

*UNIVERSITE MOHAMMED V*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*

*ANNEE: 2012*

*THESE N°: 176*

**LES HYPERMELANOSSES CHEZ L'ENFANT**  
**(A PROPOS DE 174 CAS)**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Sarah HOSNI**

*Née le 18 Juillet 1986 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Enfants – Hypermélanoses – Etiopathogénies – Aspects cliniques – Thérapeutique.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILLA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. F. JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. F. MANSOURI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mr. M. ABDELHAK**

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie

- |     |                              |                             |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed          | Anatomie                    |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

#### Novembre 1983

- |     |                               |                     |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

#### Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M' Barek *              | Immuno-Hématologie      |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

#### Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes                   | Pathologie Chirurgicale                   |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

#### Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |  |                              |
|-----|--|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali                          | Radiologie                   |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid                        | Pathologie Chirurgicale      |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq     | Pneumo-phtisiologie          |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma                    | Cardiologie                  |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*              | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                 | Traumatologie Orthopédie     |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah           | Gastro-Entérologie           |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan                     | Médecine Interne             |
| 42. | Pr. OHAYON Victor*                     | Médecine Interne             |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed                  | Neurologie                   |

#### Décembre 1988

- |     |                                 |                       |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |

- |     |                     |                          |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 46. | Pr. FAIK Mohamed    | Urologie                 |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed  | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |     |                                     |                          |
|-----|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed                 | Médecine Interne         |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed                   | Médecine Interne         |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed*               | Radiologie               |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali      | Cardiologie              |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrie                |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed*                | Médecine-Interne         |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed                 | Urologie                 |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha                  | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima                 | Anatomie-Pathologique    |
| 60. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda     | Neurologie               |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar*                   | Dermatologie             |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas                 | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |            |                                      |                                     |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 63.        | Pr. AL HAMANY Zaïtounia              | Anatomie-Pathologique               |
| 64.        | Pr. ATMANI Mohamed*                  | Anesthésie Réanimation              |
| 65.        | Pr. AZZOUI Abderrahim                | Anesthésie Réanimation              |
| 66.        | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM         | Néphrologie                         |
| 67.        | Pr. BELKOUCHI Abdelkader             | Chirurgie Générale                  |
| 68.        | Pr. BENABDELLAH Chahrazad            | Hématologie                         |
| 69.        | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  | Chirurgie Générale                  |
| 70.        | Pr. BENSOUDA Yahia                   | Pharmacie galénique                 |
| 71.        | Pr. BERRAHO Amina                    | Ophtalmologie                       |
| 72.        | Pr. BEZZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique             |
| 73.        | Pr. CHABRAOUI Layachi                | Biochimie et Chimie                 |
| 74.        | Pr. CHANA El Houssaine*              | Ophtalmologie                       |
| 75.        | Pr. CHERRAH Yahia                    | Pharmacologie                       |
| 76.        | Pr. CHOKAIRI Omar                    | Histologie Embryologie              |
| 77.        | Pr. FAJRI Ahmed*                     | Psychiatrie                         |
| 78.        | Pr. JANATI Idrissi Mohamed*          | Chirurgie Générale                  |
| 79.        | Pr. KHATTAB Mohamed                  | Pédiatrie                           |
| 80.        | Pr. NEJMI Maati                      | Anesthésie-Réanimation              |
| 81.        | Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique |
| et Hygiène |                                      |                                     |
| 82.        | Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                       |
| 83.        | Pr. TAOUFIK Jamal                    | Chimie thérapeutique                |

### Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

### Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie – Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed\*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed\*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*
- 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali\*
- 148. Pr. DIMOU M'barek\*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
- 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- Publique et Hygiène
- 154. Pr. HDA Abdelhamid\*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader\*  
faciale
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé

Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya\*

Radiologie

163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie

204. Pr. LAZRAC Khalid ( M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufous

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie
Maxillo-Faciale	
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<u>Décembre 2001</u>	
247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique

285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

#### Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies
Métaboliques	
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie

