuchsia.

□ Une couche plus profonde: **hypoderme**, qui n'est classiquement pas assimilée à une couche de peau (6 sur le diagramme).

3-Hypoderme :

- Lobes graisseux séparés par des septums conjonctivo élastiques, avec vaisseaux et nerfs. Les auteurs français tendent à associer l'hypoderme ou tissu graisseux à la peau, qui est de ce fait un tissu à trois couches.

a)-lobules graisseux:

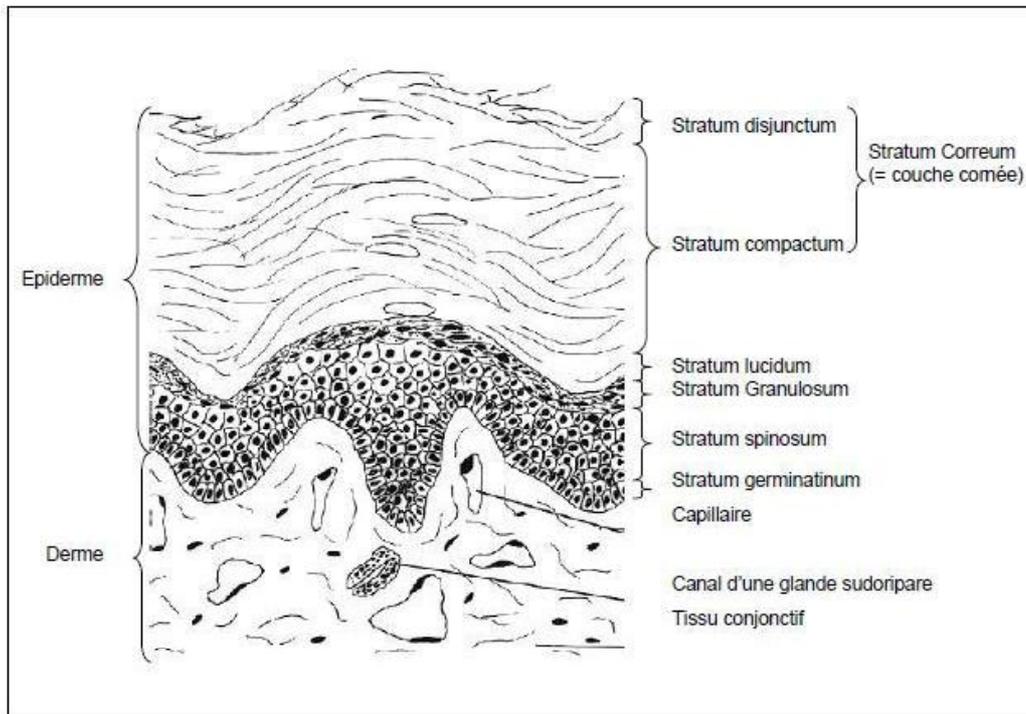
□ Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont de volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu lipidique a disparu. On voit bien leur contour cellulaire: ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane. Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

□ Les adipocytes sont groupés en lobules primaires dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'œil nu et d'une taille d'environ 1cm. Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums. La distribution architecturale de ces éléments est différente chez l'homme et chez la femme: les lobules graisseux sont plus allongés dans le sexe féminin, séparés par des septums très verticaux, alors que la graisse masculine est organisée en lobules plus arrondis, avec des septums plus irréguliers.

b-) septums interlobulaires:

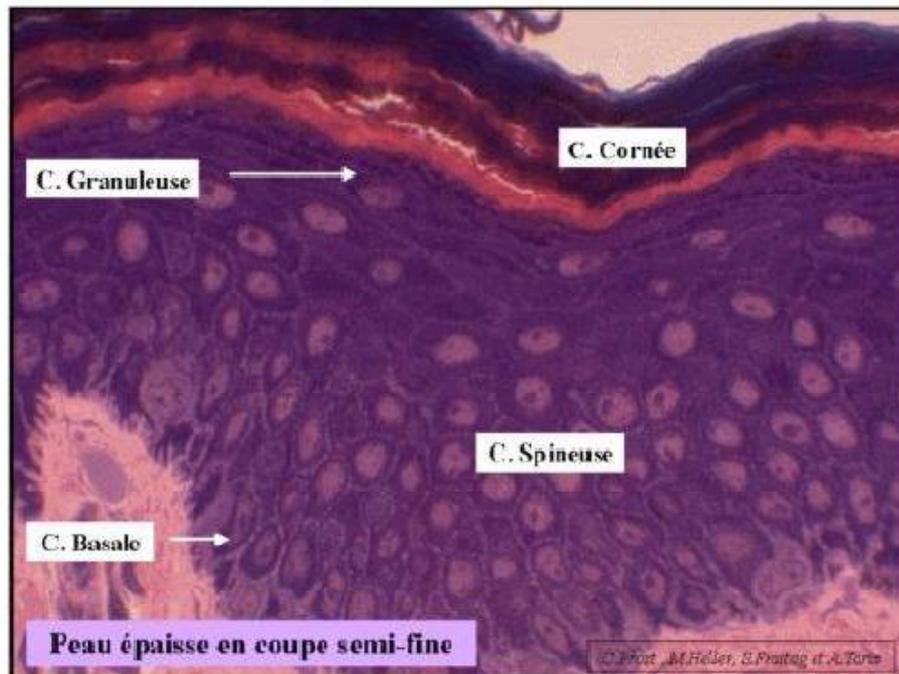
□ Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines et des nerfs. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

□ L'ensemble « *peau* » et ses phanères (ongles, poils) se nomme le tégument.



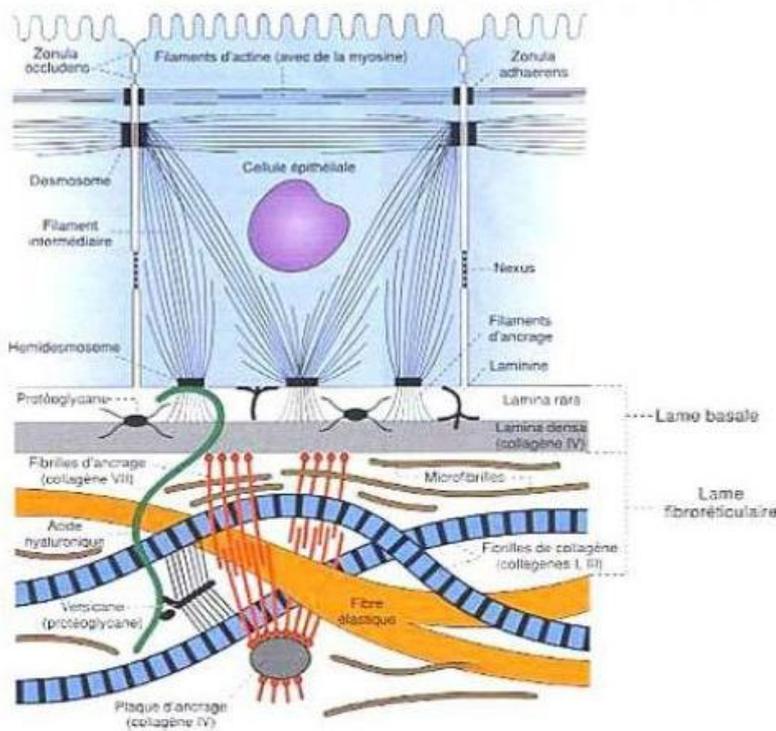
J. Poirier, Histologie humaine, fascicule 7, édition Maloine

Histologie de la peau

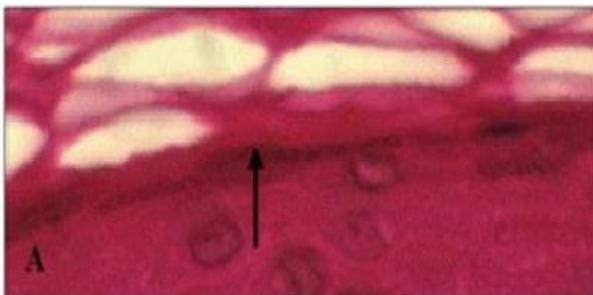


CD Histologie moléculaire de l'épiderme C. Prost

Histologie de la peau



Rappel sur les systèmes de jonction.
 Tiré du livre:
 Précis d'Histologie
 Sobotta
 Edition Lavoisier

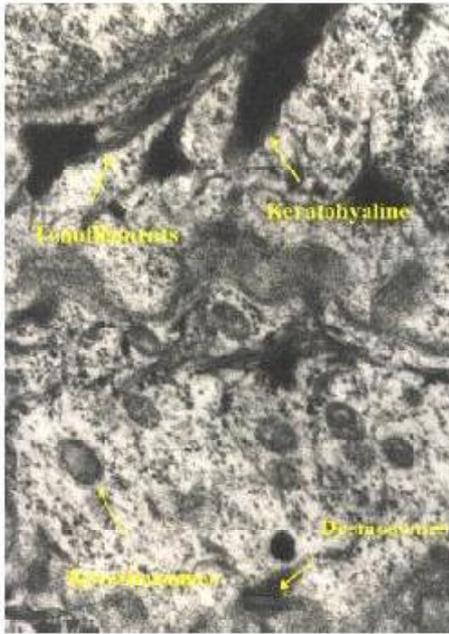


Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme forment une à deux assises de cellules en peau fine (A), trois à quatre en peau épaisse (B).



Ils sont aplatis, à noyau parallèle à la jonction dermo-épidermique et à cytoplasme rempli de granulations.

CD Histologie moléculaire de l'épiderme C. Prost



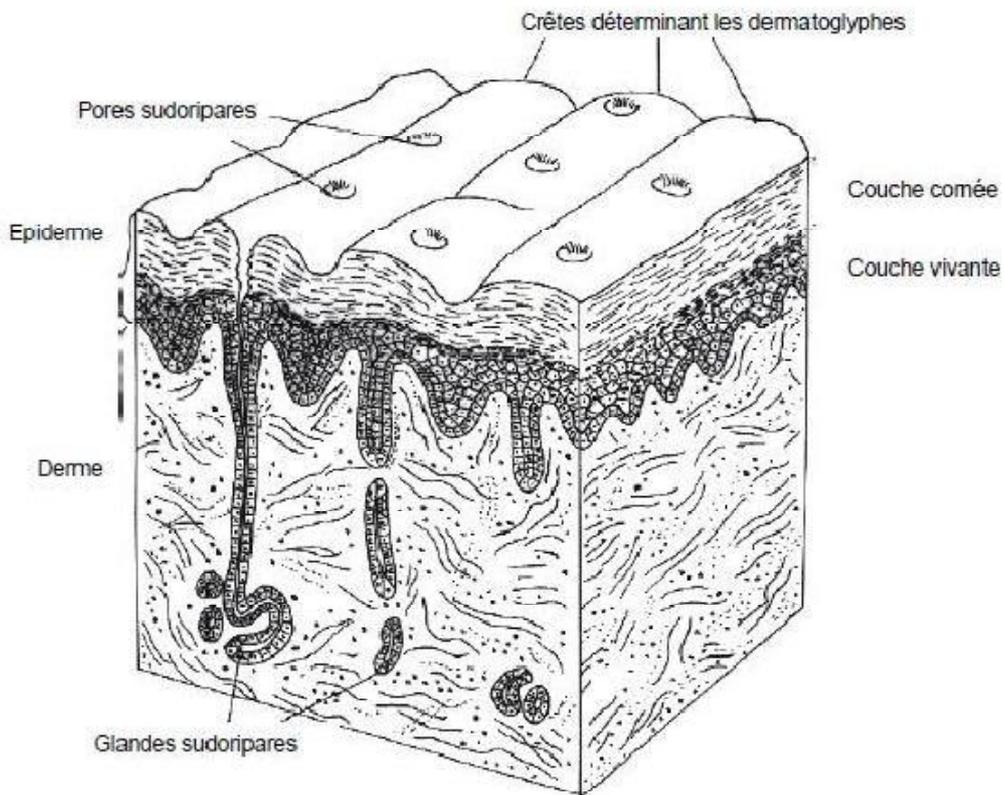
Les grains de kératohyalines (KH) sont en fait des plages étoilées, sans membrane limitante, très denses aux électrons, intimement associées aux tonofilaments (tf).

Les kératinosomes petits organites ovalaires, entourés d'une membrane et présentant une striation périodique où alternent des bandes sombres fines et des bandes claires plus larges.

CD Histologie moléculaire de l'épiderme C. Prost



CD Histologie moléculaire de l'épiderme C. Prost



J. Poirier, Histologie humaine, fascicule 7, édition Maloine

III-PARTICULARITES DE LA PEAU CHEZ L'ENFANT :[4, 5]

Durant la grossesse, les glandes sébacées du bébé sont stimulées par les hormones maternelles. Le sébum qu'elles produisent va lubrifier la peau et va protéger le nouveau-né contre les levures et les bactéries.

A la naissance, la peau sera la 1ère protection du bébé face aux nombreuses agressions de l'extérieur. Le duvet appelé lanugo qui recouvre parfois la peau du bébé à sa naissance, disparaîtra à la fin de la première semaine. Le pH de la peau est neutre à la naissance (pH 7).

La peau du nouveau-né est rosée. Elle est couverte à la naissance d'une substance grasse blanchâtre constituée de la sécrétion des glandes sébacées et de débris épidermiques: c'est le vernix caséosa qui s'élimine au premier nettoyage.

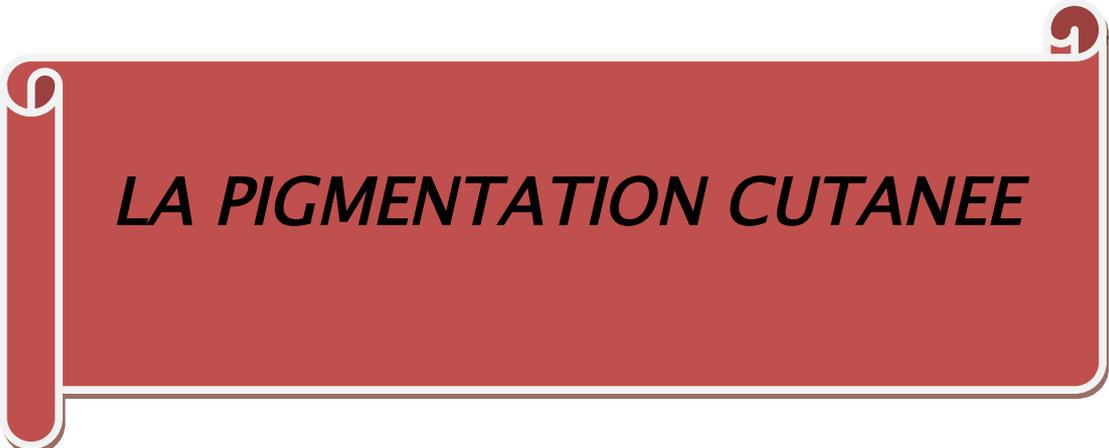
Chez le nouveau-né en position allongé, la peau prend un aspect érythémateux sur les parties déclives. Cet érythème est physiologique, transitoire et prend le nom de Cutis marmorata.

On note une desquamation physiologique de la peau dès les premiers jours de vie. Sur le plan histologique, la peau du nouveau - né offre la même structure que celle de l'adulte. Cependant, l'épiderme renferme très peu de mélanosomes fonctionnels et la peau est très sensible aux rayons UV. Le réseau capillaire du derme est très riche et immature ; il diminue progressivement pour donner un réseau comparable à celui de l'adulte vers l'âge de trois mois.

Sur le plan fonctionnel, la peau assure sa fonction de barrière contre les agressions externes. Cependant, on note un risque d'intoxication systémique accrue après application des préparations topiques. Cela est dû à un rapport surface corporelle/poids du corps, qui est augmenté par rapport à celui de l'adulte. Les

glandes sudorales sont morphologiquement complètes mais le nouveau-né transpire peu.

La majorité des nouveau-nés (quelque soit leur race), sont cliniquement comparables sur le plan tinctorial. Les TDN sont donc visibles de la même manière chez tous les nouveau-nés à l'exception de certains enfants de race noire qui peuvent avoir une peau foncée dès la naissance.



LA PIGMENTATION CUTANEE

Le phénomène de pigmentation cutanée constitue un élément fondamental dans la protection de la peau. La couleur de la peau résulte de la superposition de 4 couleurs : le jaune des caroténoïdes, le rouge de l'oxyhémoglobine des capillaires dermiques, le bleu de l'hémoglobine des veinules dermiques et surtout le brun de la mélanine des kératinocytes. Celle-ci est responsable de la pigmentation cutanée qui s'intensifie sous l'effet des rayonnements solaires, c'est le phénomène de bronzage qui assure la photoprotection de la peau. Un ensemble de structures sont impliquées dans le phénomène de pigmentation cutanée. [6]

A- Les mélanines

La pigmentation, c'est-à-dire la couleur des pigments mélaniques dépend essentiellement de facteurs génétiques. La différence de couleur de peau entre les individus s'explique alors par la qualité et la quantité de pigments produits par les cellules. Les mélanines jouent un rôle prépondérant dans le déterminisme de la couleur de la peau. Le rôle de la mélanine est de protéger la peau contre les rayonnements ultraviolets du soleil qui accentuent le processus de vieillissement et les risques de cancer. Les mélanines ont la propriété essentielle d'absorber le rayonnement qui n'a pas été réfléchi à la surface de la peau. Elles constituent un groupe hétérogène de pigments représenté par deux familles, dont les structures chimiques sont représentées au niveau de la figure 1 :

- Les phéomélanines : de couleur jaune ou rouge, riches en soufre prédominant chez les sujets roux. Elles sont synthétisées à partir de deux acides aminés : la tyrosine et la cystéine. [7-9]
- Les eumélanines : de couleur noire ou marron, pauvres en soufre, présentes chez les sujets bruns et noirs. Elles sont synthétisées chez les sujets noirs.

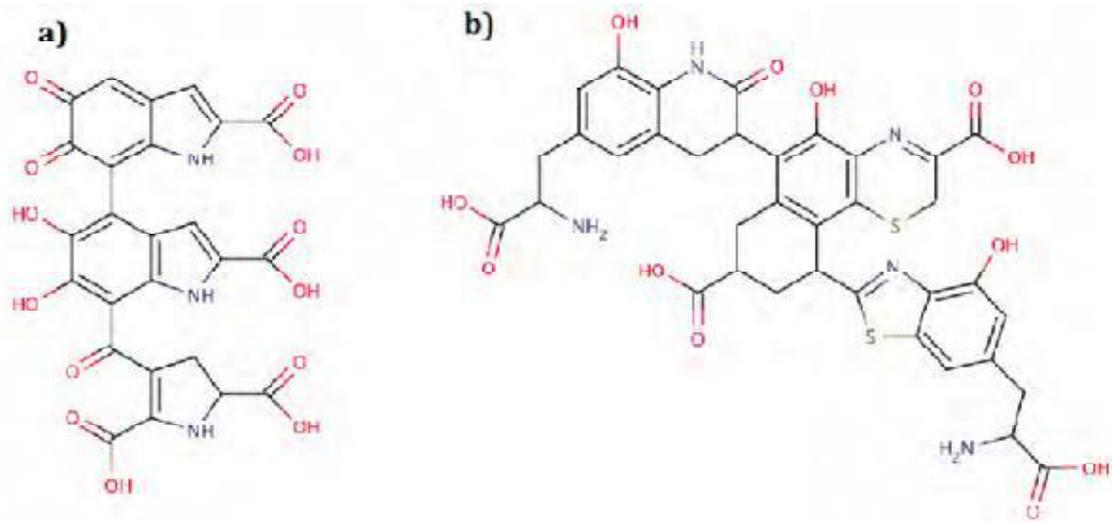


Figure 1 : structure chimique de l'eumélanine a) et de la phéomélanine b)

La plupart des individus synthétisent les deux familles mais une seule prédomine. La mélanine est synthétisée par les mélanocytes (figure 2) situés dans la couche basale. Elle se présente sous la forme de particules solides sphériques de 20 à 40 nm de diamètre, ce sont les mélanosomes.

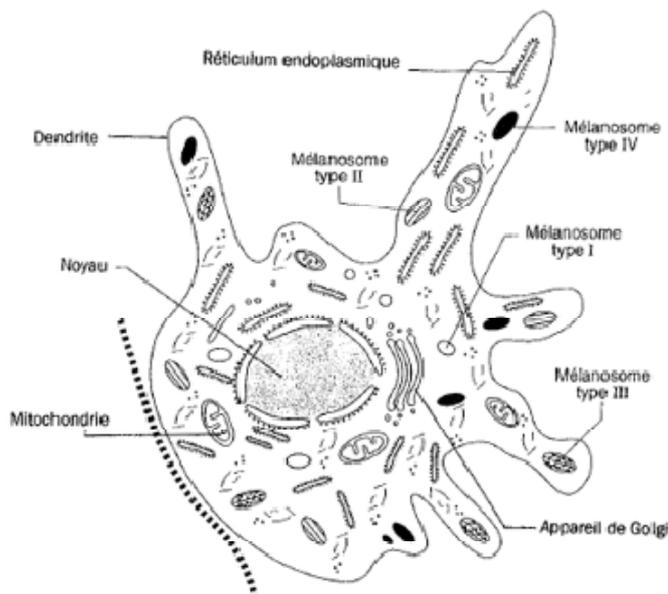


Figure 2 : Schéma de l'aspect ultrastructural d'un mélanocyte cutané [10]

La couleur de la peau ne dépend pas du nombre de mélanocytes mais de leur fonctionnement, c'est-à-dire du nombre et de la taille des mélanosomes. Les mélanosomes des individus à peau foncée sont plus gros et plus volumineux que ceux des individus à peau claire. Ainsi, la quantité de mélanine synthétisée est supérieure chez les individus à peau foncée.

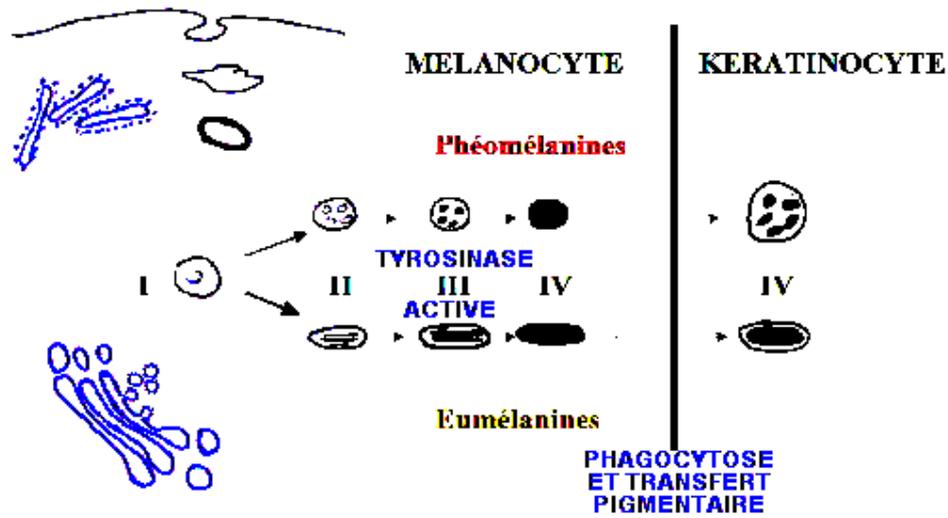


Figure 3: maturation des mélanosomes[7]

Les mélanosomes sont synthétisés sous forme de prémélanosomes (figure 3) dérivant du réticulum endoplasmique lisse, puis subissent une maturation dans l'appareil de Golgi. Ces derniers contiennent un empilement de mélanofilaments où la mélanine est déposée de manière ordonnée. Les mélanosomes ainsi pigmentés sont transférés aux kératinocytes avoisinants.

Afin de classer les sujets selon leur niveau naturel de photoprotection, une classification par phototype a été proposée en 1975 par Fitzpatrick (tableau 1). Malgré les nombreuses critiques émises à son égard, elle demeure toujours d'actualité et permet de définir facilement les susceptibilités individuelles au soleil.

Cette classification simple est basée sur l'intensité de la pigmentation constitutive (couleur de la peau et des cheveux), la sensibilité au soleil et la capacité à bronzer des individus. Initialement, seuls les phototypes I à IV étaient répertoriés (décrivant les peaux caucasiennes) ; les phototypes V et VI ont ultérieurement été ajoutés pour compléter cette classification et caractériser les peaux brunes et noires.

Tableau. 1 : Classification phototypique de Fitzpatrick

Phototype	Cheveux	Carnation	Ephélides	Erythème	Bronzage
0	Blanc	Rose	0	Constant	0
I	Roux	Laitieuse	+++	Constant	0
II	Blonds	Claire	++	Constant	Hâle léger
III	Blonds	Claire	++	Fréquent	Hâle
IIIa	Châtains	Mate	+	Fréquent	Hâle foncé
IV	Bruns	Mate	0	Rare	Foncé
V	Bruns	Mate	0	Exceptionnel	Très sombre
VI	noirs	noire	0	Absent	Noir

*La barrière mélanique absorbe près de 90% des rayonnements UV.

B- Mécanisme de la pigmentation

A l'origine de la synthèse de mélanine (figure 4) se trouve une hormone : la POMC (Pro- Opiomélanocortine). Elle est sécrétée par la glande pituitaire des mammifères et clivée en MSH (Melanocyte stimulating Hormon ou Mélanotropine) et ACTH (Adénocortico Tropin Hormon) par des enzymes appelées proconvertases.

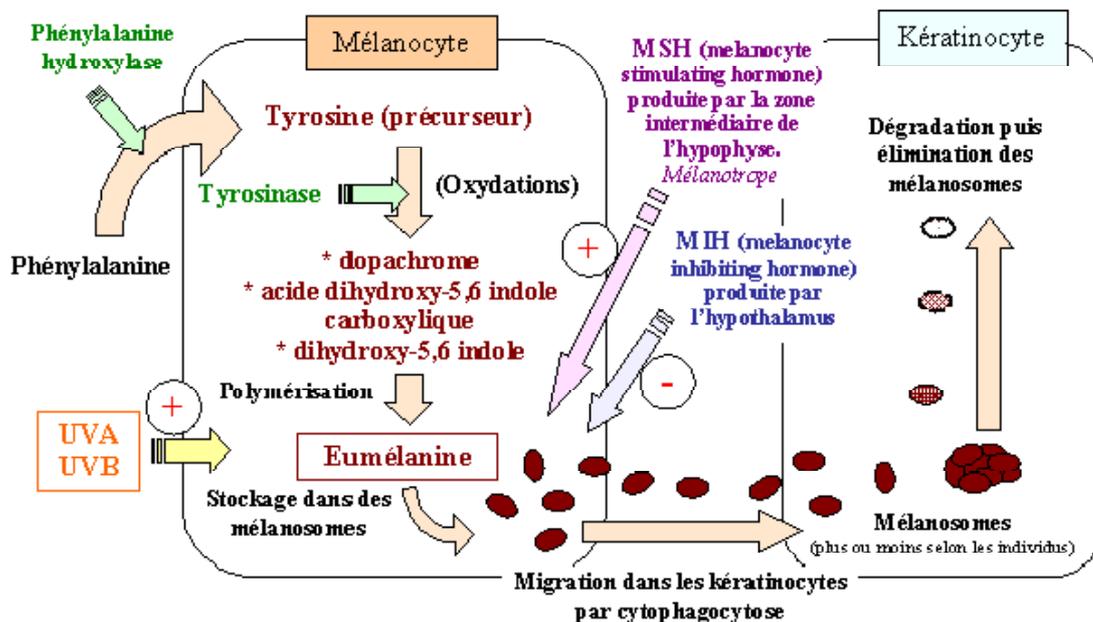


Figure 4 : schéma simplifié de la mélanogénèse[7]

L' α et la β -MSH se lient à des récepteurs situés sur diverses cellules. Les récepteurs présents sur la membrane des mélanocytes sont les MC1-R. En se liant au récepteur, la MSH stimule la mélanogénèse. Après liaison de la MSH, il y a oxydation de la tyrosine en DOPA (dihydroxyphénylalanine) par une enzyme, la tyrosinase. Cette enzyme, oxyde ensuite la DOPA en dopaquinone. A partir de ce point, deux voies métaboliques bien distinctes apparaissent, l'une conduisant aux eumélanines, l'autre aux phéomélanines.

Deux hormones et une vitamine interviennent également dans ce processus :

- Les oestrogènes
- La vitamine D, dont le récepteur se situe dans le cytoplasme des mélanocytes. Elle active la phospholipase qui aide à la formation d'acide arachidonique. Ceci conduit à la formation de prostaglandines stimulant la division des mélanocytes.
- Les leucotriènes stimulant les mitoses des mélanocytes.

Au cours du mécanisme de pigmentation, les mélanocytes transportent les mélanosomes et les transfèrent aux kératinocytes avoisinants grâce aux prolongements cellulaires (dendrites) qu'ils émettent en direction de ces derniers, au sein de la couche basale. Les dendrites contiennent de l'actine et des microtubules qui jouent un rôle dans le mouvement des mélanosomes. Ce phénomène a lieu au sein de l'unité épidermique de mélanisation (UEM), présentée sur la figure 5.

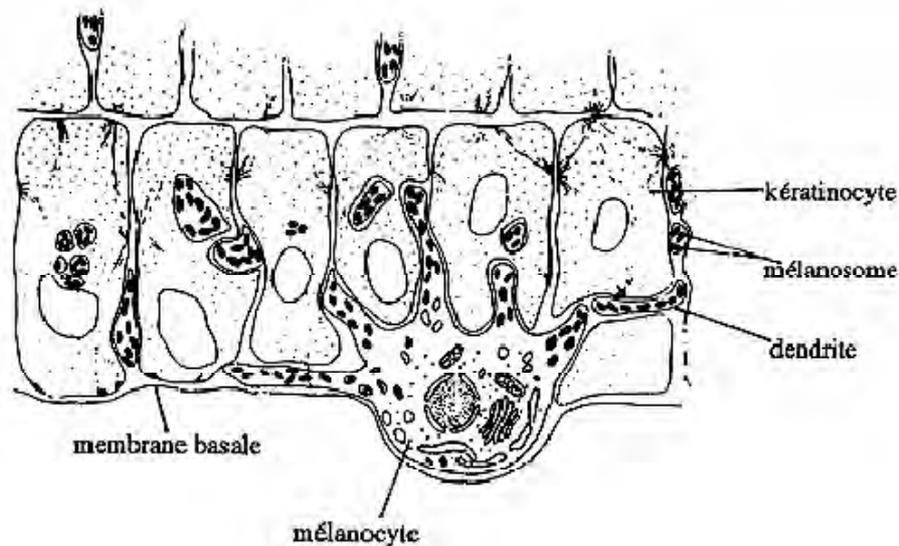


Figure 5 : unité épidermique de mélanisation (UEM)

Le transfert des mélanosomes aux kératinocytes s'effectue selon 3 mécanismes :

- Par cytophagocytose : le kératinocyte phagocyte l'extrémité du dendrite du mélanocyte.
- Par injection directe du mélanosome au kératinocyte par fusion des membranes plasmiques des deux cellules et communication des cytoplasmes.
- Par libération du mélanosome dans l'espace intercellulaire puis capture par le kératinocyte. [7]

Le mélanosome va ensuite subir une dégradation au sein du kératinocyte, par des enzymes lysosomiales dont des phosphatases alcalines, contenues dans le phagolysosome. La mélanine est ensuite éliminée soit à la surface de l'épiderme par desquamation des kératinocytes soit éliminée par voie lymphatique, au niveau du derme.

C- Régulation de la mélanogenèse

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

C-1 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 car 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.

Il existe deux phénomènes de pigmentation :

La pigmentation immédiate ou directe [11]

Dans les minutes qui suivent l'irradiation solaire, une pigmentation légère apparaît, mais elle n'est que transitoire et disparaît en quelques heures. Cette pigmentation rapide ou phénomène de Meirrowsky, est induite principalement par les UVA et la lumière visible.

D'un point de vue biochimique, il s'agit d'une photo-oxydation superficielle, non enzymatique de la mélanine préexistante ou de ses précurseurs et non pas d'une néo synthèse de pigments. Il n'ya donc pas d'augmentation du nombre de mélanocytes, ni d'activation de la tyrosinase. Le phénomène de pigmentation immédiate est le résultat d'une augmentation du nombre de mélanosomes, d'un allongement des dendrites, d'une dispersion et d'une modification de la répartition des mélanosomes dans les kératinocytes.

La pigmentation retardée ou indirecte

La pigmentation retardée correspond au bronzage et elle est essentiellement déclenchée par les UVA et les UVB. Contrairement au phénomène de pigmentation immédiate, il s'agit d'une véritable néo synthèse de mélanine avec une profonde photo-oxydation enzymatique, au cours de laquelle tous les stades de la mélanogénèse sont stimulés

C-2 Les facteurs génétiques

Chez l'homme, cinq gènes principaux seraient impliqués dans la régulation des variations de pigmentation de la peau. Ces derniers contrôleraient pratiquement tous les stades de la mélanogénèse en codant pour la migration des mélanocytes, la tyrosinase, la taille des mélanosomes, la synthèse des protéines de structure du mélanosome, le transport du cuivre et la migration des mélanosomes vers les kératinocytes. Les caractéristiques du mélanosome sont codées par des gènes de l'ADN du mélanocyte. La mélanogénèse débute lorsque la synthèse d'ADN mélanocytaire est terminée.

Les principaux gènes identifiés sont les suivants :

☐Le gène de la tyrosinase : locus albino

Ce gène est situé sur le chromosome 11. Des mutations dans ce gène conduisent à une absence d'expression ou perte de l'activité enzymatique. Ceci explique les différentes formes d'albinisme caractérisées par une absence totale de mélanine.

☐Le gène TRP1 (Tyrosinase Related Protein) : locus brown

Il est situé sur le chromosome 9. Une mutation de ce gène serait à l'origine de la canitie chez l'homme.

C-3 Les hormones sexuelles (chez l'adulte)

Le rôle des hormones sexuelles dans la pigmentation a été mis en évidence d'après des observations faites chez des femmes enceintes. Une hyperpigmentation des zones mamelonnaires, génitales et du visage a été notée chez des femmes enceintes. Ceci est expliqué par une augmentation des mélanocytes actifs. Seulement les mélanocytes de certaines zones localisées seraient sous influence hormonale.

C-4- Les peptides proiomélanocortiques

L' α MSH et l'ACTH sont largement impliquées 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 proiomélanocortine (POMC). Ces hormones peuvent être libérées dans la circulation ou sécrétées par les kératinocytes. L' α MSH et l'ACTH se fixe 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 qui 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.

C-5 La mélatonine

Cette hormone sécrétée par l'épiphyse inhiberait la sécrétion de l' α -MSH, hormone mélanotrope synthétisée par l'hypophyse. Ainsi, la mélanine contrôlerait indirectement la mélanogénèse. Ce phénomène est à l'origine des changements de pelage des animaux.

C-6 Le monoxyde d'azote (NO) [12]

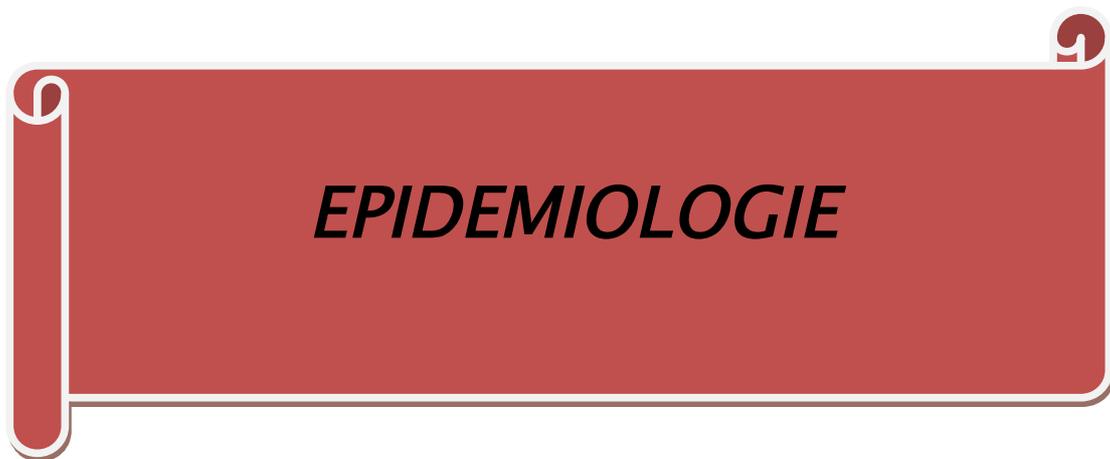
Dans l'épiderme, les UV activent une NO synthase de type neuronal et augmentent la production de NO impliqué dans l'apparition d'érythèmes cutanés et dans la transmission du signal mélanogénique des UV. Le NO, produit par les kératinocytes et les mélanocytes, stimulent la mélanogénèse des mélanocytes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

C-7 Rôle de barrière vis-à-vis des rayons solaires

Parallèlement au mécanisme de pigmentation, plusieurs phénomènes vont apparaître afin de limiter la pénétration des rayons solaires à travers la peau et par conséquent les dommages occasionnés tant au niveau cellulaire que tissulaire :

- *Épaississement de la barrière cornée* : l'irradiation UVB induit une augmentation du nombre et de l'épaisseur des différentes couches des kératinocytes dans l'épiderme vivant, une kératinisation accrue et un épaississement de la couche cornée. Le nombre de cornéocytes se trouvent pratiquement doublé. Le but de cet épaississement est de soustraire les cellules de la couche basale (où ont lieu toutes les mitoses des cellules épidermiques, permettant son élaboration) à atteindre des UV les moins pénétrants, ceux-ci étant épuisés avant d'atteindre la couche germinative. Avec la répétition des expositions, moins d'UVB responsables d'érythème parviennent dans les papilles dermiques et le matériel génétique est soustrait à l'action mutagène des UV. Cependant, certaines études montrent que le rôle photoprotecteur de l'épaisseur de la couche cornée est néanmoins modeste.

- *Acide urocanique et lipide de surface* : l'acide urocanique est sécrétée à la surface de la peau par la sueur **exocrine**. Il est produit par la désamination de l'histidine sous l'influence d'une histidinase activée par les UV. Cette molécule absorbe les UVB et les UVC. L'exposition aux UVA et UVB induit une augmentation des lipides, en particulier, des céramides, dans le *Stratum corneum*. ; ceux-ci contribuent à absorber les UVB.[13]



EPIDEMIOLOGIE

I-La répartition mondiale

Le nombre d'études effectuées, a propos de la distribution des éphélides est très. Le tableau suivant illustre la prévalence des taches de rousseur dans quelque pays.

Tableau 2 : répartition mondiale des éphélides

	Prévalence des éphélides	Tranche d'âge étudiée	Constatations
Pays Bas [14]	47.8%	Population générale	
Chine [14]	19 %	Adolescents	ATCD familiaux + chez 50% des cas →Fort risque familial
Allemand[14]	16%	Population générale (âge moyen 49 ans, 50% femmes)	
Israel[15]	13.2%	Males de 17 ans	
Taiwan	15,24% à Penghu[16] 8,38% à Kaohsiung)[17]	Les écoliers	-Humidité annulle : Penghu : 82% Kaohsiung : 77% -l'indice annuel moyen de l'ultraviolet est similaire →L'apparition des éphélides est influencée à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux.
Inde (Cachemire) [18]	3.5%	Enfants scolarisés	-Prédiliction féminine : 65% -les éphélides sont plus répandues dans le groupe d'âge de 9-11 ans (42,9%).

Les éphélides sont plus fréquemment observées chez les individus de descendance européenne blanche que chez les individus d'origine asiatique. L'incidence dans les autres groupes raciaux est inconnue, bien que les éphélides semblent être moins fréquentes plus que la peau est sombre.

Les facteurs de risque incluent la peau claire et la propension à brûler plutôt que le bronzage ainsi que d'autres facteurs génétiques et environnementaux (antécédents familiaux, taux d'humidité élevé, exposition au soleil...)

II- Race

Les éphélides sont plus fréquentes chez les blancs à peau claire et aux cheveux roux ou blonds que chez les individus d'autres races.

Tableau 3 : Les éphélides, facteurs pigmentaires et constitutionnels: étude du département d'épidémiologie en Pays Bas (échantillon de 272 volontaires)[19]

Facteurs	catégorie	Présent %	Absent %	OR	
				Brut (95% CI)	Ajusté (95% CI)
Couleur des yeux	Marron	16 (21)	19 (27)	1.0	
	vert noisette	84(109)	81 (115)	1.22(0.62 ;2.39)	1.21(0.60 ;2.43)
	bleu				
Couleur des cheveux	brun noir	26 (34)	25 (36)	1.0	
	rouge blond	74 (96)	75 (106)	0.96(0.54 ;1.71)	0.89(0.49 ;1.64)
Type de peau	Roux	48 (62)	62 (88)	1.0	
	Brune	52 (68)	38 (54)	1.79(1.07 ;2.98)	1.91(1.15 ;3.15)

Le tableau montre une association étroite entre les cheveux roux, la peau claire et les éphélides chez la population étudiée.

III- Sexe

La répartition des éphélides est la même chez les deux sexes.

IV- Age

Généralement, les éphélides apparaissent pour la première fois à l'âge de 2 ans et augmentent de nombre chez les jeunes adultes. Pour les plus âgés, le nombre diminue habituellement.

V- Mortalité / morbidité

Les éphélides ont un impact sur l'apparence, mais ne sont pas associées à un risque de mortalité. Elles peuvent être graves lorsqu'elles sont révélatrices d'autres maladies, telle que la xérodermie pigmentaire.

VI- Ephélides et mélanome [20]

Les taches de rousseur sont clairement associées à un risque accru de mélanome selon Bliss et al ; ces derniers ont effectué une méta-analyse de 10 études cas-témoins et ont constaté que les 7 études qui ont analysé les taches de rousseur, ont signalé une association avec la formation de mélanome. Le risque était élevé, plus les taches de rousseur étaient denses. Ils ont également trouvé l'association des cheveux blond / roux, des yeux bleus et de la peau claire avec le mélanome. Cela a été confirmé dans de nombreuses études, y compris une étude de 423 mélanomes primaires et 678 témoins aux États-Unis où les cheveux blonds / roux, les yeux bleus et la présence de taches de rousseur avant l'âge de 15 ans étaient associés au mélanome.

De toute évidence, la pigmentation claire et les taches de rousseur sont un facteur de risque de mélanome.



ETIOPATHOGENIE

Les éphélides sont de petites macules de couleur brune foncée, localisées sur la peau exposée au soleil. Elles apparaissent tôt dans l'enfance, et sont associées au type de peau claire et aux cheveux roux ; ce qui suggère que leur formation chez les juvéniles est génétiquement déterminée. Bataille et al. (2000) ont montré que les effets génétiques additifs expliquaient 91% de la variance dans le nombre des éphélides. Conformément à cela, un certain nombre de gènes ont été jugés importants pour la formation des taches de rousseur, y compris MC1R, IRF4, ASIP, TYR et BNC2 (tableau 4).