327. Pr. RAISS Mohamed  
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 329. Pr. RHOU Hakima  
 330. Pr. SIAH Samir \*  
 331. Pr. THIMOU Amal  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

**PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 335. Pr. AMRANI Mariam  
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 340. Pr. BOULAADAS Malik  
 faciale  
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 342. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 343. Pr. CHERRADI Nadia  
 344. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 348. Pr. HACHI Hafid  
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 351. Pr. KHABOUZE Samira  
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 353. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 354. Pr. MOUGHIL Said  
 355. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 356. Pr. SAADI Nozha  
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 358. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 359. Pr. TIJAMI Fouad  
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
 faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah  
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 364. Pr. ALLALI Fadoua  
 365. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie

366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane Faciale	Stomatologie et Chirurgie Maxillo
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448.Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449.Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

#### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique

Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAIR Said\*  
Pr. L'kassimi Hachemi\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Hématologie biologique  
Hématologie clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

#### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. KANOUNI Lamya  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiothérapie  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique

Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### *PROFESSEURS*

- |     |                                 |                               |
|-----|---------------------------------|-------------------------------|
| 1.  | Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                   |
| 2.  | Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie                     |
| 3.  | Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                 |
| 4.  | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie        |
| 5.  | Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie |
|     | Chimique                        |                               |
| 6.  | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques  |
| 7.  | Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine             |
| 8.  | Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                 |
| 9.  | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie                     |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                   |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique             |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootéchnie                    |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas      | Pharmacologie                 |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed           | Chimie Organique              |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine           |                               |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae               | Biochimie                     |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                      |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam                 | Biochimie                     |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique              |
| 21. | Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                 |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique              |

\* *Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*



*Toutes les lettres ne sauront trouver  
les mots qu'il Faut.....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
L amour, le respect, la reconnaissance.*

*Aussi, c'est tout simplement que :*

*Je dédie cette thèse à ....*





*A mon très cher père*

*Professeur KOUIDER HOSNI*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance, ton perfectionnisme et ton professionnalisme.*

*Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu m'as consenti pour mon éducation et mon bien être.*

*Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.*

*Puisse Dieu te garder et te procurer santé, bonheur et longue vie.*





*A ma merveilleuse mère*

*NOURA YASSINE*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Vous êtes pour moi l'exemple d'abnégation, de dévouement et de probité.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime MAMAN !!!*





*A ma seule et unique sœur*

*HAJAR HOSNI*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je te porte.*

*Tu m'as entouré d'une grande affection, et tu as toujours été pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.*

*Que ce travail soit le meilleur témoin de mon attachement, mon profond amour, mon affection et mes sentiments fraternels les plus sincères que j'ai pour toi*

*Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.*

*Je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.*





*A Mon Fiancé et l'Amour de ma vie*

**RACHID RAFIA**


*Je remercie Dieu, Le clément de m'avoir offert une âme sœur  
amoureuse, compréhensive et indulgente.*

*Tu m'as apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin,  
tu es et seras pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.*

*J'espère que tu trouveras dans ce travail, dont tu m'as partagé le  
plaisir de réalisation, mes purs sentiments de reconnaissance et de  
gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant qui nous a réunis sur terre, te préserve  
santé et t'offre réussite et prospérité.*

*Je t'aime et je t'aimerai toujours.*





*A ma grand-mère maternelle*

*Mes tantes : Nadia, Namira, Amal, Leila,*

*et mon oncle Jamil*

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je te dois.*


*Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

*A la mémoire de ma grand-mère paternelle*

*AICHA ainsi que les défunts : mon frère WAJIB et mon oncle*

*KHALID*

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.  
Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.*





*A tous les membres de ma bele famille*

*Mes beaux parents : DRISSIA, MOHAMED RAFIA ,*

*Assif, Hanae et son mari Omar ainsi que leur petit Khalil*

*Nacima et son Mari Karim ainsi que leurs merveilleux enfants.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de l'affection et du respect  
que je porte a votre égard.*