Tableau 4: les différents gènes impliqués dans la formation des éphélides [2]

Gène	Phénotype	Référence
MC1R	Cheveux roux, peau claire, sensibilité aux UV, éphélides	Robbins et al. (1993), Kijas et al. (1998), Vage et al. (1999) Flanagan et al. (2000), Bastiaens et al. (2001), Duffy et al. (2004), Rouzaud et al. (2006), Sulem et al. (2007), Eriksson et al. (2010)
IRF4	Les yeux bleus, cheveux marron, éphélides, sensibilité au soleil	Sulem et al. (2007), Duffy et al. (2010b), Eriksson et al. (2010)
ASIP	Cheveux roux, éphélides, sensibilité au soleil	Sulem et al. (2007, 2008), Duffy et al. (2010a), Eriksson et al. (2010)
TYR	Cheveux blonds, yeux bleus, éphélides	Sulem et al. (2007), Eriksson et al. (2010)
BNC2	Ephélides, saturation des couleurs de la peau	Eriksson et al. (2010), Jacobs et al. (2013)

ASIP: agouti signaling protein; MC1R: melanocortin-1-receptor; TYR: Tyrosinase

A)- Le MC1R : le premier gène responsable des éphélides

A-1-Lien entre les variantes du gène MC1R et la couleur de la peau [21]

Deux types de mélanine sont présents dans la peau humaine. L'eumélanine noire photoprotectrice, et la phéomélanine rouge, qui peut contribuer aux lésions cutanées induites par les UV en raison de son potentiel de génération de radicaux libres en réponse au rayonnement ultraviolet. Les individus aux cheveux roux, ont une prédominance de phéomélanine dans les cheveux et la peau et / ou une capacité réduite à produire de l'eumélanine, ce qui peut expliquer pourquoi ils ne bronzent pas et sont à risque de rayonnement ultraviolet.

Les proportions relatives de phéomélanine et d'eumélanine sont régulées, chez les mammifères, par l'hormone de stimulation des mélanocytes, qui agit via son récepteur de mélanocortine 1 (MC1R).

La stimulation du MC1R par l'hormone alpha-mélanocyte-stimulant (α -MSH) et d'autres peptides pro-opiomélanocortine (POMC), conduisent à l'adénylate cyclase et à l'AMPc, ce qui se traduit par la synthèse du pigment photoprotecteur noir d'eumélanine au lieu de la phéomélanine rouge.

La phéomélanine, qui peut contribuer à la carcinogenèse cutanée en produisant des radicaux libres en réponse au rayonnement ultraviolet, est principalement présente chez les individus avec des cheveux roux et une peau blanche, ce qui peut expliquer la sensibilité au soleil et l'incapacité de bronzage chez ces individus.

A-2-Structure du gène MC1R

a)-Le gène

Les gènes codants pour la famille des récepteurs mélanocortine (MCR) ont été clonés en 1992 [22, 23]. Le gène *MC1R*, qui est localisé chez l'homme en 16q24.3, s'étend sur une large région de 12 kb et se constitue d'un seul exon de 954 pb.

Les différentes études de séquençage réalisées sur des populations des individus de phototype variable, ont permis d'identifier un nombre important de variantes du récepteur (> 65), à la fois dans la région codante du gène [24-26] ; mais également au niveau du promoteur[27].

Malgré ce grand polymorphisme, le gène *MC1R* est très bien conservé au cours de l'évolution, et il est présent chez de nombreuses espèces mêmes très éloignées. De plus, les variantes du gène *MC1R* ont été sélectionnées au cours de l'évolution de manière très précise selon les populations, avec une influence importante de l'environnement. Ainsi, le niveau de polymorphisme est moins important chez les populations négroïdes, où la pression de sélection, associée au niveau d'exposition solaire plus importante, fait que seules les variantes fonctionnelles du récepteur MC1R ont été conservées dans ces populations.

A l'inverse, dans les populations caucasiennes à peau claire, de nombreux variantes du récepteur MCR,1 sont retrouvées et sont associées aux différents phototypes [28, 29]

La caractérisation et le séquençage du promoteur de *MC1R*, a permis d'identifier la région régulatrice minimale nécessaire à la transcription du gène (-517 à -282) et de définir un certain nombre de sites potentiels de liaison pour plusieurs facteurs de transcription (SP-1, CREB, MITF, USF-1)[30]

b) La protéine

Le gène *MC1R* code pour une protéine de 317 acides aminés, d'environ 37 kDa, [31]. C'est un récepteur à 7 domaines transmembranaires, couplé à la protéine G (*Figure 6*) [32] [25]. Il appartient à la famille des récepteurs mélanocortines qui comprend cinq membres (*MC1R*, *MC2R*, *MC3R*, *MC4R*, *MC5R*), exprimés selon leur fonction (*MC2R*, *MC3R* et *MC4R* sont absents dans les mélanocytes).

Le domaine **extra-cytoplasmique** du récepteur, va permettre la liaison aux différents ligands (α -MSH, ACTH, ASIP), pour une activation ou pour un blocage de la voie intracellulaire.

Les domaines **trans-membranaires** permettent l'ancrage à la membrane, même si le récepteur n'est pas totalement fixé, et peut se déplacer le long de la membrane pour une meilleure implantation.

Enfin, les domaines **intra-cellulaires** interviennent dans la transmission du signal pour activer la voie de la protéine kinase A (PKA)m en se liant avec les différentes sous-unités de la protéine G.

c) Les différentes variantes du récepteur MC1R et leurs associations aux phototypes

Les différentes variantes génétiques du récepteur *MC1R*, principalement situées dans les régions cytoplasmiques (*Figure 6-a*), n'ont pas les mêmes incidences au niveau fonctionnel ; et seules certaines d'entre elles auront des effets sur la pigmentation.

Il est clairement établi que les variantes du récepteur *MC1R*, sont pour une grande partie, associées avec les différences de couleur de la peau, et permettent de caractériser les six phototypes.

La répartition géographique variable de la pigmentation (*Figure 6-b*), est liée au processus de sélection des variantes génétiques de *MC1R* au cours de l'évolution [33].

Différentes études ont ainsi associé de manière significative les variantes R151C, R160W, D294H, R142H, 86insA, 537insC avec le phototype I, de manière d'autant plus importante à l'état hétérozygote (exp : R151C et 537insC)[34]. Ces variantes sont associées à une perte d'activité fonctionnelle du récepteur, qui conduit à une diminution de la synthèse de l'eumélanine[35, 36]. Par contre, ces variantes ne sont que très rarement retrouvées chez les individus à peau noire[37].

De la même manière, la présence des taches de rousseur est multipliée par 3 en présence d'une variante à l'état homozygote et par 11 à l'état hétérozygote.[38]

A-3-Le risque de mélanome et autres cancers

L'étude du polymorphisme de *MC1R*, ne se limite pas à de simples associations phénotypiques. Les variantes de *MC1R* dans les phototypes I et II, (V60L, R151C, R160W, D294H) sont également associées à des prédispositions variables de développer des tumeurs cutanées, comme les mélanomes et les carcinomes.

Des études réalisées en Australie sur les cancers de la peau, du type carcinomes baso-cellulaires (BCC) ou squameux (SCC), ont montré que la présence des variantes du récepteur MCR1, augmentait par 3,15 le risque, avec une pénétrance augmentée par la présence conjointe de plusieurs variantes[39]. Des études comparables réalisées dans différents pays (Angleterre, Australie, France, Pays-bas) sur le mélanome, aboutissent aux mêmes conclusions.

Les variantes V60L, D84G, R151C, R160W, et D294H sont systématiquement associées à des risques accrus de mélanome, pouvant aller de 4 à 16 fois, selon la présence d'une ou plusieurs variantes.[40]

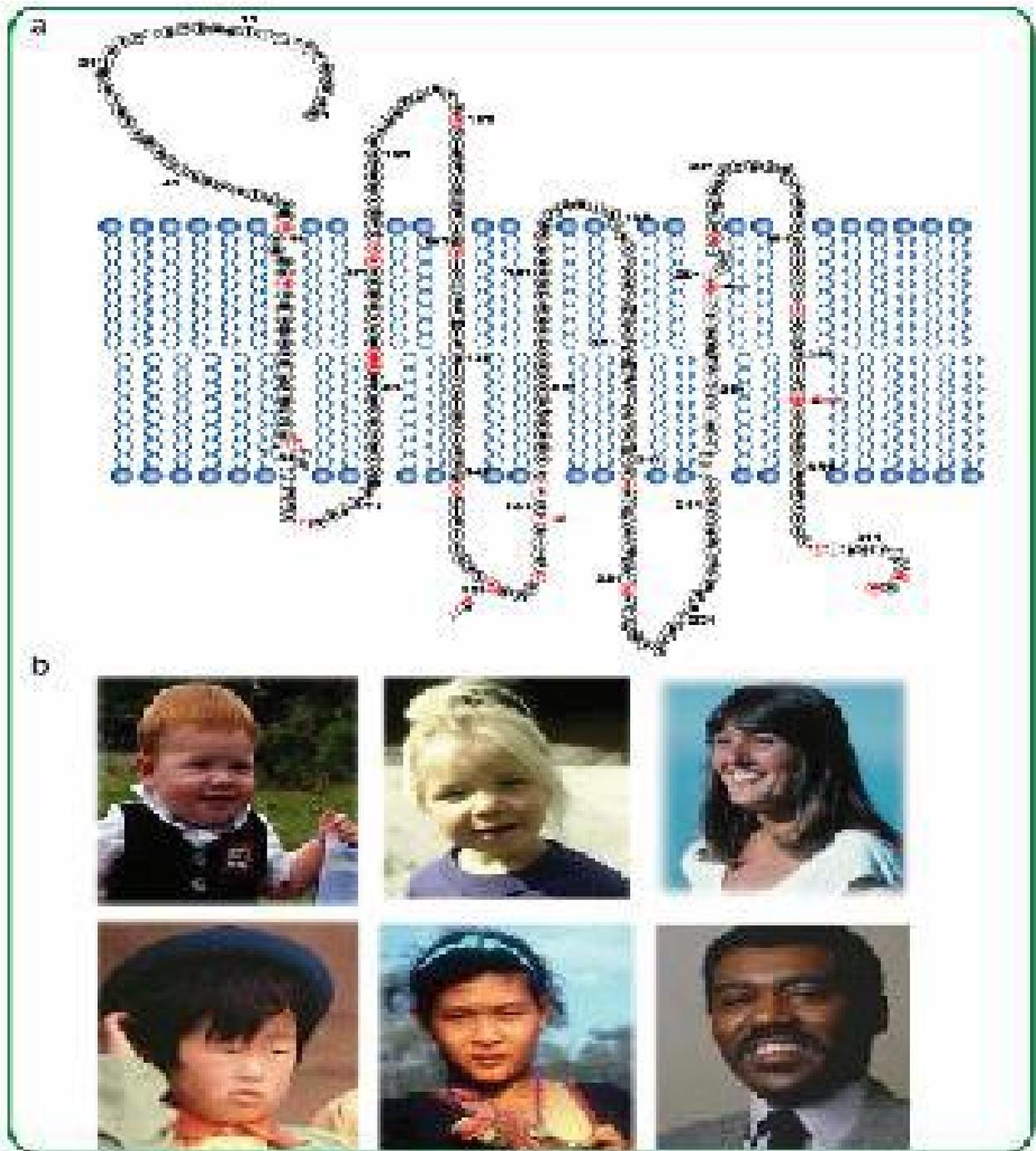


Figure 6 : structure de MC1R et variantes associées à la couleur de la peau et au risque de mélanome

A-4-Etude du département de dermatologie en Pays bas, 2001[41]

Deux études ont montré l'association entre les variantes des allèles MC1R et les taches de rousseur. La première étude a enregistré le nombre des taches de rousseur sur les sites atteints, jusqu'à un maximum de 7 sites, y compris le visage, les épaules, le dos et les bras. Ils ont trouvé une association significative ($P < 0,0001$) entre les variantes du gène MC1R et le nombre de sites des éphélides.

La deuxième étude a enregistré les niveaux de lésions cutanées induites par les UV. Des associations significatives entre toutes les variantes de gènes MC1R et les variantes des allèles des cheveux roux (Arg151Cys, Arg160Trp et Asp294His), ont été prouvées.

a) Association entre les variantes les plus courantes du gène MC1R et les éphélides

Parmi les 27 variantes de gène MC1R qui ont été retrouvées, 9 sont les plus courantes : Val60Leu, Asp84Glu, Val92Met, Arg142His, Arg151Cys, Arg160Trp, Arg163Gln, His260Pro et Asp294His. 18 variantes ont montré une fréquence $< 0,5\%$ des allèles totaux. Sur la population totale de l'étude, 261 sujets (27,1%) n'avaient pas de variantes de gène MC1R, 440 (45,7%) avaient une variante de gène MC1R, 251 (26,1%) avaient deux variantes de gène MC1R et 10 (1,1%) avaient trois variantes de gène MC1R.

Les données génotypiques indiquent que les variantes de gène MC1R, Arg151Cys, Arg160Trp et Asp294His homozygotes et les hétérozygotes, contribuent à une forte prévalence des cheveux roux et des éphélides dans l'enfance. Le classement génotypique suggère également que toutes les autres variantes courantes agissent comme des allèles récessifs, dans diverses combinaisons avec d'autres allèles.

Toutes les variantes de gène MC1R communes, étaient fortement associées aux éphélides chez les enfants. L'Asp294His en association avec une autre variante de gène MC1R présentait le risque le plus élevé d'éphélides suivi par His260Pro, Arg142His et Arg151Cys en combinaison avec une autre variante d'allèle.

Dans cette population, le risque des éphélides, attribuable aux variantes de gène MC1R était de 60%, ce qui indique que 60% des éphélides dans la population étaient causées par des variantes de gène MC1R. Cependant, l'expression du gène n'est pas complète car la moitié des porteurs n'ont pas d'éphélides.

b) Les éphélides sont fortement associées aux variantes de gènes MC1R indépendamment du type de peau et de la couleur des cheveux

Les éphélides chez les enfants étaient fortement associées à la présence d'un seul (odds ratio (OR) 3.1, IC 95% 2.1-4.6) et deux (OR 10.8, IC 95% CI 7.0-16.9) variantes du gène MC1R (tableau 5). L'association était présente dans tous les types de peau. L'OR ajusté pour le phototype à l'aide du test de Mantel-Haenszel était légèrement inférieur à l'OR brut, ce qui indique que les variantes du gène MC1R sont fortement associées aux éphélides chez les enfants, indépendamment du type de peau. Des résultats similaires ont été également trouvés pour les différentes couleurs de cheveux.

Tableau 5. Risque des éphélides et la dépendance des variantes du gène MC1R, stratifiés selon le type de peau

	Tous phototypes		Phototype I et II		Phototype III et IV		OR ajusté
Ephélides chez les enfants	Absent (n=576)	Présent (n=378)	Absent (n=241)	Présent (n=283)	Absent (n=335)	Présent (n=95)	
	218 (37.9)	42 (11.1)	82 (34.0)	24 (8.5)	136 (40.6)	18 (19.0)	
Wt/Var	275 (47.7)	163 (43.1)	112 (46.5)	113 (39.9)	163 (48.7)	50 (52.6)	
Var/Var	83 (14.4)	173 (45.8)	47 (19.5)	146 (51.6)	36 (10.7)	27 (28.4)	
OR⁵ (95% CI)							
Wt⁶/Var⁷ versus Wt/Wt	3.1 (2.1-4.6)		3.5 (2.0-6.0)		2.3 (1.3-4.3)		2.9 (1.9-4.4)
Var/Var versus Wt/Wt	10.8 (7.0-16.9)		10.6 (5.9-19.4)		5.7 (2.7-12.1)		8.4 (5.3-13.3)

Les taches de rousseur chez les enfants, étaient fortement associées à la présence de variantes de gène MC1R indépendamment du type de peau et de la couleur des cheveux ; seulement 42 des 378 sujets avec les éphélides, n'avaient pas de variantes de gène MC1R.

La forte prévalence des variantes de gènes MC1R et des éphélides, et la l'association étroite entre ces variables, indiquent que le gène MC1R contribue largement à l'étiologie des éphélides et suggère que le gène MC1R est le gène majeur des éphélides.

⁵ Odds ratio

⁶ wild-type allele : allele de type sauvage

⁷ Var : variant allele

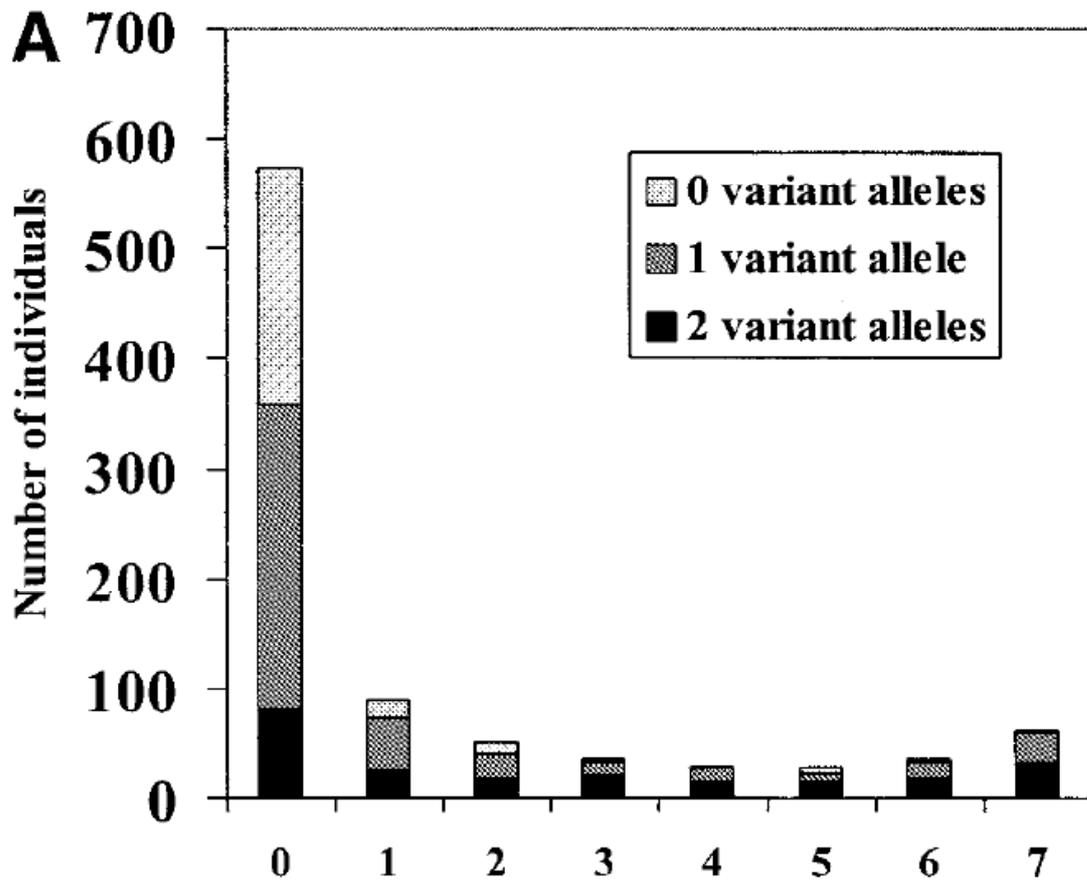


Figure 7. (A) Relation entre le degré d'éphélides et le nombre de variantes de gène MC1R.

B)–les autres gènes s'impliquant dans la formation des éphélides

Des études récentes ont prouvé l'implication de plusieurs gènes supplémentaires dans la genèse des éphélides. Sulem et al. (2007, 2008), ont réalisé des études d'association dans les populations islandaises et néerlandaises et ils ont montré qu'en plus des SNP (single-nucleotide polymorphism) dans le gène MC1R, les SNP dans ou près des IRF4, ASIP et Tyrosinase (TYR), sont associés à la formation des taches de rousseur.

B-1 – ASIP : (Protéine de signalisation Agouti)[42]

L'ASIP est défini par le SNP rs4911442 * C (également appelé ASIP AH). Cette protéine a un effet pareil aux variantes MCR1, vu son association significative aux cheveux roux, aux taches de rousseur et à la sensibilité au soleil. (tableau5)

La similitude dans le phénotype des variantes ASIP et MC1R n'est pas surprenante, car l'ASIP est un antagoniste du récepteur MC1R, (fig.7) ce qui a conduit à prétendre que ASIP AH peut être fonctionnellement ou génétiquement équivalent à un MC1R r-allèle [43]

Cependant, aucune variante de codage n'a été trouvée dans ASIP expliquant l'association susvisée[44] ;d'où on peut conclure que le phénotype observé, est dû à sur l'expression du gène ASIP, conduisant à une augmentation de la production ASIP et par conséquent celles de l'antagonisme MC1R et de la production de Phéomelanine.

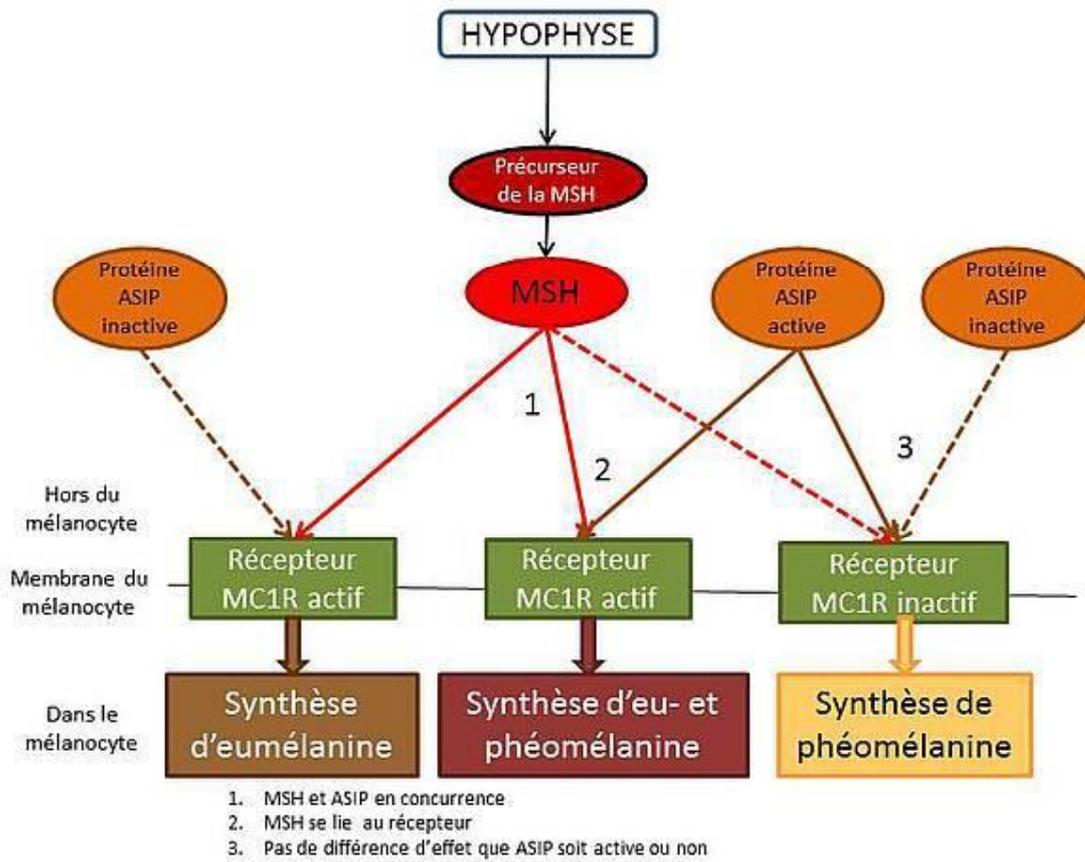


Figure 8 : Gènes intervenant dans la coloration des robes de base.[45]

B-2- les gènes : IRF4 et TYR

Le SNP rs1540771, situé entre les gènes IRF4 et EXOC2 sur le chromosome 6, a également été associé aux éphélides, aux cheveux bruns et à la sensibilité cutanée à l'exposition solaire.[46]

L'implication d'IRF4 dans la pigmentation a été confirmée par Han et al. en 2008, qui ont étudié des populations américaines et australiennes et ont constaté que le SNP rs12203592, dans l'intron 4 d'IRF4, était fortement associé à la couleur des cheveux, de la peau et des yeux ainsi qu'à la réponse bronzante. Ils n'ont pas testé les effets sur les taches de rousseur, mais cela a été confirmé par l'étude de Duffy et al.

Récemment, les effets de l'IRF4 sur la pigmentation se sont révélés être dû au polymorphisme rs12203592, qui transforme la liaison des facteurs de transcription TFAP2A et MITF à un élément régulateur de l'intron 4 d'IRF4, réduisant ainsi l'expression d'IRF4 [47].

Il est important de noter que l'expression réduite du facteur de transcription IRF4 entraîne une réduction de l'expression de TYR et donc des effets sur la pigmentation[47].

Cependant l'expression ou l'activité TYR réduite, et la signalisation MC1R réduite, peuvent contribuer à **l'apparition des éphélides**.

B-3- BNC2

En 2010, Eriksson et al, ont montré que le gène BNC2 était associé aux éphélides. Ce gène a également été impliqué comme facteur contribuant à la saturation des couleurs de la peau.[48]

a)- structure

Le gène BNC2 code la protéine Basonucline 2, qui consiste en trois paires de doigts de zinc C2H2, un signal de localisation nucléaire et une région riche en sérine d'une fonction inconnue.[49]

b)- rôle

L'invalidation de Bnc2 chez la souris, entraîne une létalité néonatale due à la présence d'une fente palatine et des anomalies osseuses craniofaciales[50]. En raison de la létalité, il n'a pas encore été possible d'analyser le rôle du BNC2 dans la pigmentation de la souris.

Cependant, l'analyse de la mutation du poisson zèbre *bnc2*^{-/-} (phénotype bonaparte), a permis d'obtenir des informations importantes sur le rôle de Bnc2 dans la pigmentation :

Chez le poisson zèbre mutant, le développement précoce des cellules pigmentaires est normal, alors que, à des stades ultérieurs, il présente une perturbation sévère du profil des rayures adultes en raison de la perte importante de cellules pigmentaires[51]. Le poisson mutant manque de rayures dans le corps, alors que les ailerons sont normalement rayés. L'analyse de la mosaïque génétique a montré que Bnc2 agit de façon non autonome sur les mélanophores, et il est très probablement actif dans les cellules entre les myotomes et l'épiderme.

En effet, Patterson et Parichy en 2013, ont montré que Bnc2 est impliqué dans la régulation de l'expression des gènes *Kitlg* et *Csf1*, qui sont tous deux nécessaires

pour la maintenance des cellules pigmentaires. Étant donné que le BNC2 est principalement exprimé dans les kératinocytes chez l'homme, les effets de ce gène sur la formation des éphélides sont probablement attribuables à des signaux similaires provenant des kératinocytes aux mélanocytes.

C)- Caractéristiques histopathologiques

L'analyse histologique montre que les éphélides ont des caractéristiques qui les distinguent de la peau saine environnante. Cependant, les quelques études qui ont été réalisées à ce jour ne sont pas d'accord sur ce qui arrive aux mélanocytes dans les éphélides.

Pour étudier l'activité des mélanocytes, Breathnach (1957, 1958) avait coloré les feuilles épidermiques en utilisant DOPA ; il a constaté que les éphélides contiennent environ 40% moins de mélanocytes par m² par rapport à l'épiderme pâle adjacent, alors que de petites différences ont été observées entre les zones pâles des sujets porteurs des éphélides et des sujets sains.

Selon Breathnach, les mélanocytes des éphélides étaient plus grands, fortement DOPA positifs, plus pigmentés avec des dendrites, longues et nombreuses.

Rhodes et al. (1991) ont également étudié l'histopathologie des éphélides induites par le soleil chez les juvéniles, cette fois en utilisant des coupes transversales. Leur analyse a montré que les crêtes (épaississements épidermiques qui s'étendent entre les papilles dermiques) des éphélides (figure 9) sont allongées et qu'il y a une augmentation générale des mélanocytes le long de ces crêtes et de celle de la mélanine dans l'unité épidermique basale.

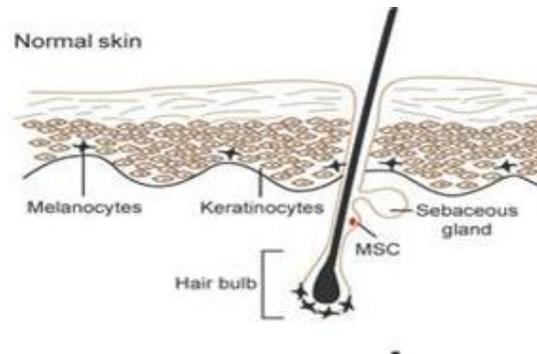
Contrairement à Breathnach, Rhodes et al, ont montré que les mélanocytes étaient significativement plus fréquents dans les éphélides que dans les zones non atteintes. Ils ont supposé que les feuilles épidermiques incubées par DOPA, utilisées par Breathnach, ne sont pas fiables pour caractériser les mélanocytes des éphélides.

Les deux études de Breathnach et de Rhodes ont montré une pigmentation accrue dans les éphélides comparée aux zones saines (figure 8). Ceci a été confirmé par microscopie électronique, qui a montré que les mélanocytes des éphélides contiennent de multiples mélanosomes, tandis que les zones saines contiennent moins de granules, qui sont plus petites et moins pigmentées.

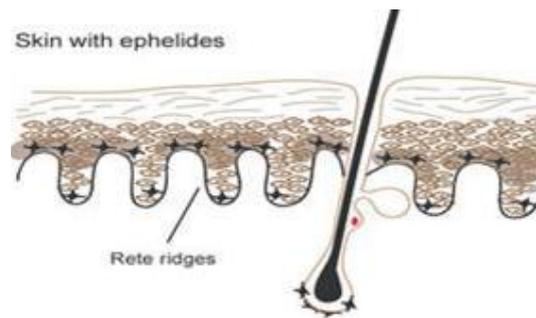
Les mélanocytes des éphélides présentent alors 2 types de comportement :

Zones saines : les mélanocytes sont hautement pigmentés avec des mélanosomes de grande taille

Zones saines : les mélanocytes sont moins pigmentés avec des mélanosomes plus petits.



(A) Vue schématique des couches supérieures de la peau humaine normale montrant le follicule pileux et la distribution des mélanocytes



(B) Vue schématique de la peau autour des éphélides

Figure 9. Représentation schématique des éphélides, comparée à la peau saine:[20]

Les cellules rouges dans la bosse des cheveux représentent les cellules souches de mélanocytes (MSC), les cellules dendritiques noires représentent les mélanocytes et l'ombrage brun représente la mélanine sécrétée aux kératinocytes.

D)-Modèle de formation des éphélides[2]

Les éphélides proviennent des mélanocytes (ou MSC) présents dans la peau, et elles sont renforcées par l'exposition à la lumière du soleil.

La pigmentation élevée se produit de manière stochastique et donc des taches pigmentées peuvent se développer, tandis que la pigmentation de la peau environnante est normale. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les éphélides peuvent être induites sur la peau brûlée par le soleil[52], ce qui explique leur atténuation en été, par rapport à l'hiver où elles s'éclaircissent.

Des variations influencent les gènes s'impliquant dans la formation des éphélides, de telle sorte que leurs produits présents dans les cellules pigmentaires, sont inférieurs au seuil pour provoquer une pigmentation normale.

Des petits changements locaux dans la signalisation ou l'expression, activent la pigmentation localement, puis provoquent la formation de taches pigmentaires. Ces petits changements peuvent être médiés par des modifications dans les concentrations locales des molécules de signalisation, sécrétées par les kératinocytes et qui affectent différemment les mélanocytes. Pour certains mélanocytes la signalisation est suffisante pour dépasser le seuil d'activation et induire la pigmentation, tandis que d'autres n'arrivent pas à le faire

Étant donné que la signalisation est finalement destinée au MITF dans la plupart des cas, et qu'une grande partie des récepteurs et des molécules de signalisation sont réglementées par ce facteur de transcription, cela peut conduire à une boucle autorégulatrice induisant plus de récepteurs et recevant plus d'activation. Pour les éphélides, cette boucle semble avoir un seuil supérieur qui les empêche de devenir très sombres.[2]

D-1- Rôle de la protéine Adam10[2]

Chez la souris, Une mutation récemment décrite, affecte la métalloprotéase à zinc Adam10 (*a desintegrin and metalloprotease*), entraînant des macules semblables à des taches de rousseur[53]. Cette protéine peut agir comme un inhibiteur de l'expansion des mélanocytes dans la peau et jouer ainsi un rôle important dans la formation des éphélides.

Il est important de noter que cette mutation et la mutation Bonaparte du poisson zèbre peuvent représenter les premiers vrais modèles animaux des éphélides et permettre d'explorer la voie impliquée.

D-2 Disparition des éphélides avec l'âge[2]

De nombreuses questions restent à propos de la source des cellules souches qui aboutissent à la reconstitution des éphélides chez les adultes[54]. Notamment, la migration des MSC folliculaires dans l'épiderme après la blessure et le traitement UV dans un modèle de souris, a récemment été rapportée par Chou et al. (2013). Ils ont constaté que les MSC quittaient leur niche de follicule capillaire après une blessure ou une irradiation UVB, migrant vers l'épiderme de manière dépendante de MC1R et se différenciant en mélanocytes fonctionnels.

Le modèle de type éphélides induit chez les patients vitiligo [55] en utilisant un rayonnement UV à bande étroite, combiné à un agoniste de la mélanocortine (Afamelatonide) [56] peut représenter des mélanocytes d'origine MSC. Il convient toutefois de reconnaître que les points repigmentés chez les patients atteints de vitiligo, ont des bordures plus régulières que les éphélides.

La dépendance des MSC de la voie MC1R suggère que les MSC chez les individus qui portent des variations génétiques dans la voie MC1R, ont acquis des

propriétés migratoires et / ou de différenciation. Dans la peau, les MSC, qui donnent d'abord une densité locale plus élevée de mélanocytes, sont ensuite épuisés avec l'âge, expliquerait alors pourquoi les éphélides disparaissent souvent avec l'âge. Cette disparition peut également s'expliquer par la diminution de p53 actif dans les kératinocytes vieillissants.



DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic des éphélides repose essentiellement sur la clinique

A)- La clinique [57-61]

Les éphélides sont des zones physiologiques de production accrue de pigments, sous forme de petites macules pigmentées, plates, rondes, ovales ou de forme irrégulière, bien délimitées.

De couleur uniforme, brun clair à brun foncé, de 1 à 2 mm de diamètre (<5 mm). On les retrouve essentiellement sur les zones exposées au soleil telles que le visage, le cou, les épaules, les avant-bras, le dos des mains et la partie supérieure du tronc. Tout en épargnant les muqueuses.



Figure 10 : les taches de rousseur au niveau du visage

Le nombre des taches varie de quelques lésions éparses sur le nez et sur la joue malaire, jusqu'à des centaines, avec une quasi-coalescence, sur la peau exposée au soleil.

Elles sont fréquentes chez les personnes à peau claire, surtout ceux avec des cheveux blonds ou roux, et des yeux bleus ou verts mais elles ont une caractéristique héréditaire qui affecte parfois les types de peau plus foncée.



Figure 11 : les éphélides au niveau du bras et du dos

Les éphélides ont tendance à courir dans les familles et semblent être héritées comme un trait autosomique dominant. Leur coloration s'accroît avec l'exposition solaire et s'éclaircissent à distance de l'exposition. Ainsi, les éphélides s'assombrissent considérablement et deviennent plus larges en été, alors qu'elles pâlisent ou peuvent presque disparaître en hiver.

Elles sont le résultat d'une augmentation de la mélanogénèse induite par le soleil (surtout l'exposition aux rayons UV) et du transport de mélanosomes, des mélanocytes aux kératinocytes, et non d'un nombre accru de mélanocytes.

Absentes à la naissance, elles apparaissent généralement pendant l'enfance vers 2-5 ans. Habituellement, l'étendue et la densité des éphélides atteignent un pic au cours de l'adolescence. Dans la vie moyenne, elles deviennent moins importantes, peut-être fusion avec la pigmentation générale de fond. Quand la personne commence à vieillir, les taches de rousseur sont moins perceptibles et ont tendance à disparaître.

En outre, un grand nombre de taches de rousseur chez les enfants en bonne santé est un facteur de risque indépendant pour le développement du mélanome à l'âge adulte.



Figure 12: Les éphélides au niveau des épaules

B)- Histologie

Sur le plan histologique, les éphélides sont dues à une accumulation de pigment de mélanine dans les cellules de la couche basale de l'épiderme. En effet, elles correspondent à une hypermélaninose épidermique, c'est-à-dire à un nombre normal de mélanocytes, mais ayant une hyperactivité aboutissant à une surcharge en mélanines par augmentation de sa synthèse. Ces mélanocytes possèdent également de volumineux mélanosomes arrondis, comparables à ceux retrouvés chez les sujets de race noire, à contenu granuleux.

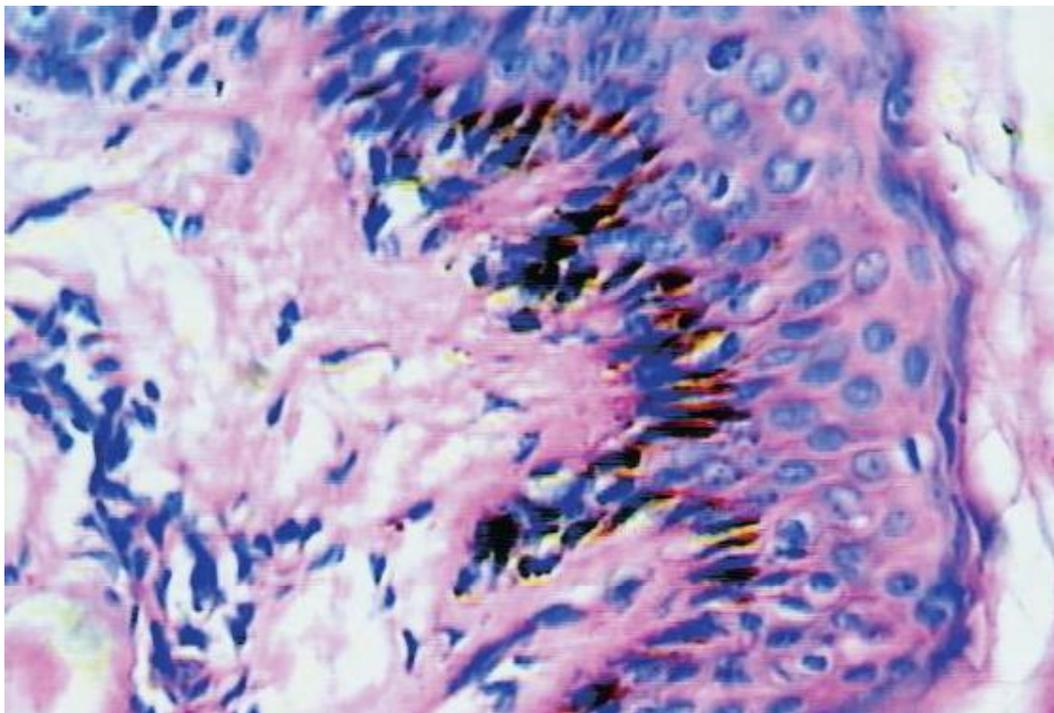
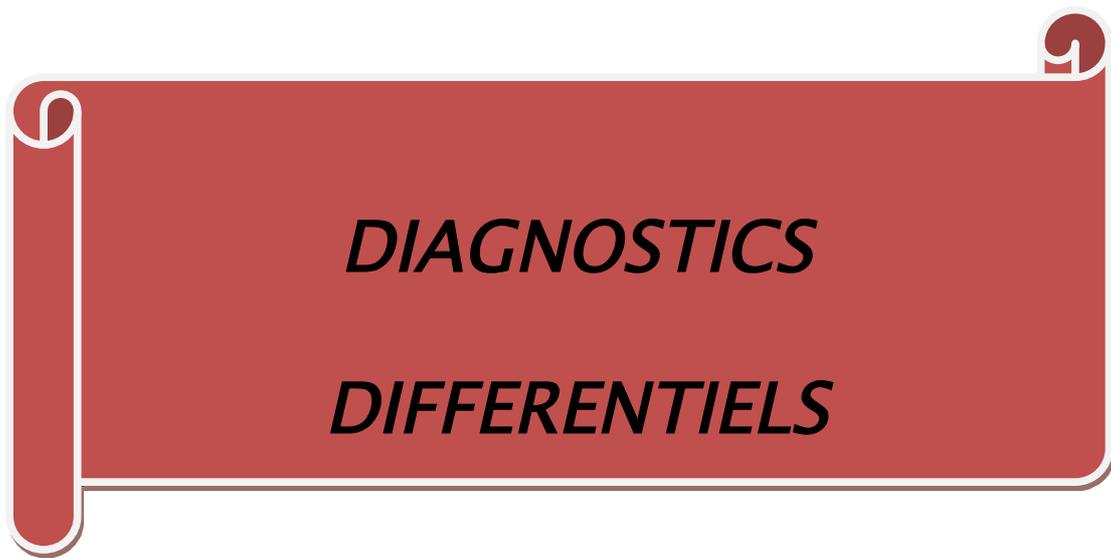


Figure 13 : la section histologique colorée avec de l'hématoxyline et de l'éosine (grossissement original X 400) a montré un pigment de mélanine abondant dans la couche basale de l'épiderme. [62]



Le diagnostic différentiel des éphélides se fait essentiellement avec les lentigines.

A)- Les lentigos [63]

Les lentigos ou grains de beauté sont des macules de petites tailles, bien limitées, de teinte brune foncée à noire.

Histologiquement, ils sont en rapport avec une hypermélancocytose associée à une élongation des crêtes épidermiques. Le lentigo simplex et le lentigo actinique sont les deux principaux types de lentigos :

- **Lentigo simplex :**

Le terme lentigo simplex désigne tout lentigo survenant indépendamment de l'exposition solaire. Il est sous forme d'une macule discrète, de 1 à 5 mm, brune, brun foncé ou noire, circulaire ou ovale qui peut affecter la peau et les muqueuses. Contrairement aux taches de rousseur, il persiste pendant de longues périodes et ne démontre pas de variation saisonnière.

Ces lésions peuvent être présentes à la naissance mais se développent habituellement pendant l'enfance.

- **Lentigo actinique :**

Le terme lentigo actinique désigne tout lentigo induit par les rayons UV. Les lentigos actiniques apparaissent sur les régions exposées au soleil, en particulier le visage et le dos des mains et persistent ensuite même en l'absence d'exposition solaire. Ils ont une taille variable de quelques millimètres à quelques centimètres. Ils sont présents chez 90% des sujets caucasiens de plus de 60 ans. En théorie, la distinction clinique entre lentigo actinique et éphélides repose sur l'âge de survenue et sur la persistance ou non en l'absence de soleil, mais en pratique, cette distinction n'est pas facile.



Figure 14 : lentigo actinique chez un sujet âgé

Les lentiginoses sont des syndromes rares comportant des lentigos multiples avec une disposition particulière. Certaines de ces lentiginoses présentent aussi, des anomalies extra-cutanées spécifiques; il s'agit principalement de ce qui suit :

Ø Le syndrome de LEOPARD [64]

Le syndrome de LEOPARD est un trouble autosomique dominant rare avec une pénétrance élevée et une expressivité variable. C'est un acronyme pour les manifestations suivantes: [L]: Lentigines, [E]: anomalies électrocardiographiques, [O]: l'hypertelorisme oculaire, [P]: sténose pulmonaire, [A]: anomalies génitales, [R]: retard de croissance et [D]: surdité.

Ø Le syndrome de Peutz-Touraine-Jeghers [65]

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une maladie autosomique dominante caractérisée par une lentiginose des lèvres, de la muqueuse buccale et des doigts (début   la naissance ou la petite enfance) et des polypes hamartomateux du tractus gastro-intestinal. Un risque accru de divers néoplasmes est rapport .

Le syndrome de Peutz-Jeghers est lié   une mutation du gène suppresseur de tumeur LKB1-STK11 (19p13.3) dans 30   80% des cas. La pathog nese du syndrome, en particulier l'apparition des maculas m lanotiques, est encore mal connue.



Figure 15 : syndrome de Peutz-Jeghers.

Ø Le complexe de Carney

Le complexe de Carney est une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) associant des tumeurs cutanéomuqueuses (myxomes cutanéomuqueux, naevus bleus ou épithélioïdes,

lentiginose) ou viscérales (myxomes cardiaques, fibroadénomes mammaires, tumeurs testiculaires, ovariennes, thyroïdiennes) et des endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing ACTH indépendant ou dysplasie surrénalienne micronodulaire pigmentée). Ce syndrome survient dans un contexte familial avec une transmission autosomique dominante à pénétrance variable

La reconnaissance précoce de ce syndrome est importante car la correction chirurgicale des myxomes cardiaques peut prévenir la complication potentiellement mortelle de l'embolie des fragments tumoraux.

Le tableau suivant illustre les différents points communs et différentiels entre des taches de rousseur et les lentigines

Tableau 6 : les différentes caractéristiques des éphélides et lentigines

	Ephélides	Lentigines
Apparition	2-3 ans après l'exposition au soleil, disparaît partiellement avec l'âge	S'accumulent avec l'âge, commun après 50 ans
Zones affectées	Visage, cou, poitrine, bras, peaux exposées au soleil,	Visage, mains, avant-bras, poitrine et tibias
Effets du soleil	S'efface en hiver	Stable
Taille	1-2 mm et plus	mm-cm de diamètre
Limites	Irrégulières, bien définies	Bien définies
Couleur	Rouge à brun clair	Marron clair à foncé
Type de peau	Caucasiens, Asiatiques, type de peau I-II.	Caucasiens, Asiatiques, type de peau I-III
Nombres	De quelques macules à des centaines	De quelques macules à des centaines
Etiologie	Génétique	Environnemental
Nombre de mélanocyte	Beaucoup	1-2.2 fois plus
Taille des mélanocytes	Large, plus dendrites	Normal
Nombre de mélanosome	Augmenté	Normal
Taille des mélanosomes	Grande	Normale
Crêtes épidermiques	élastiques allongées	Allongées
La pigmentation épidermique	Augmentée	Augmentée
Autres	Les macrophages chargés de mélanine	Complexes de mélanosomes dans les kératinocytes Plus de mitochondries ER mieux développé Microinvaginations dans les kératinocytes 'Mélanocytes pendulaires'

Cependant, d'autres diagnostics différentiels peuvent être évoqués :

B)- les taches café au lait [66, 67]

Les taches et macules café au lait (TCL) sont des lésions pigmentaires, uniformes, bien circonscrites, très claires ou brun foncé, de localisation ubiquitaire, et dont les contours sont réguliers. Elles peuvent mesurer de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres. Ces lésions augmentent de taille de façon proportionnelle à la croissance générale du corps, notamment au cours des premières années de vie, puis se stabilisent. Or, elles ne régressent pas durant les années ultérieures.

L'examen histologique met en évidence une augmentation du contenu épidermique en mélanine, sans modification du nombre de mélanocytes.

Bien que les TCL isolées sont rassurantes, de nombreux troubles peuvent être associés à la présence de multiples macules de café au lait. Les plus communs sont la neurofibromatose, le syndrome de McCune-Albright et le syndrome de Waston.



Figure 16 : tache café au lait au niveau du bras

Ø La Neurofibromatose

La neurofibromatose (NF) est un trouble autosomique dominant avec une expressivité variable chez les familles. Cela touche environ 1 personne sur 3000. La neurofibromatose se caractérise par la présence de plus de 6 taches café au lait, des Pseudo-éphélides axillaires ou inguinales, des neurofibromes, des nodules de Lisch (hamartome de l'iris) et des anomalies osseuses.

D'autres manifestations, y compris le retard mental, l'hypertension, le phéochromocytome, la sténose de l'artère rénale, le méningiome, le gliome, les neurinomes acoustiques ou optiques et les tumeurs du système nerveux central pourraient également être observées.



Figure 17 : taches café au lait dans la région axillaire, caractéristique de la neurofibromatose

Ø Syndrome de McCune–Albright

Le syndrome de McCune-Albright (SMA), est une maladie sporadique affectant 3 zones: le squelette, la peau et le système endocrinien. Il se caractérise par une dysplasie fibreuse des os, des lésions pigmentées et des anomalies endocriniennes, y compris la puberté précoce, la thyrotoxicose, le gigantisme hypophysaire et le syndrome de Cushing. L'implication de la peau se compose principalement de grandes taches café au lait avec des marges irrégulières par opposition aux TCL décrites en neurofibromatose



Figure18 : taches café au lait au cours d'un syndrome de McCune-Albright, de grande taille, aux bords déchiquetés.[68]

Ø Syndrome de Watson

Le syndrome de Watson associe une sténose de la valve pulmonaire, des taches café au lait et une petite taille chez des individus présentant souvent une intelligence médiocre. La présence de nodules de Lisch est possible.

Des taches café-au-lait ont également été rapportées dans le syndrome de Bloom, la maladie de Cowden, le syndrome de LEOPARD, la sclérose tubéreuse, le syndrome du nevus épidermique, le syndrome de Silver-Russell, l'anémie de Fanconi, le syndrome de chromosome 20 en anneau et l'ataxie-télangiectasie.

C)-Xeroderma pigmentosum [69, 70]

Le XP est une maladie autosomique récessive rare, responsable d'une sensibilité extrême aux rayons UV.

C'est une pathologie très hétérogène par sa présentation clinique et cellulaire du fait d'une hétérogénéité génétique (sept groupes de complémentation en plus du XP V), elle regroupe des manifestations dermatologiques et oculaires avec un risque élevé des néoplasies cutanéomuqueuses, l'atteinte neurologique est parfois rapportée. [71-73]

Le XP est lié à un défaut dans les gènes du système de réparation par excision-resynthèse des nucléotides (nucleotide excision repair, NER) pour les sept premiers groupes génétiques (A-G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (xeroderma pigmentosum variant, XPV).

Manifestations cutanées

Le XP se caractérise par l'apparition, dès les premiers mois de vie, de rougeurs sévères (de type coup de soleil) après une exposition, même minime, au soleil. Ces brûlures ne cicatrisent pas bien et peuvent persister plusieurs semaines. Puis vient le

stade des dyschromies : les troubles pigmentaires s'installent progressivement et deviennent évidents à partir de l'âge de 12 mois. Ils sont constitués par :

- Un assèchement de la peau, qui est combiné à la fragilité cutanée innée, favorisant la survenue d'ulcérations infectées et traînantes.
- Une hyperkératose de la peau: épaissement de la couche cornée.
- **Des éphélides** en excès avant l'âge de deux ans. Alors que chez le sujet normal elles apparaissent rarement avant cet âge.
- Des minuscules macules pigmentées lenticulaires, à limites imprécises, décrites classiquement comme lentigines ou éphélides-like. Cependant, ces lésions sont variables dans le temps et ne correspondent pas toujours, sur le plan histologique, à de vrais lentigos ou éphélides. Elles sont associées, la plupart du temps, à des macules lenticulaires hypochromiques ou achromiques qui peuvent précéder l'apparition des taches pigmentées.



Figure 19 : malade du service P4 de l'hôpital des enfants Ibn Sina de Rabat

☐ Noter les macules pigmentées au niveau du visage et du cou

D)- Hyperpigmentation post- inflammatoire

Les pigmentations post- inflammatoires (PPI) sont fréquentes sur tout type de peau, mais sont une des caractéristiques des peaux foncées. La PPI peut être provoquée par des maladies inflammatoires endogènes ou des facteurs externes, notamment iatrogéniques (lasers par exemple). Ce type de pigmentation peut être observé dans de nombreuses dermatoses comme l'acné, la dermatite atopique et l'eczéma de contact ; elle peut être diffuse ou localisée, en fonction de l'étendue du phénomène inflammatoire. La PPI est caractérisée par une augmentation de l'activité des mélanocytes et des mélanophages dermiques. La pigmentation est plus importante chez les patients dont la maladie inflammatoire entraîne une altération de la jonction dermo-épidermique, notamment le lichen plan et le lupus érythémateux.

E)- Autres diagnostics différentiels

- La tache mongoloïde
- Les naevi d'Ota et de Ito
- Le naevus bleu



TRAITEMENT

Les éphélides ne sont pas associées à des maladies systémiques. Elles soulignent en revanche une sensibilité plus importante aux radiations ultraviolettes et imposent une photoprotection plus rigoureuse. [74]

Les modalités de traitement des taches de rousseur comprennent l'utilisation des agents dépigmentaires comme les acides alpha-hydroxy, l'acide trichloracétique (TCA), le phénol et la solution de Jessner.

L'électrochirurgie, la cryothérapie et l'ablation par radiofréquence sont également effectuées.

Les outils les plus récents sont l'armement des lasers comme le dioxyde de carbone (CO2) et l'erbium.[75]

I)- Moyens et indications

A- les principaux agents dépigmentants utilisés dans le traitement des éphélides [76]

La synthèse de mélanine dans les mélanocytes est un processus très complexe qui fait intervenir une variété de protéines, d'enzymes et d'acides aminés. Les agents dépigmentants sont d'origine naturelle ou synthétique, chimique ou végétale. Ils agissent à différents niveaux en inhibant la mélanogénèse et combinent, pour certains, plusieurs mécanismes d'actions :

- Inhibition enzymatique de la tyrosinase, des TRP et/ou des peroxydases: inhibition compétitive, inhibition de l'expression ou de la maturation ;
- Diminution du transfert des mélanosomes aux kératinocytes ;
- Stimulation du renouvellement cellulaire des kératinocytes épidermiques qui conduit à la dispersion rapide de la mélanine contenue dans les mélanosomes ;

- Par action anti-inflammatoire ;
- Inhibition de la mélanocortine (α MSH)
- Par mélanotoxicité : par toxicité directe ou par libération de composés toxiques pour le mélanocyte.

L'agent dépigmentant idéal devrait avoir un effet dépigmentant fort, rapide et sélectif sur les mélanocytes hyperactifs et ne devrait pas entraîner d'effets secondaires.

Dans cette partie sont présentés les principaux agents dépigmentants, leur mécanisme d'action, leurs indications, leur efficacité dans la dépigmentation, et leur effets secondaires.

1- Les agents dépigmentants d'origine chimique

a)-l'hydroquinone et ses dérivés



Figure 20: Structure de l'hydroquinone

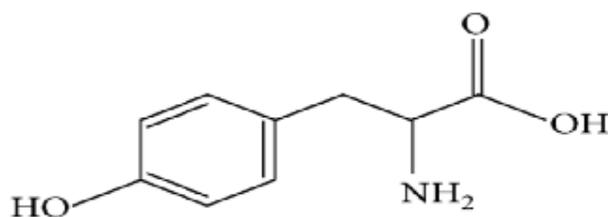


Figure 21: Structure du monométhyléther d'hydroquinone

L'hydroquinone et le monométhyléther d'hydroquinone (méquinol) sont des dérivés phénoliques possédant une activité dépigmentante.

a.1. Mécanisme d'action

L'hydroquinone et ses dérivés sont des inhibiteurs compétitifs de la tyrosinase. Ils ont une structure analogue aux précurseurs mélanogéniques comme la tyrosine et la DOPA.

a.2. Efficacité dans la dépigmentation

L'hydroquinone a longtemps été le principal agent dépigmentant utilisé en cosmétique dans le traitement des hyperpigmentations. Plusieurs études cliniques ont montré l'efficacité concentration-dépendante de formulations contenant de 2 à 5% d'hydroquinone appliquées une à deux fois par jour pendant trois à six mois. Afin d'améliorer son efficacité, l'hydroquinone a également été utilisée en association avec d'autres agents dépigmentants comme l'acide glycolique, la vitamine C et E, la trétinoïne, la fluocinolone acétonide.

Sont enregistrés comme médicaments (non remboursés) :[77]

- Leucodinine B® pommade à 10 p. 100 (AMM 1962, validée 1996) ;
- Any® pommade à 8 p. 100 (AMM 1987, validée 1996) ;
- Crème des trois fleurs d'Orient® pommade à 5 et 10 p. 100 (AMM 1998);
- Clairodermyl® pommade à 5 et 10 p. 100.



a.3 Effets secondaires

Des études cliniques ont mise en évidence l'activité cytotoxique de l'hydroquinone. En effet, l'hydroquinone inhibe de façon compétitive la tyrosinase en donnant naissance à des composés toxiques, comme le 1,4 benzoquinone. Les quinones sont connues pour être responsables d'une forte cytotoxicité en formant des ponts disulfures avec l'ADN et l'ARN (liaison se formant entre les atomes de soufre des fonctions thiols) causant l'apoptose de la cellule. L'activité dépigmentante de l'hydroquinone serait donc essentiellement due à sa mélanocytotoxicité

b) Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens utilisés par voie locale.

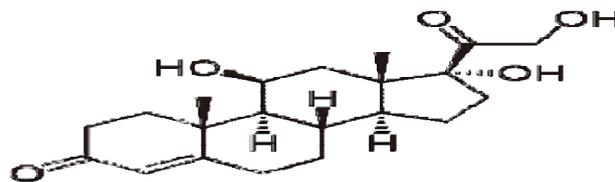


Figure 22 : Structure des corticoïdes

b.1. Mécanisme d'action

Les dermocorticoïdes agissent à plusieurs niveaux :

- Ils ont un effet anti-inflammatoire en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire et induisent donc une modification de la transcription (leucocytes, macrophages, médiateurs chimiques endogènes) ;
- Ils ont une activité anti-proliférative ou antimitotique : ils sont responsables d'une diminution de la synthèse des macromolécules ;

- Au niveau épidermique, ils limitent la prolifération des kératinocytes;
- Au niveau dermique, ils inhibent la prolifération fibroblastique et diminuent la synthèse de collagène ;
- Ils sont à l'origine d'une vasoconstriction durable des vaisseaux dermiques.
- Ils ont un potentiel dépigmentant certain cependant le mécanisme d'action dans la dépigmentation n'est pas clairement établi ; Ils diminueraient l'activité des mélanocytes et par conséquent la mélanogénèse

b.2. Efficacité dans la dépigmentation

Les premières études cliniques menées par Kligman et Willis dans le traitement du mélasma montrent que l'application topique de dexaméthasone en monothérapie produit une faible dépigmentation et de nombreux effets indésirables (atrophie de l'épiderme, acné, télangiectasie...).

En 1975, Kligman met en évidence l'efficacité de l'association de 5% d'hydroquinone, 0,1% de trétinoïne et de 0,1% de dexaméthasone (formule de Kligman). Cette combinaison a démontré son efficacité dans le traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire et a entraîné moins d'effets indésirables que l'application de dexaméthasone seul.

A ce jour, les principales molécules utilisées dans les produits dépigmentants sont :

- Le clobétasol propionate
- Le béthamétasone dipropionate

b.3. Effets secondaires

Les dermocorticoïdes sont responsables d'une immunodépression cutanée qui est la cause de l'apparition ou de l'aggravation de dermatoses infectieuses.

L'utilisation prolongée des corticoïdes a des conséquences sur la structure et la vascularisation de la peau.

c). Les dérivés mercuriels

L'utilisation de dérivés mercuriels était autrefois très répandue (chlorures mercurique et mercurieux, l'oxyde de mercure et le chlore amidure de mercure).

c.1. Mécanisme d'action

Les dérivés mercuriels agissent dès les premières étapes de la synthèse de la mélanine. Le mercure entre en compétition avec le cuivre du site actif de la tyrosinase et se combine à la structure protéique de l'enzyme. Cette inhibition empêche la synthèse de la Dopaquinone.

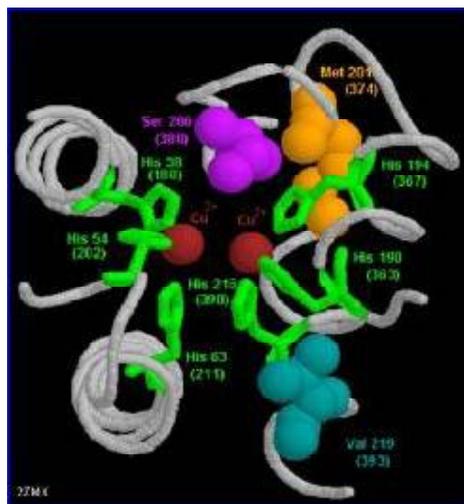


Figure 23: Site actif de la tyrosinase

c.2 Efficacité dans la dépigmentation

Les dérivés mercuriels n'ont jamais été étudiés dans le traitement de l'hyperpigmentation cutanée.

c.3 Effets secondaires

L'utilisation cutanée de dérivés mercuriels entraîne des dermatites de contact irritatives ou allergiques. L'absorption systémique suite à une application cutanée de dérivés mercuriels est faible comparée à celle provoquée d'une ingestion. Le degré d'absorption systémique est fonction de la concentration en mercure. Les reins sont le principal site de dépôt du mercure ce qui entraîne des complications rénales importantes. Des symptômes gastro-intestinaux ont aussi été rapportés.

Bien que la pénétration de la barrière hémato-encéphalique du mercure inorganique est faible, une utilisation topique prolongée peut entraîner une neurotoxicité.

d) Les rétinoïdes

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A qui pénètrent facilement l'épiderme. Ils représentent l'un des piliers de la thérapeutique dermatologique par voie topique de par le polymorphisme de leur activité biologique, en particulier leur activité de régulation de la croissance et de la différenciation des cellules épithéliales.

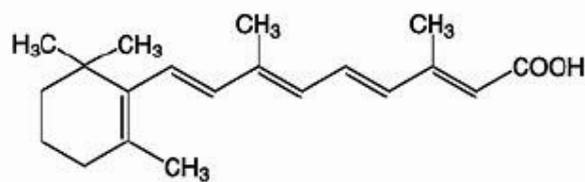


Figure 24 : Structure de la trétinoïne

d.1 Mécanisme d'action

La dépigmentation induite par les rétinoïdes est due à plusieurs mécanismes:

- Inhibition de l'induction de la tyrosinase ;
- Interfère dans le transfert des mélanosomes vers les kératinocytes ;
- Stimulation du renouvellement cellulaire des kératinocytes épidermiques qui conduit à la dispersion rapide de la mélanine contenue dans les mélanosomes.

Les rétinoïdes ont un effet "peeling" et kératolytique.

d.2. Efficacite dans la dépigmentation

Leur efficacité a été prouvée dans le traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire dans plusieurs études, généralement à une concentration de 0,1%.

d.3 Effets secondaires

Les effets secondaires induits par les rétinoïdes sont locaux : brûlures, picotements, érythème, exfoliation de la peau, sécheresse et desquamation.

e) L'acide azélaïque

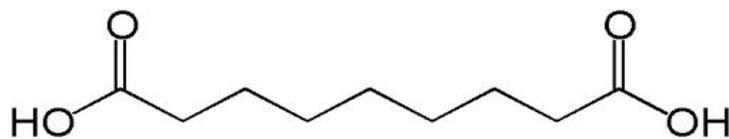


Figure 25 : Structure de l'acide azélaïque

e.1. Mécanisme d'action

L'acide azélaïque agit en :

- réduisant la production des radicaux libres ;
- inhibant la synthèse de l'ADN des mélanocytes ;
- inhibant l'activité oxydoréductase mitochondriale des mélanocytes.

e.2. Efficacité dans la dépigmentation

L'acide azélaïque a été initialement développé comme médicament topique utilisé dans le traitement de l'acné. Cependant, en raison de son action inhibitrice sur la tyrosinase, il a également été utilisé pour traiter d'autres troubles hyperpigmentaires.

L'efficacité de l'acide azélaïque a été confirmée dans les hypermélanoses causées par des agents physiques ou photochimiques, ainsi que dans les troubles caractérisés par une prolifération anormale des mélanocytes (lentigo malin, mélanome...). L'acide azélaïque n'a pas d'effet dépigmentant sur les mélanocytes normaux, il n'agit que sur les mélanocytes hyperactifs et anormaux en induisant des effets toxiques directs. Les phénomènes d'hyperpigmentation pouvant être dus à la production de radicaux libres (suite à une exposition solaire), cette mélanocytotoxicité se traduit par une diminution de la synthèse de mélanine.

L'acide azélaïque n'a donc aucun effet sur la peau normalement pigmentée.

e.3. EFFETS SECONDAIRES

Les principaux effets indésirables dus à l'utilisation topique de l'acide azélaïque sont : prurit, brûlure, douleur, sécheresse et rash au site d'application.

f) L'acide ascorbique ou vitamine c

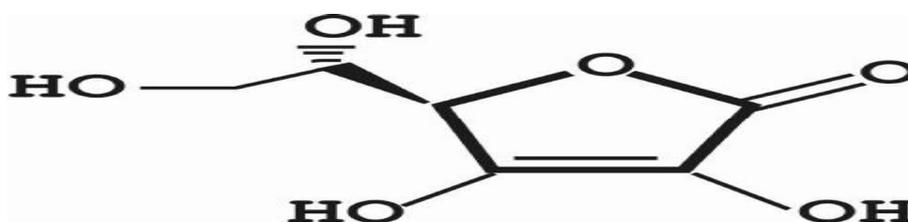


Figure 26: Structure de la vitamine C

La vitamine C est retrouvée dans de nombreux fruits et légumes.

f.1. Mécanisme d'action

La vitamine C :

- aide à réduire les dommages cutanés causés par les radicaux libres ;
- stimule le renouvellement des fibroblastes ;
- interagit avec les ions cuivre du site actif de la tyrosinase ;
- réduit l'oxydation de la dopaquinone ;
- empêche l'oxydation du DHICA en eumélanine ;
- stimule la synthèse de collagène ;
- stimule le renouvellement de l'épiderme (exfoliation).

La vitamine C est le plus puissant agent antioxydant de la peau mais elle est très instable et est rapidement oxydée. Le magnésium ascorbyle phosphate, un dérivé de la vitamine C plus lipophile, est souvent utilisé dans les préparations topiques. Il est non irritant et plus stable. De plus, le magnésium ascorbyle phosphate semble avoir la même capacité que la vitamine C à stimuler la synthèse de collagène et il est efficace à des concentrations beaucoup plus faibles. Il est plus adapté pour les personnes ayant la peau sensible et qui souhaitent éviter l'exfoliation.

La plupart des dérivés de la vitamine C présents sur le marché, y compris le palmitate d'ascorbyle et magnésium ascorbyle phosphate, sont composés du fragment d'acide ascorbique (ascorbyle) et du fragment d'un autre acide (par exemple le palmitate ou le phosphate). Des dérivés plus stables sont régulièrement découverts et sont incorporés dans les préparations topiques. La vitamine C est principalement utilisée localement comme anti-âge, antioxydant et pour l'éclaircissement des taches brunes.

f.2. Efficacité dans la dépigmentation

La vitamine C est souvent utilisée en association dans les produits topiques. Elle contribue à l'atténuation des zones hyperpigmentées.

f.3. Effets secondaires

A ce jour, aucun effet indésirable n'a été associé à l'utilisation topique de la vitamine C.

g) L'acide glycolique



Figure 27: Structure de l'acide glycolique

g.1. Mécanisme d'action

L'acide glycolique est un acide alpha-hydroxylé (AHA) obtenu à partir d'extrait de jus de cannes.

A de faibles concentrations, l'acide glycolique facilite l'exfoliation des couches superficielles du stratum corneum. Il induit une diminution de la cohésion des cornéocytes et stimule le renouvellement cellulaire de l'épiderme. A de fortes concentrations, l'application d'acide glycolique entraîne une épidermolyse appelée peeling chimique.

g.2. Efficacité dans la dépigmentation

L'acide glycolique est généralement utilisé en association avec d'autres agents dépigmentants pour son action exfoliante.

g.3. Effets secondaires

Les peelings d'acide glycolique peuvent être la cause de quelques effets indésirables légers et transitoires : brûlures, érythème, sécheresse, desquamation de la peau, hyper/hypopigmentation

h). Le 4-n-butylresorcinol

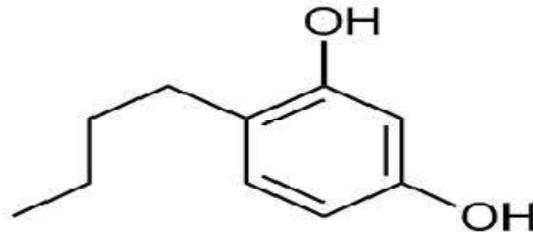


Figure 28: Structure du 4-n-butylresorcinol

h.1. Mécanisme d'action

Le 4-n butylrésorcinol est un dérivé du résorcinol. Le résorcinol est connu pour ses propriétés antipyrétiques, antiseptiques et kératolytiques. Le résorcinol est également connu pour être un faible inhibiteur de l'activité catécholase de la tyrosinase mais il n'est pas stable et peut provoquer une irritation. Les chercheurs ont donc développé des dérivés de résorcinol plus sûrs et plus puissants.

Le 4-n-butylrésorcinol (également appelé rucinol) est un dérivé phénol. Des études ont montré que le rucinol agit en :

- inhibant l'activité de la tyrosinase ;
- inhibant l'activité de la TRP-1 intervenant dans la synthèse des eumélanines.

Des études *in vitro* ont montré que le 4-n-butylrésorcinol n'est pas cytotoxique et sa puissance d'inhibition de la tyrosinase est proche de celle de l'hydroquinone.

h.2. Efficacité dans la dépigmentation

L'efficacité du 4-n-butylrésorcinol a été mise en évidence récemment dans plusieurs études cliniques à des concentrations allant de 0,1 à 0,3%. Les recherches de dérivés de résorcinol plus puissants sont toujours d'actualité.

h.3. Effets secondaires

Le 4-n-butylrésorcinol peut entraîner des érythèmes, une desquamation, des démangeaisons et des brûlures.

i) Le niacinamide



Figure 29 : Structure de la niacinamide

i.1.. Mécanisme d'action

Le niacinamide, aussi connue sous le nom de nicotinamide, est la forme amide de la vitamine B3. Le niacinamide agit à plusieurs niveaux :

- Il inhibe le transfert des mélanosomes aux kératinocytes épidermaux adjacents sans inhiber l'activité tyrosinase ou la prolifération cellulaire;
- Il sert de précurseur aux antioxydants endogènes : la nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) et la nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). Ces coenzymes sont impliqués dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction intracellulaires ;
- Il possède des propriétés anti-inflammatoires.

i.2. Efficacité dans la dépigmentation

Des études cliniques ont mis en évidence l'efficacité du niacinamide dans le traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire due à l'acné et dans l'atténuation des rides et des ridules.

i.3. Effets secondaires

Le niacinamide peut engendrer des effets indésirables tels que du prurit et des brûlures.

j) Le N-Undecylenoylphénylalanine

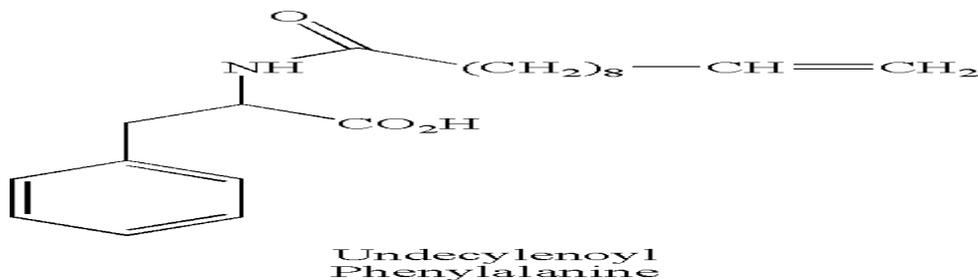


Figure 30 : Structure du N-Undecylenoylphénylalanine

j.1. Mécanisme d'action

Le N-undecylenoyl-phenylalanine est un composé synthétique obtenu à partir de la phénylalanine et de l'acide undecylénique. Le N-Undecylenoylphenylalanine est un antagoniste de l' α MSH, hormone de stimulation de la synthèse de mélanine. Il a une affinité pour le récepteur de surface des mélanocytes (MC1R). Il inhibe la mélanogénèse en empêchant l'expression du gène de la tyrosinase, de la TRP-1 et de la TRP-2.

j.2. Efficacité dans la dépigmentation

Le N-Undecylenoylphenylalanine a démontré son efficacité dans le traitement de l'hyperpigmentation, notamment en association avec la niacinamide.

j.3. Effets secondaires

Le N-Undecylenoylphenylalanine est responsable d'érythèmes, de démangeaisons et de brûlures.

2. les agents dépigmentants d'origine naturelle [78]

a. L'arbutine

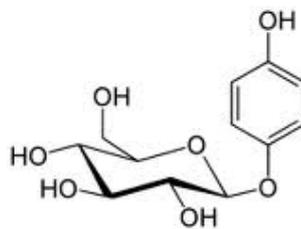


Figure 31: Structure de l'arbutine

a.1. Mécanisme d'action

L'arbutine est un dérivé naturel de l'hydroquinone (β -glucoside d'hydroquinone) présent dans les feuilles séchées de différentes espèces de plantes, y compris dans la busserole (genre *Arctostaphylos*), l'arbousier et l'airelle rouge. Il agit en inhibant de façon réversible et compétitive l'activité de la tyrosinase.



Figure 32 : Busserole



Figure 33 : Arbousier



Figure 34 : Airelle rouge

a.2. Efficacité dans la dépigmentation

L'activité dépigmentante de l'arbutine serait proche de celle de l'hydroquinone.

a.3. Effets secondaires

L'arbutine a été formulée comme alternative à l'hydroquinone, toutefois elle conserverait la mélanocytotoxicité de cette dernière. En effet par hydrolyse, l'arbutine libère un diphénol qui s'oxyde immédiatement en hydroquinone. Cependant, l'arbutine semble entraîner moins d'effets indésirables que l'hydroquinone (érythème, hyperpigmentation, irritation...) mais il faudrait plus de recul pour pouvoir évaluer son effet à long terme.

La deoxyarbutine, dérivé synthétique de l'arbutine, est un inhibiteur de la tyrosinase plus puissant mais qui serait aussi mélanocytotoxique.

b. L'acide kojique

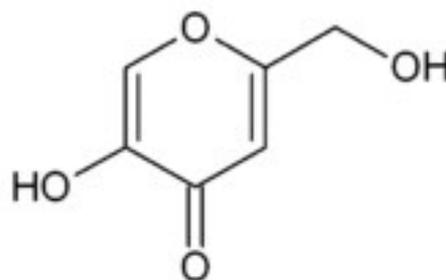


Figure 35: Structure de l'acide kojique

b.1. Mécanisme d'action

L'acide kojique est un métabolite fongique produit par la plupart des espèces *Penicillium* et *Aspergillus*. Depuis l'interdiction de l'incorporation de produits cosmétiques contenant de l'hydroquinone en Europe, l'utilisation de l'acide kojique s'est développée. Il supprime l'activité de la tyrosinase par chélation de l'ion cuivre au niveau du site actif de l'enzyme.

b.2. Efficacité dans la dépigmentation

L'acide kojique est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de l'hyperpigmentation cutanée.

b.3. Effets secondaires

En 2008, l'acide kojique a été évalué par le Comité Scientifique Européen des Produits de Consommation (CSPC) suite à une incidence élevée d'allergies et d'irritations au niveau de la peau et des yeux. Cette évaluation a révélé que l'acide kojique a un fort potentiel de sensibilisation avec une fréquence relativement élevée de dermatite de contact et d'érythèmes. Lorsque des quantités excessives sont utilisées sur la peau, l'application d'acide kojique peut conduire à une dermatite de contact. Les conclusions de l'évaluation du CSPC étaient que l'acide kojique présente un risque pour la santé du consommateur dès qu'il est présent à hauteur de 0,1 % dans un produit de soin.



Figure 36 : Aspergillus

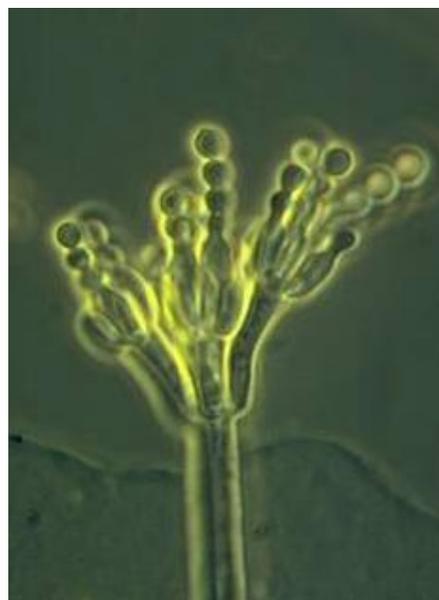


Figure 37 : Penicillium

c. La licorice

c.1. Mécanisme d'action

La licorice (ou réglisse) est obtenue à partir des racines de *Glycyrrhiza glabra* et contient une variété de flavonoïdes. Le composant principal des extraits de réglisse est la glabridine. Elle a la capacité :

- d'inhiber la tyrosinase sans induire une cytotoxicité ;
- d'inhiber la réaction inflammatoire (suite à une exposition au soleil, par exemple) en bloquant la cyclooxygénase, enzyme de la cascade de l'acide arachidonique.

Les extraits de réglisse contiennent également de la liquiritine qui participe à la dispersion de la mélanine.



Figure 38 : la réglisse

c.2. Efficacité dans la depigmentation

L'efficacité de la licorice dans le traitement de l'hyperpigmentation a été prouvée mais peu d'études cliniques ont été réalisées dans ce sens.

c.3. Effets secondaires

La licorice entraîne de rares effets indésirables comme des érythèmes.

d)- L'extrait de racine de mûrier du japon

Le mûrier blanc (figure .39), *Morus alba* L., est une espèce végétale commune au Japon et cultivée depuis des millénaires en Chine. Décrit dans les pharmacopées traditionnelles japonaise et chinoise, on lui attribue actuellement une activité éclaircissante.

Ce sont des phénylflavones et les kuwanones A, B et C, contenues dans l'extrait de mûrier, qui seraient responsables de l'effet dépigmentant (par inhibition de l'activité de la tyrosinase).



Figure 39 : Murier blanc

e) Les alphahydroxyacides (AHA)

Les acides hydroxylés en alpha ou AHA sont des acides organiques très répandus chez les végétaux (acide glycolique de la canne à sucre, acide malique de la pomme, du coing ou du sorbier, acide citrique des agrumes, acide tartrique du raisin, acide mandélique de l'amande amère...) ; ils sont également présents dans des produits d'origine animale (acide lactique du lait, par exemple). Ces actifs ont de multiples intérêts en cosmétologie : hydratants à faible concentrations (<5%), kératolytiques et donc dépigmentants au-delà.

A très forte concentration (>20%), les AHA peuvent entraîner une épidermolyse et doivent être utilisés sous contrôle médical strict.

Par ailleurs, aux doses auxquelles ils sont utilisés en cosmétologie, ils sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de la peau aux effets nocifs des UVB, d'où les restrictions d'utilisation qui en sont faites en Allemagne (recommandation de limiter l'utilisation de l'acide glycolique à 4% pour un pH minimal de 3,8 et l'acide lactique à 2,5% pour un pH minimal de 5).

f) Les plantes à flavonoïdes

Certaines plantes ont des propriétés dépigmentantes grâce aux flavonoïdes qu'elles contiennent.

En voici quelques exemples :

□ **L'artichaut** (*Cynara scolymus* L.), l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium* L.), la matricaire (*Matricaria recutita* L.) de la famille des Astéracées. Ces plantes contiennent de la lutéoline (ou lutéolol) (figure 40).



Figure 40 : L'achillée millefeuille.

☐☐ **La scutellaire** (*Scutellaria baicalensis*, L.)

Originnaire d'Asie, elle est cultivée principalement en Chine, en Sibérie et en Corée. En médecine chinoise, ses racines séchées sont utilisées sous le nom de « oughon » pour leurs propriétés anti-inflammatoires. En cosmétologie, on l'exploite comme éclaircissant de la peau. Les principaux composants de l'extrait de racine de scutellaire sont des flavonoïdes (baicaline et baicaléine), inhibiteurs de la tyrosinase.

☐ **Le mandarinier** « Satsuma » (*Citrus unshiu*)



Figure 41 : Mandarinier

L'extrait d'écorce est riche en citroflavonoïdes et vitamine C.

B- Laser pigmentaire

1- généralités

«Laser» est l'acronyme de «*light amplification by stimulated emission of radiation*» (amplification de lumière par émission stimulée de rayonnement). En règle générale, le nom des lasers correspond au milieu actif. Il peut s'agir d'un gaz (laser argon, CO₂, excimer), d'un liquide (laser à colorant pulsé), ou d'un solide (laser alexandrite, diode, Erbium : YAG (Er : YAG), Néodyme : YAG (Nd : YAG) et rubis).

L'effet d'un laser est le résultat d'une interaction entre la lumière émise par le laser et la cible ou chromophore (eau de l'épiderme ou de la matrice extracellulaire du derme, mélanine, oxyhémoglobine).

Les lasers peuvent être classés selon les indications en quatre groupes (tableau 1).

1. Les lasers avec une action vasculaire sur l'hémoglobine cutanée, tels que le laser colorant pulsé (longueur d'onde entre 500 et 600 nm).

2. Les lasers avec une action de vaporisation sur l'eau intra et extracellulaire dermoépidermique tels que les lasers CO₂ (10 600 nm) et Er : YAG (2940 nm).

3. Les lasers pigmentaires, actifs sur la mélanine épidermique tels que les lasers Q-switched rubis, Nd :YAG et Alexandrite [79]

4. Laser de remodelage dermique

Tableau 7 : différents types du laser

Types de laser	Nom du laser et longueur d'onde	Types de cible et chromophore	Types d'effet obtenu	Indications principales
Laser vasculaire	Laser colorant pulsé 595 nm	Hémoglobine, oxyhémoglobine	Coagulation sélective vasculaire dermique superficielle	Angiome plan, hémangiome infantile, angiomes stellaires, cicatrices érythémateuses
Laser de vaporisation	Laser CO2 10600 nm Laser Er: YAG 2940 nm	Eau intra et extracellulaire dermo-épidermique	Vaporisation avec cicatrisation dirigée superficielle	Lésions épidermiques : hamartomes, verrues résistantes
Laser pigmentaire	Laser Q-switched rubis et Nd: YAG ou 532 nm, 694 nm Alexandrite 755 nm	Mélanine épidermique	Photodisruption mécanique et thermique épidermique et pileaire	Tache café au lait, nævus d'Ota, hypertrichose
Laser de remodelage dermique	Laser fractionnel non ablatif 1540 nm	Collagène et élastine dermique	Coagulation non sélective du derme moyen	Cicatrices

2- Principes des lasers pigmentaires

Le principe général des lasers pigmentaires repose sur la **photothermolyse sélective**. Pour obtenir une action sélective, il faut que la durée **d'impulsion** du laser soit au moins dix fois moins longue que le temps de **relaxation thermique** de la cible. Ce temps est proportionnel à la taille de la cible (mais varie également dans une moindre mesure en fonction de la forme et de la diffusivité de celle-ci).

Pour les troubles pigmentaires d'origine mélanique, la cible des lasers est le mélanosome. La taille d'un mélanosome est d'environ 1 μm . Son temps de relaxation varie en moyenne de 1 à 10 μs . La durée d'impulsion du laser devra donc être de moins de 100 ns. Ainsi, les lasers utilisés en pathologie pigmentaire sont des lasers dits déclenchés (Q-switched) dont la durée d'émission varient généralement entre 10 et 100 ns.

La disposition du pigment dans le derme ou l'épiderme guide en partie le choix de la longueur d'onde. Ainsi, les pigmentations dermiques seront principalement traitées par des lasers Nd:YAG à 1064 nm dont la longueur d'onde va pénétrer plus profondément dans le tissu cutané. Ces mêmes lasers seront également préférés pour traiter les personnes aux phototypes élevés car ils interagiront moins avec la mélanine contenue dans les couches superficielles de l'épiderme.

Le type de pigment doit également être pris en compte. Ainsi la phéomélanine constitue une cible de choix pour les lasers Nd:YAG à 532 nm alors qu'elle est un chromophore moins intéressant pour les lasers à 694, 755 et surtout 1064 nm.[80]

Plusieurs types de lasers ont été utilisés pour traiter les lésions pigmentées. Les quatre principaux lasers à sélectivité pigmentaire à pulsation courte à usage clinique sont aujourd'hui:

- 1) le laser coloré aux lésions pigmentées (510 nm, 300 ns);
- (2) le laser à rubis Q-commuté (694 nm, 24-40 ns);
- (3) le laser alexandrite Q-commuté (755 nm, 50-100 ns);
- (4) le laser Nd: YAG Q-commuté (1064 nm, 5-10 ns), qui peut être fréquemment doublé pour émettre un feu vert à 532 nm de même durée d'impulsion.

Une lumière pulsée intense et la photothermolyse fractionnée ont été également démontrées pour traiter les taches de rousseur.[81]

a- la lumière pulsée intense

Les systèmes intenses de lumière pulsée (IPL) émettent une lumière visible à large bande non cohérente (400-1200 nm) à partir d'une lampe flash filtrée. Les systèmes de nouvelle génération permettent une sélectivité supplémentaire de

l'opérateur. En plus du choix de la fluence, le médecin traitant peut spécifier la durée d'impulsion, le délai entre les impulsions et les filtres de coupure, qui sont conçus pour atteindre les longueurs d'onde souhaitées. Les systèmes IPL traitent les lésions pigmentées par des effets photothermiques. [82]

b- la photothermolysse fractionnée

La photothermolysse fractionnée implique l'utilisation d'un laser infrarouge (1450 ou 1540 nm) pour la création de zones microscopiques de lésions thermiques (zones microthermales) de manière similaire à une grille de 30 à 50 mm de diamètre. La peau normale entoure ces zones microscopiques de blessure et facilite la guérison rapide des plaies.[82]

3- Laser et éphélides

a- la longueur d'onde

Les éphélides peuvent être traitées de façon efficace par laser. Les récives ne sont cependant pas rares. Etant donné la forte composante en phéomélanine des éphélides, le choix de la longueur d'onde devra se porter en priorité vers le 532 nm. [80]

Une étude réalisée en 2009 aux USA, a confirmé que le laser à pulsation courte est le schéma de traitement laser le plus efficace (par rapport au laser à longue pulsation), avec une tolérance élevée et des effets secondaires minimaux pour les patients présentant des types de peau I à IV en utilisant la même énergie[83]

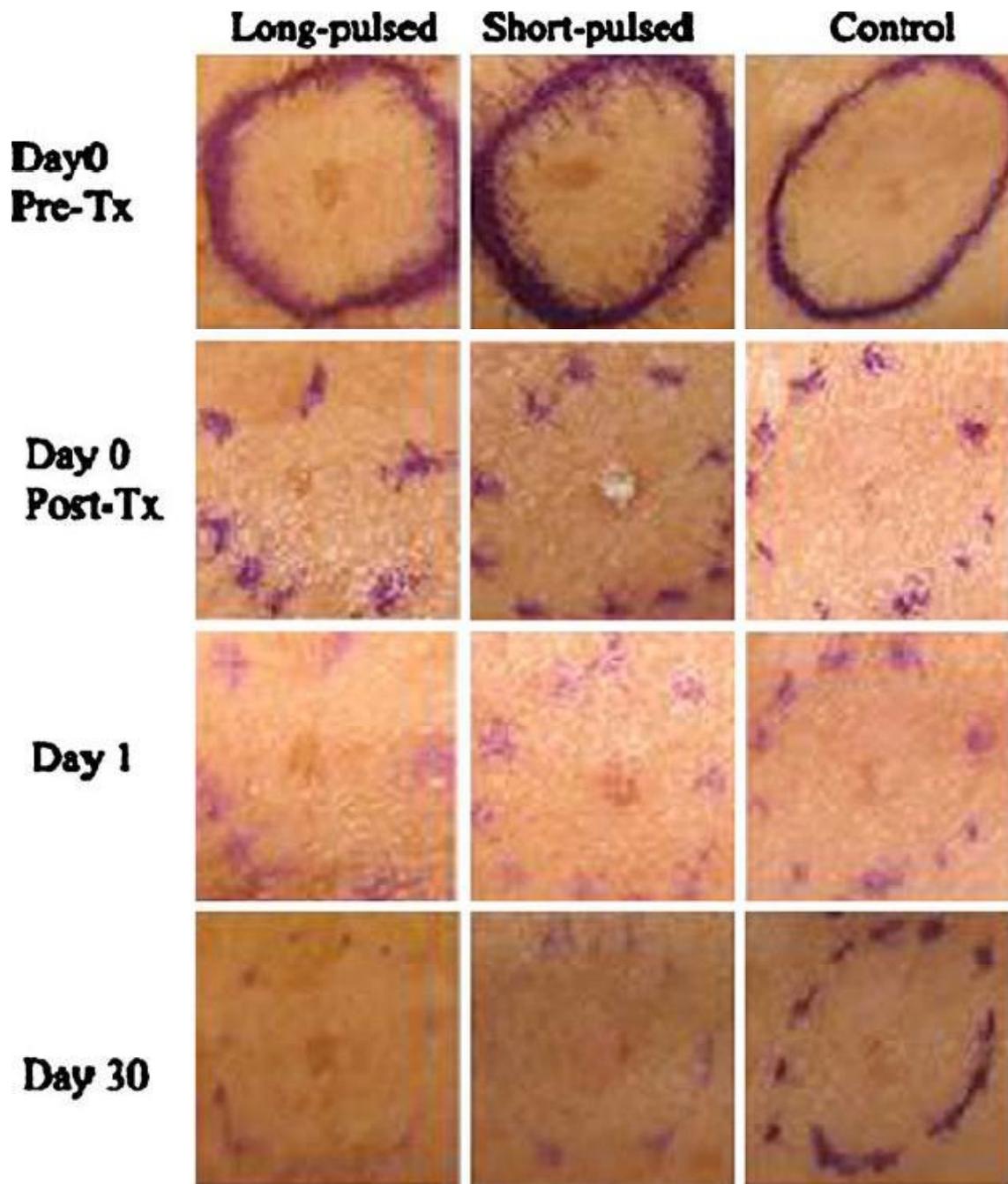


Figure 42 : Taches de rousseur d'un patient à différentes phases du traitement (Pré-Tx : avant le traitement, (Post-Tx : après traitement))

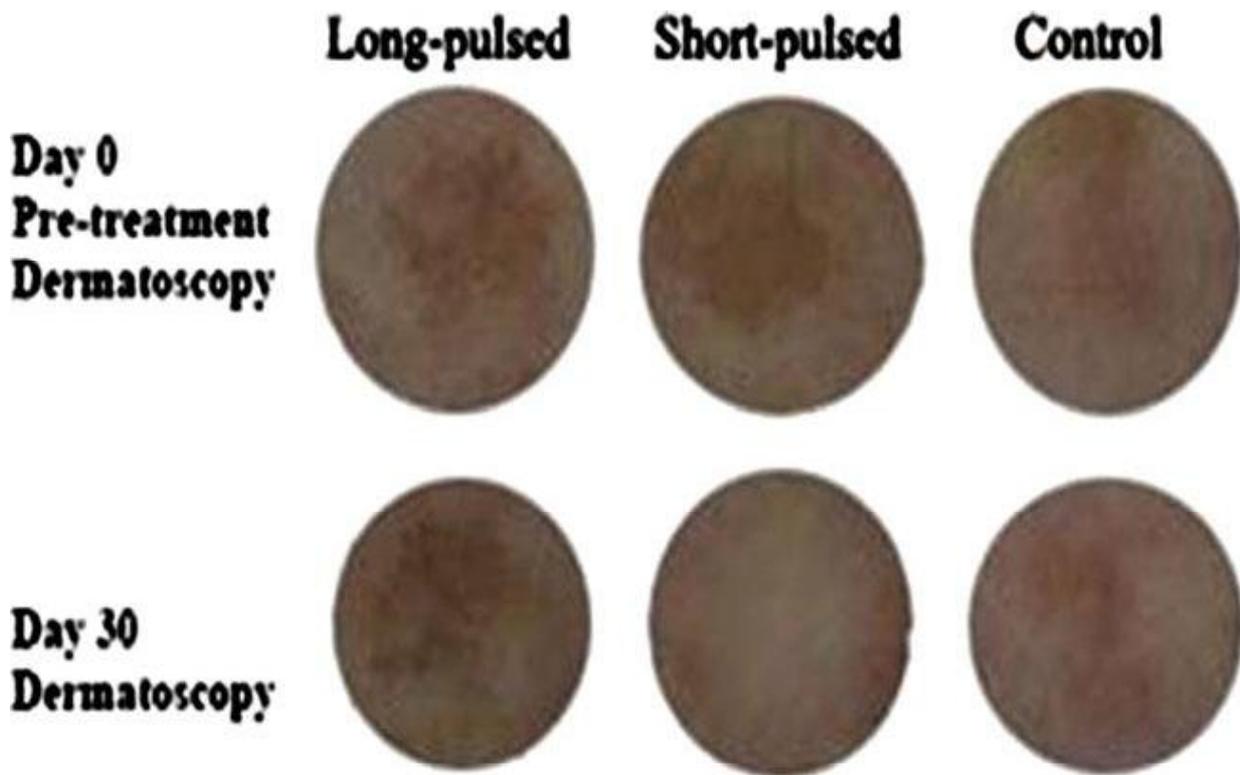


Figure 43 : Dermoscopie des lésions d'un sujet avant et 30 jours après le traitement

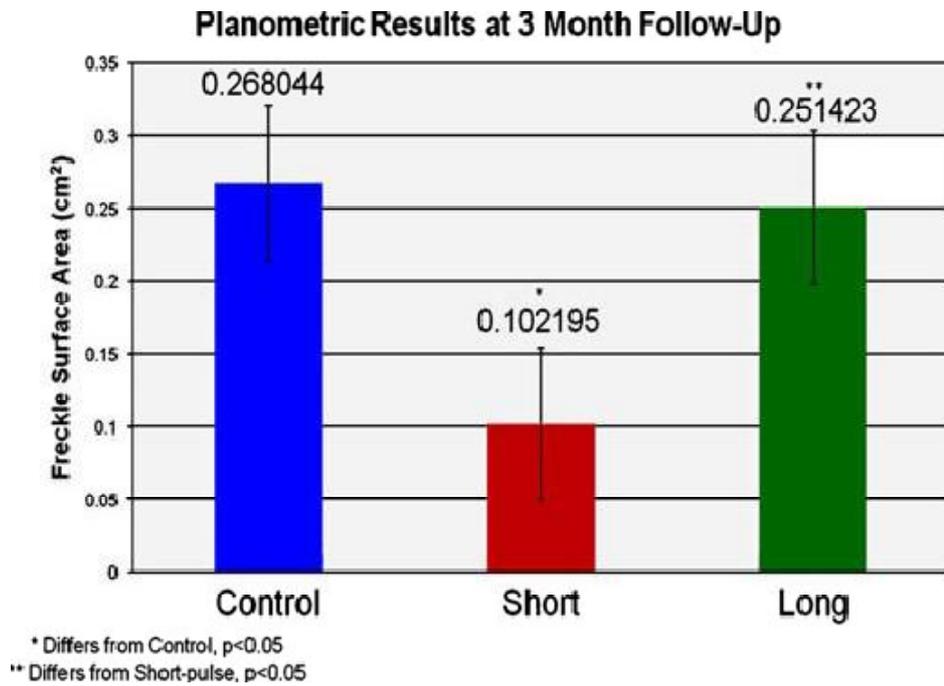


Figure 44 : résultats planimétriques au suivi de 3 mois

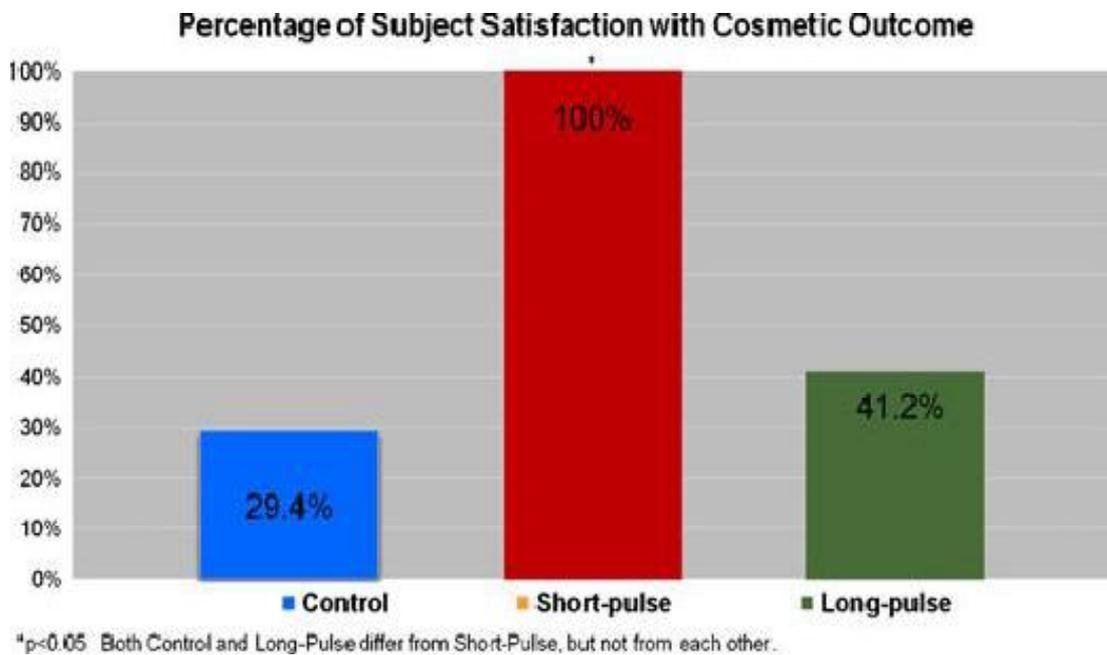


Figure 45 : pourcentage de sujets satisfaits de l'issue esthétique

b- Le type de laser

Le Laser Alexandrite (QSAL) et la lumière pulsée intense(IPL) ont été prouvés efficaces dans le traitement des taches de rousseur et chez les personnes asiatiques selon une étude à Taiwan en 2006. Le QSAL était supérieur à IPL dans le traitement des taches de rousseur. Cependant, l'IPL devrait être considéré comme le premier dans le traitement des éphélides et chez les patients qui ne voulaient pas avoir des temps d'arrêt[84]



Figure 46 : Photographie numérique standard, femme de 28 ans aux taches de rousseur. A, avant traitement. B, après une session de Q-switched alexandrite laser (QSAL) et d'une lumière pulsée intense (IPL) à la semaine 4. C, après une session de QSAL et deux sessions d'IPL à la semaine 12. Notez une amélioration accrue du côté traité avec QSAL [84]

Une autre étude réalisée en 2014 , a trouvé que le laser à CO2 fractionnée est une nouvelle thérapie à ajouter à l'armement de la thérapie des éphélides indésirables. Il peut offrir une alternative plus pratique aux traitements topiques qui dépendent de la conformité du patient et d'un appareil plus abordable par rapport aux lasers à commutation Q.[85]

c-l'utilisation d'un stylo à gel bleu pour marquer les taches de rousseur pendant la thérapie laser à commutation Q

Une technique utile utilisant un stylo de gel bleu pour marquer des taches de rousseur pour le traitement laser à commutation Q (Nd: YAG 532 nm, rubis 694 nm et Alexandrite 755 nm) est décrite. Avant l'irradiation laser à commutation Q, l'emplacement de toutes les taches de rousseur, y compris les macules plus petites et plus légères, est exactement marqué par un stylo bleu (M et G Tough Gel VGP-1220, stylo bleu de 0,5 mm, M et G Stationery Inc., Shanghai, Chine) sans lunettes de sécurité laser. Pendant l'irradiation au laser, le gel bleu disparaît facilement et totalement de la surface des macules dans l'air par microexplosion laser à commutation Q, sans augmenter les lésions cutanées superficielles (figure 47).



Figure 47: les éphélides (a), après le marquage (b) avec un stylo à gel bleu et un traitement (c) en utilisant un laser à commutation Q.[86]

d- Les types d'analgésies, d'anesthésies et sécurité de l'acte laser chez l'enfant[87]

En pédiatrie, de nombreuses procédures chirurgicales de courte durée bénéficient de techniques antalgiques afin de contrôler les douleurs péri et postopératoires. Ces techniques sont proposées aux enfants devant être traités par laser pour des pathologies cutanées. Les petits patients devant parfois venir pour des traitements itératifs, il est important que la prise en charge initiale de l'anxiété et de la douleur soit optimale. Ainsi, les enfants reviendront sans appréhension pour la suite de leurs traitements.

L'ensemble des lasers dermatologiques agissent par Effets photothermiques, c'est-à-dire par augmentation de la température de la peau de 33° à 75°C, voire 100°C. Dans le cas de la photovaporisation cutanée, la sensation douloureuse est celle d'une brûlure cutanée intense.

Les traitements laser de courte durée dans des localisations hors visage peuvent être faits de manière très satisfaisante sous anesthésie locale par de la crème EMLA (lidocaïne 2,5% et prilocaïne 2,5%) associée à une inhalation analgésique d'un mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote 50%/50% (MEOPA). Pour les actes de durée de plus de quinze minutes ou dans des zones plus sensibles nous préconisons une anesthésie générale par une équipe spécialisée d'anesthésie pédiatrique.

Une étude évaluant les risques et les complications de l'anesthésie générale répétée pratiquée par une équipe pédiatrique spécialisée pour des interventions dermatologiques a mis en évidence comme effets indésirables des nausées et vomissements chez 4% des enfants, aucune complication grave n'a été observée. La pratique du laser expose au risque d'incendie lorsque l'oxygène rentre en contact

avec le rayon laser. Il est impératif de travailler avec une FIO₂ inférieure à 30%. Différentes techniques permettent de respecter cette concentration maximale d'oxygène. Lors d'actes péri-buccaux par exemple, la ventilation est interrompue sur de courtes périodes (moins d'une minute), garantissant ainsi la sécurité de l'enfant.

La sécurité oculaire du patient est quant à elle, réalisée, selon les cas par coques intra- ou extra-oculaires, le personnel paramédical et les médecins étant protégés par des lunettes filtrant la longueur d'onde du laser utilisé.

e- Effets secondaires possibles des traitements laser chez l'enfant [87]

Les effets secondaires des traitements laser restent peu fréquents dans l'ensemble des études publiées chez l'enfant, ils peuvent être classés en trois catégories :

1. Immédiats : tels que croûtes, érosions, rougeur, œdème et purpura qui apparaissent de manière transitoire après la plupart des traitements.
2. A moyen terme : hyperchromies surtout chez l'enfant de phototype IV à VI, les hypochromies et certains changements de texture cutanée.
3. Durables : l'apparition de cicatrices ou brides rétractiles reste exceptionnelle.

La prévention des complications passe en premier par l'expertise du laseriste.

C- La cryothérapie[88]

La cryothérapie fait appel au froid pour détruire les tissus ciblés. De fait, les cellules sont détruites par la cristallisation de l'eau à l'intérieur de celles-ci. Plusieurs produits de congélation ont vu le jour au début du XXe siècle, mais c'est l'azote liquide qui, à partir des années 1940, devint l'agent cryogène le plus employé à des fins cliniques en raison de son efficacité supérieure. Le point d'ébullition de l'azote liquide est de $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cet agent permet d'obtenir rapidement la température tissulaire désirée selon le type de lésions. Les lésions bénignes sont détruites entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, tandis que les lésions malignes, dont le traitement relève plus de spécialité, nécessitent des températures de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. À titre d'exemple de rapidité d'action, l'azote liquide permet de faire passer la température tissulaire de $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aussi peu que trente secondes. À $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, les dommages aux tissus sont cependant irréversibles.

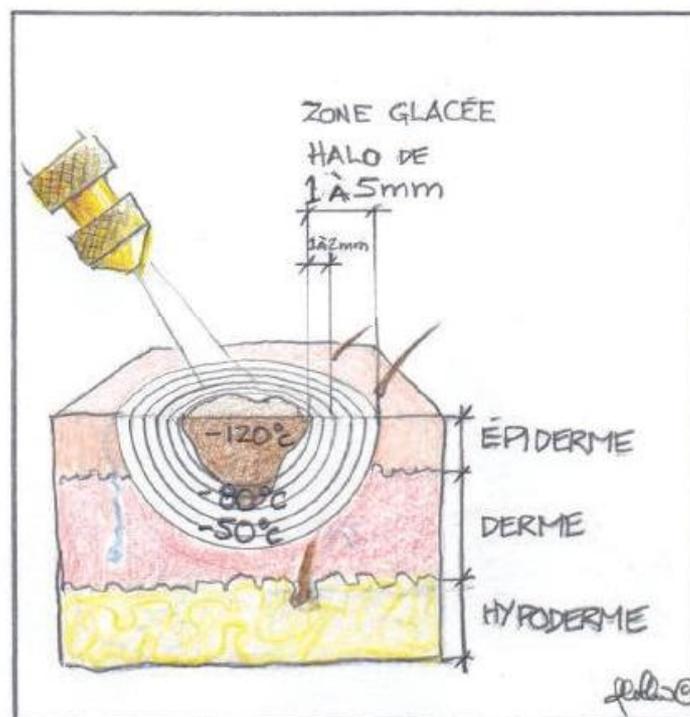


Figure 48 : Mécanisme d'action de la cryothérapie

a- Contre-indications à la cryothérapie

Contre-indications absolues

- Biopsie nécessaire
- Mauvaise circulation au siège de la lésion
- Mélanome
- Risque élevé d'hypopigmentation résiduelle non souhaitable pour le patient (spécialement chez les gens de race noire)

Contre-indications relatives

- Urticaire au froid
- Maladie de Raynaud
- Maladie auto-immune (collagénose)
- Traitement immunodépresseur concomitant
- Cryoglobulinémie
- Myélome multiple
- Endroit à risque de complications : replis nasaux, lésions pré-tibiales, marges des paupières

b- Complications précoces et tardives de la cryothérapie

Précoces

- Douleur
- Céphalée vasculaire (lésions temporales)
- Syncope vasovagale
- Œdème local
- Phlyctène hémorragique ou non
- Infection

Tardives

- Hypopigmentation
- Hyperpigmentation
- Chéloïde
- Onychodystrophie
- Perte de pilosité
- Granulome pyogénique
- Lésion nerveuse
- Rupture tendineuse

c- Aspects pratiques du traitement des éphélides

1. réfrigération pendant 10 secondes
2. marge de 1-2mm autour de la lésion traitée

D- Photoprotection[89]

a- Mesures générales de protection solaire

Les mesures de protection solaire qui conviennent à tous les enfants, quel que soit le phototype de la peau, comprennent le port de vêtements et de chapeaux, la limitation de l'exposition au soleil pendant les heures de midi et, l'utilisation régulièrement des écrans solaires avec un SPF d'au moins 15 pour les enfants de plus de 6 mois.

b- Utilisation de l'écran solaire

Comme expliqué ci-dessus, en raison de l'immaturité de la barrière épidermique et de la prévalence de la dermatite atopique, surtout chez les très jeunes enfants, il est particulièrement important que les écrans solaires des enfants soient légèrement irritants, avec peu ou pas de potentiel de sensibilisation et qu'ils

ne soient pas absorbé par la peau. Vu que les enfants ont tendance à se frotter les visages, il est également important que les écrans solaires des enfants ne soient pas irritants pour les yeux. En outre, il est fondamental que les enfants utilisent des écrans solaires qui offrent une protection large spectre. Pour respecter les conditions habituelles d'utilisation chez les enfants, ils devraient également être durables, résistant à l'eau et capables de résister à l'activité physique. La question est de savoir si les écrans solaires conçus pour les enfants répondent à ces exigences.

Il peut être surprenant que la Recommandation de la Commission européenne du 22 septembre 2006 n'établisse pas d'exigences obligatoires pour les écrans solaires pour enfants. En général, les écrans solaires pour enfants contiennent les mêmes types de filtres que ceux conçus pour les adultes. Certains écrans solaires pour enfants ont les mêmes caractéristiques que les écrans solaires pour les peaux sensibles et la plupart sont résistants ou très résistants à l'eau (résistant à 2 à 4 immersions de 20 minutes, comme l'exige la loi).

Les émulsions à base d'huile contenant des filtres inorganiques semblent être les écrans solaires les plus appropriés pour prévenir la sensibilisation, l'irritation et la photoallergie, mais ces produits n'ont pas été testés chez les enfants. Il a été démontré, cependant, que seuls les écrans solaires pour enfants contenant des filtres organiques et inorganiques peuvent fournir un SPF de 50; Les écrans solaires contenant uniquement des filtres inorganiques ne peuvent offrir ce niveau de protection.

L'application d'une quantité suffisante d'écran solaire est un facteur important dans l'efficacité de ces produits. Les adultes ont tendance à appliquer entre un quart et la moitié de la quantité recommandée (2 mg / cm²), et le SPF diminue

proportionnellement à la quantité appliquée. Une étude récente a montré que le même effet survient lorsque les enfants appliquent un écran solaire par eux-mêmes. La quantité moyenne d'écran solaire appliquée par les enfants âgés de 5 à 12 ans était de 0,48 mg / cm². La quantité appliquée était plus importante si le récipient avait été un distributeur de pompe et que s'il s'agissait d'une bouteille de serrage ou d'un récipient à rouler. Les enfants âgés de 5 à 7 ans ont tendance à appliquer de plus grandes quantités de crème solaire (0,62-0,65 mg / cm²) que celles âgées de 10 à 12 ans (0,28-0,37 mg / cm²).



Figure 49 : exemple d'écran solaire pédiatrique

c- Recommandations pour une protection solaire adéquate chez les enfants

Conformément aux recommandations de l'American Academy of Pediatrics et de l'American Academy of Dermatology in 2012, les enfants et les adolescents doivent suivre les conseils de protection solaire suivants :

- Éviter le soleil de midi et porter des vêtements, des chapeaux et des lunettes de soleil.
- Utiliser d'écrans solaires avec les caractéristiques suivantes:
 - ü SPF \geq 30 (réappliquer toutes les 2 h).
 - ü Spectre de protection large (l'étiquette doit indiquer le mot «UVA» avec un cercle autour). Résistance à l'eau.
 - ü Sans oxycibone (et sans octocrylène, si possible, surtout si utilisé chez les enfants atopiques).
- Attention particulière aux enfants atteints de nevi, de taches de rousseur ou d'antécédents familiaux de mélanome.
 - Mettre l'accent sur les mesures de protection solaire chez les enfants de plus de 10 ans, l'âge auquel l'utilisation de ces mesures diminue fortement à mesure que l'intérêt pour le bronzage augmente.
 - Éviter le rayonnement UV-A pendant l'adolescence.
 - Bien que l'exposition au soleil soit une source de vitamine D, l'administration de 400 UI de vitamine D3 à des nourrissons de moins de 1 an et plus, les enfants et les adolescents dont la prise diététique quotidienne de vitamine D est inférieure à 400 UI, est recommandé.
 - Recommandations de protection solaire pour les enfants de moins de 2 ans:
 - ü Éviter l'exposition au soleil.
 - ü Utilisation de vêtements légers et bien tissés.
 - ü Application de l'écran solaire, si nécessaire, uniquement aux zones non couvertes de vêtements ou de chapeau



CONCLUSION

Les éphélides, un motif de consultation fréquent en dermatologie pédiatrique, sont de nombreux points pigmentaires cutanés, principalement confinés au visage, aux bras et au dos. Elles apparaissent le plus souvent à l'âge de 2 ans, sous forme de macules pigmentées brunes claires, sur la peau exposée au soleil. Elles augmentent en nombre, en taille et en profondeur pendant les mois d'été, et régressent en hiver.

Habituellement, l'étendue et la densité des éphélides atteignent un pic au cours de l'adolescence. Dans la vie moyenne, elles deviennent moins importantes, peut-être fusion avec la pigmentation générale de fond. Quand la personne commence à vieillir, les taches de rousseur sont moins perceptibles et ont tendance à disparaître.

Les études ont montré que les éphélides touchent principalement les enfants à peau claire et cheveux roux avec une prévalence variant de 3,5 à 47,8%.

Sur le plan histologique, elles sont dues à une accumulation de pigment de mélanine dans les cellules de la couche basale de l'épiderme. En effet, elles correspondent à une hypermélaninose épidermique, c'est-à-dire à un nombre normal de mélanocytes, mais ayant une hyperactivité aboutissant à une surcharge en mélanines par augmentation de sa synthèse.

Les éphélides sont transmises sous forme autosomique dominante (Brues, 1950). Conformément à cela, un certain nombre de gènes ont été jugés importants pour la formation des taches de rousseur, y compris MC1R, IRF4, ASIP, TYR et BNC2. Ainsi, le MCR1 reste le principal gène impliqué dans leur formation.

Le diagnostic différentiel des éphélides se fait essentiellement avec les lentigines et les taches café au lait.

Plusieurs troubles cutanés pigmentaires, tels que la dyschromatose symétrique héréditaire, Xeroderma pigmentosum et le mélanome malin cutané, sont

associés aux éphélides; Cependant, c'est une pathologie bénigne, qui survient comme un trait indépendant, et la plupart des sujets ne présentent pas d'autres anomalies.

Le traitement des éphélides repose essentiellement sur une photoprotection rigoureuse pour empêcher l'apparition des nouvelles macules et leur assombrissement saisonnier.

L'hyperpigmentation est réduite par un traitement s'étalant sur des semaines à des mois, avec des agents dépigmentants (seuls ou en associations) tels que les solutions à base d'hydroquinone, la trétinoïne, une crème contenant de l'acide azélaïque, les dermocorticoïdes, la vitamine C ou des crèmes à base d'acide glycolique. La phytothérapie a également joué un grand rôle dans la dépigmentation, en utilisant l'Arbutine, l'acide kojique et la licorice.

Laser, ou une cryochirurgie légère sont aussi efficace, mais doivent être pratiqués par un dermatologue expérimenté pour éviter les effets secondaire.

L'objectif de notre étude a été de mettre le point sur le profil épidémiologique avec une étude analytique qualitative et quantitative des éphélides, leur étiopathogénie et manifestations cliniques.

A travers les observations, de 2 frères, issues d'un mariage consanguin, nous avons conclu :

- Les éphélides : pathologie génétique, à transmission héréditaire.
- L'exposition aux UV est un facteur de risque
- La prévention est la meilleure façon de traitement
- Le traitement à base de photoprotection, crèmes dépigmentantes et hydratation a donné des meilleurs résultats chez nos patients.



Résumé

Titre : les éphélides, étiopathogénie et manifestations cliniques

Rapporteur : Pr Fatima Jabourik

Auteur : Asmae Boumehdi

Mots-clés : éphélides, enfant, étiopathogénie, clinique, traitement

Les éphélides sont des lésions hyperpigmentées, fréquemment observées dans l'enfance.

Etymologiquement, le mot éphélides vient du terme latin « ephelis », qui signifie : à cause du soleil

Les éphélides chez l'enfant, comme chez l'adulte, sont plus prononcées en été, mais régressent ou disparaissent en hiver. Leur couleur est due à l'accumulation localisée de la mélanine dans les kératinocytes.

L'examen histologique montre une hyperpigmentation des couches basales, bien limitée dans l'espace, sans autre anomalie et sans prolifération des mélanocytes.

Le diagnostic est clinique, basé sur l'aspect de la lésion élémentaire : petite macule brune, plate survenant sur les parties photoexposées du corps.

Bien que l'étiologie précise soit toujours inconnue, la théorie génétique semble plus probable, du fait de l'association des éphélides avec les cheveux roux et la peau claire.

Le traitement chez les enfants repose essentiellement sur la photoprotection et l'utilisation des agents dépigmentants.

Notre étude porte sur 2 cas familiaux, qui ont présenté des taches de rousseur depuis l'âge de 2ans avec assombrissement des macules en hiver.

L'évolution était favorable chez les 2 frères, avec régression des lésions, sous traitement à base de crèmes dépigmentantes combinées et une photoprotection rigoureuse.

Abstract

Title: freckles, etiopathogenesis and clinical signs.

Reporter: Pr. Fatima Jabourik

Author: Asmae Boumehdi

Keywords: etiology, children, etiopathogenesis, clinical

Freckles are hyperpigmented lesions, frequently observed in childhood.

Etymologically, the word Ephelides comes from the Latin term "epheles", which means: because of the sun

Freckles, are more pronounced in summer, but regress or disappear in winter. Their color is due to the localized accumulation of melanin in the keratinocytes.

The histological examination shows an hyperpigmentation of the basal layers, well limited in space, without proliferation of melanocytes or any other abnormalities.

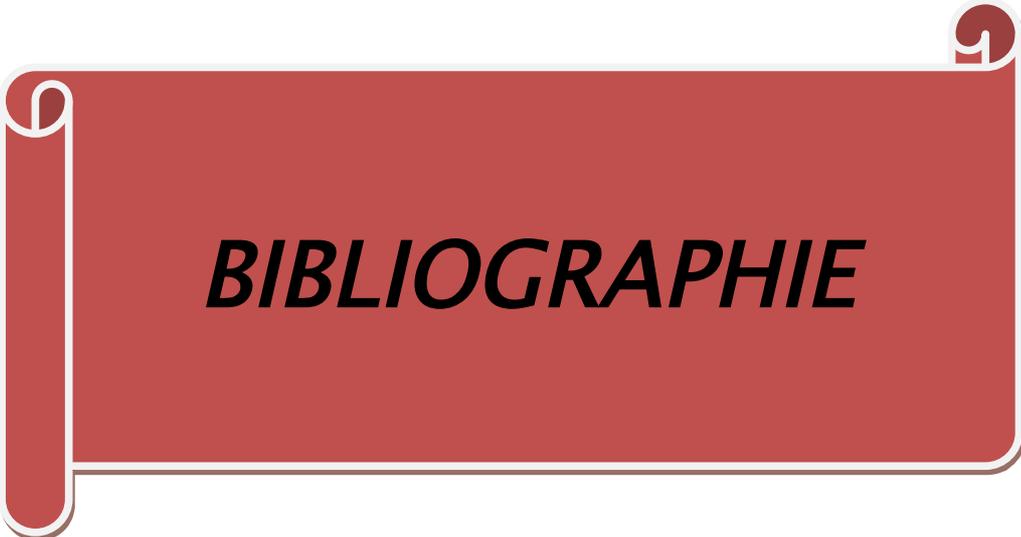
The diagnostic is clinical, based on the appearance of the elementary lesion: small brown flat macula, occurring on the exposed parts of the body.

Although the precise etiology is still unknown, genetic theory seems more likely, because of the association of freckles with red hair and light skin.

Children's treatment is mainly based on photoprotection and depigmenting agents.

Our study focuses on 2 familial cases, having freckles since age of 2 years old, with darkening of the macules in winter.

The evolution was favorable in both brothers, with regression of lesions, under treatment based on combined depigmenting creams and rigorous photoprotection.



BIBLIOGRAPHIE

1. *Freckles Causes, Types, Removal and Skin Bleaching* MedicineNet.com.
2. Praetorius, C., *The role of MITF in regulating human pigmentation*. UNIVERSITY OF ICELAND, 2014.
3. al., J.e.a.Z.e., 2000, 2004.
4. Lalaoui, m.L., *thèse: les teignes chez l'enfant à propos de 20 cas*. 2010.
5. Lorette G, L.M., *Pratique de la dermatologie pédiatrique*. . Paris: doin., 1989.
6. CHAOUAT, C., *Conception de nouveaux systèmes de formulation d'actifs dépigmentants, en vue de leur utilisation par voie cutanée*. Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2013.
7. FREINKEL, R.K.a.D.T.W., *The biology of skin*. New York: The partenon publishing group, 2001.
8. AGACHE, P.a.a., *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*. Cachan éditions médicales internationales, 2000.
9. PRUNIERAS, M., *Précis de cosmétologie et dermatologie*. Paris: Masson., 1981.
10. POIRIER, J., et al, *Histologie moléculaire, textes et atlas*. , . Paris: Masson., 1999.
11. BALLOTI, R., *La pigmentation mélanique cutanée : régulation et signalisation*. Bdec, .1998. **Vol. 7,6**. .
12. CARSBURG, C.J.a.a., . , *Ultraviolet radiation-induced melanogenesis in human melanocytes. Effects of modulating protein kinase C*. Journal of Cell Science., 1994.
13. ROBERT, P., *Dermopharmacologie clinique*. Sainte-Hyacinthe : Ediserm,, 1985.
14. Zhang, S.Y.S.-X.X.F.-I.X.W.-H.D.J.-H.H.H.-Y.W.D.-Q.Y.X.-J., *Prevalence and familial risk of ephelides in Han Chinese adolescents*. Springer-Verlag, 2007.
15. F. Pavlotsky, E.A., R. Gurvich, A. Lusky, V. Barell, M. Weiner, and J. Iscovich, *Prevalence of Melanocytic Nevi and Freckles in Young Israeli Males orrelation with Melanoma Incidence in Jewish Migrants: Demographic and Host Factors*. American Journal of Epidemiology, 1997.

16. Guan-Yu Chen, Y.-W.C., Cheng-Yu Wang, Tsung-Jen Hsu, M. Ming-Long Hsu, Pei-Tun Yang, Wen-Chieh Chen, *Prevalence of Skin Diseases Among Schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: A Community-based Clinical Survey* Isevier & Formosan Medical Association, 2007.
17. Y-C Yang, Y.-W.C., C-S Lai, W Chen, *Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey.* Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Chang Gung University, College of Medicine, Taiwan 006.
18. Umar Yaseen, I.H., *Prevalence of various skin disorders in school going children of Kashmir valley of North India: A cross-sectional study* ndian Journal of Paediatric Dermatology, 2013
14(3).
19. MAARTEN T. BASTIAENS, R.G.J.W., BERT J. VERMEER AND JAN N. BOUWES BAVINCK, *Ephelides are More Related to Pigmentary Constitutional Host Factors than Solar Lentigines* epartment of Dermatology and Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, The Netherlands. Pigment Cell Res 1999.
20. Christian Praetorius, R.A.S.a.E.S., *Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines*
PIGMENT CELL & MELANOMA esearch, 2013. 27(3): p. 339-350.
21. Latreille, J., *Approche épidémiologique du role des acides gras sur le vieillissement cutané dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX*; Hal. Id, 2013.
22. Wikberg, C.a., 1992.
23. Mountjoy, R.e.a., 1992.
24. Rana, H.-E.e.a., 1999.

25. Rees, 2004.
26. Rees, W.a., 2005.
27. Makocva, R.e.a., 2001.
28. Makova, R.e.a., 2001.
29. Norton, M.a., 2005.
30. Moro, I.e.a., 1999.
31. Smith, B.e.a., 2001.
32. Mas, G.e.a., 2003.
33. Chaplin, J.a., 2000.
34. Flanagan, H.e.a., 2000.
35. al, H.J.e., 2001
36. Scott, W.e.a., 2002.
37. Valverde, H.e.a., 1995.
38. Bastiaens, t.H.e.a., 2001.
39. Bastiaens, t.H.e.a.B., Duffy et al. ; Sturm, Duffy et al. , 2001; 2001; 2003.
40. Valverde, H.e.a.P., Duffy et al. ; Kennedy, ter Huurne et al. ; Matichard, Verpillat et al. , 1995;2000;2001;2004.
41. Maarten Bastiaens, J.t.H., Nelleke Gruis,Wilma Bergman, Rudi Westendorp¹, and B.-J.V.a.J.-N.B. Bavinck, *The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene*. Oxford University Press ;Human Molecular Genetics, 2001 10.
42. J.L. Han, M.Y., Y.J. Yue, T.T. Guo, J.B. Liu, C.E. Niu and B.H. Yang, *Analysis of agouti signaling protein (ASIP) gene polymorphisms and association with coat color in Tibetan sheep (Ovis aries)*. Genetics and Molecular Research, 2015.
43. al., D.e., 2010.
44. al., S.e., 2008.

45. S. Danvy, C.D., G. Guérin (INRA), M. Sabbag, *Génétiques des robes de base*. . 2014.
46. al., S.e., 2007.
47. al., P.e., 2013.
48. al., J.e., 2013.
49. al., R.e., 2004.
50. al., V.e., 2009.
51. al., L.e., 2009.
52. Kligman, W.e., 1982.
53. al., T.e., 2012
54. Cramer, 2009
55. Grichnik, 2008.
56. al., G.e., 2013.
57. Passeron, T., *Lésions pigmentées*. EMC, 2016.
58. D.J. Trozak, D.J.T., and J.J. Russell *Current Clinical Practice: Dermatology Skills for Primary Care: An Illustrated Guide* umana Press, Totowa, NJ.
59. Siegrid S. Yu, M., Shan Pai, MD, Isaac M. Neuhaus, MD, Roy C. Grekin, MD, *Diagnosis and Treatment of Pigmentary Disorders in Asian Skin*. F A C I A L P L A S T I C S U R G E R Y C L I N I C S O F N O R T H A M E R I C A 2007.
60. *Brown spots and freckles*. . DermNet NZ, 2008.
61. A. Hernández-Martín, a., *A. Duat-Rodríguez, *An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease*. Actas Dermosifiliogr. , 2016.

62. Xue-Jun Zhang, P.-P.H., Yan-Hua Liang, Sen Yang, Wen-Tao Yuan, Shi-Jie Xu, and Wei Huangw, *A Gene for Freckles Maps to Chromosome 4q32-q34*. The Society for Investigative Dermatology, Inc., 2004.
63. CHAOUAT, C., *Thèse de l'université de Toulouse : Conception de nouveaux systèmes de formulation d'actifs dépigmentants, en vue de leur utilisation par voie cutanée* 2013
64. Bessis, D. and h.S.-É. (Service de dermatologie, CHU de Montpellier), *Syndrome LEOPARD ou syndrome des lentigines multiples* mages en Dermatologie 2008. I.
65. D. Bessis (Département de dermatologie, h.S.-É., Montpellier), *Cas clinique: Syndrome de Peutz-Jeghers* mages en Dermatologie 2010. Vol. III n° 4
66. M. RYBOJAD Hôpital Saint-Louis, P., *Mises au point interactives: Taches café au lait chez l'enfant*. Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie 2016.
67. Afshin Hatami, d.p., exerce à l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal, *Manifestations cutanées de maladies générales: Taches café au lait (TCL)*. Le Médecin du Québec, décembre 2004. **39, numéro 12**.
68. Chiaverini, C., *Mosaïcisme pigmentaire*. Annales de dermatologie et de vénéréologie , , 2012. **139**: p. 579-587.
69. Zghal M, F.B., Abdelhak S, Mokni M. , *Xeroderma pigmentosum*. EMC - Dermatologie, 2014. **9(3)**: p. 1-13.
70. M. Zghal, M.-R.K., *étude clinique et histologique du coup de soleil « sun burn reaction » au cours du xeroderma pigmentosum*. Annales de dermatologie et de vénéréologie ,, 1999. **126**: p. 2S79-214 (posters 3).
71. Zghal M, F.B., Kamoun M R. , *Xéroderma pigmentosum*. Elsevier. Masson, 2006(1-20).

72. Hebert JC, L.J., Hebert O. , *Le xéoderma pigmentosum chez l'enfant mahorais*. Médecine d'Afrique Noire, 1992.
73. Kenneth H Kraemer, M. and .*xeroderma pigmentosum*. GeneReviews, 2003: p. 1-24.
74. Passeron, T., *Lésions pigmentées*. Elsevier Masson, 2011.
75. Sacchidanand, P.R.M.a.S., *A Split-face Comparative Study of 70% Trichloroacetic Acid and 80% Phenol Spot Peel in the Treatment of Freckles*. PMC.
76. Migan, N., *l'étude des agents dépigmentants et de leur utilisation. détournée dans la dépigmentation volontaire*. Sciences pharmaceutiques, 2013.
77. Oualid, E., *Les produits dépigmentants : le point en 2011*. Sciences pharmaceutiques. HAL Id, 2011.
78. C, M., *Les plantes médicinales, vertus et traditions* Edition Privat, 2002
79. Lévy, J.-L., M. Almebayadh, and S. Christen-Zaech, *Les traitements laser en dermatologie pédiatrique*. Rev Med Suisse, 2014.
80. Thierry Passeron , G.T., *laser pigmentaire*. Elsevier Masson 2009(ScienceDirect): p. 136.
81. Jean-Paul Ortonne, M., Thierry Passeron, MD, *Melanin Pigmentary Disorders: Treatment Update*. Elsevier Masson, 2005: p. 209-226.
82. Siegrid S. Yu, M., Shan Pai, MD, Isaac M. Neuhaus, MD, and M. Roy C. Grekin, *Diagnosis and Treatment of Pigmentary Disorders in Asian Skin*. ELSEVIER SAUNDERS, 2007: p. 367-380
83. &, V.V.M.L.E., S.S.P.A.P.C.C. &, and K. Nouri, *Comparison of short-pulsed and long-pulsed 532 nm lasers in the removal of freckles*. Lasers Med Sci, 2010.

84. Chia-Chen Wang, M., a,b Yuh-Mou Sue, MD,c Chih-Hsiung Yang, MD,a and Chih-Kang Chen, MDa and T. Taipei, *A comparison of Q-switched alexandrite laser and intense pulsed light for the treatment of freckles and lentigines in Asian persons: A randomized, physician-blinded, split-face comparative trial.* American Academy of Dermatology, 2006
85. &, B.E.Z.N.Z.V.H. and R.A.H.A. Fahim, *Efficacy and safety of fractional carbon dioxide laser for treatment of unwanted facial freckles in phototypes II-IV: a pilot study.* Springer-Verlag London, 2014.
86. *Using blue gel pen to mark freckles during Q-switched laser therapy.*
87. Christen-Zaech, J.-L.L.M.A.S., *Les traitements laser en dermatologie pédiatrique.* Rev Med Suisse 2014.
88. Flynn, A.-J., *La cryothérapie pour le meilleur et sans le pire* Le Médecin du Québec, 2013. 48.
89. Y. Gilaberte, a., J.M. Carrascosab, *CONTROVERSIES IN DERMATOLOGY :Sun Protection in Children: Realities and Challenges* Actas Dermosifiliogr., 2014; p. 253-262.