*J'espère que je serais toujours à la hauteur de vos attentes.*

*Puisse ALLAH le tout puissant vous protéger et vous accorder santé,  
longue vie et bonheur.*



*A Soufiane ALLAOUI  
ainsi que toute sa famille*

*A travers ce travaille je vous transmets mes respects les plus sincères.  
Puisse le bon dieu vous donner santé bonheur et longue vie.*

*A tous les amis et les personnes qui m'ont aidé  
de prés ou de loin au cours de mon cursus universitaire*

*Khalid, zouhir, Mohamed, Sabar, adnane, adil, Hadia, Sawsan,  
Saliha .....*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace, à vous exprimer mon  
profond respect.*



# *Remerciements*





*A notre Maître et Président de thèse*

*Monsieur le Professeur ABDELALI. BENTAHILIA*

*Professeur de Pédiatrie - Hôpital d'Enfant de Rabat*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.*





*A notre Maître et Rapporteur de thèse  
Madame le Professeur FATIMA. JABOURIK  
Professeur de Pédiatrie - Hôpital d'Enfant de Rabat*

*Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous souhaitons être digne de cet honneur.*

*Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.*

*Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*





*A notre Maître juge de thèse*

*Madame le Professeur FATIMA MANSOURI*

*Professeur d'Anatomie Pathologique –CHU Ibn Sina Rabat*

*Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.*





*A notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur le Professeur M. ABDELHAK*

*Professeur de Chirurgie Pédiatrique - Hôpital d'Enfant de Rabat*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.*





# *Sommaire*



<b>I. Introduction</b> .....	1
1) Définition.....	2
2) Généralités .....	3
<b>II. Matériels et Résultats</b> .....	4
1) Hypermélanose génétique : .....	5
➤ Taches café au lait.....	5
➤ Ichtyose .....	9
➤ Naevus .....	12
➤ Hypermélanose génétique réticulée .....	19
➤ Hypermélanose génétique diffuse .....	21
2) Hypermélanose métabolique : .....	22
➤ Niemann Pick.....	22
3) Hypermélanose endocrinienne .....	23
➤ La maladie d'Addison .....	23
4) Hypermélanose par agent physique .....	25
➤ Agent physique .....	25
5) Hypermélanose toxico-médicamenteuses et chimiques.....	25
➤ Morsure de serpent.....	26
➤ Vaccins- médicaments .....	27
6) Hypermélanose infectieuse .....	33
➤ Parasitaire .....	33
➤ Virale .....	39

7)Hypermélanoses au cours des maladies de système.....	40
➤ La sclerodermie .....	40
8)Hypermélanose post inflammatoire.....	41
➤ Epidermolyse .....	41
➤ Dermatites atopiques .....	43
<b>III. Etude analytique.....</b>	<b>46</b>
A) Histologie.....	47
1) Rappel embryologique .....	47
1-1) Régulation des premières étapes de l'ontogénèse.....	47
1-2) De la segmentation à la gastrulation.....	49
1-3) La neurulation : spécification du feuillet neuroectodermique ...	54
1-4) Mécanisme moléculaire régulant l'ontogénèse.....	57
1-5) De la crête neurale aux mélanocytes .....	62
2) Histologie de la peau normale .....	67
2-1) Fonctions du système cutané.....	67
2-2) Morphologie de la peau humaine.....	69
2-3) La peau du nouveau - né, ses particularités.....	79
B) Mélanogénèse .....	80
1.La mélanine et son rôle .....	80
2.Physiologie de la mélanogénèse .....	83
2.1 Aspects morphologiques.....	83
2.2 Aspects biochimiques.....	89

2.3 Contrôle de la mélanogenèse .....	92
C) Etiopathogenie.....	93
1-Hypermélanoses génétiques .....	93
2-Hypermélanoses métaboliques.....	112
3-Hypermélanoses endocriniennes.....	115
4-Hypermélanoses carencielles.....	118
5-Hypermélanoses par agent physique .....	124
6-Hypermélanoses toximédicamenteuses et chimiques.....	130
7-Hypermélanoses infectieuses .....	132
8-Hypermélanoses tumorales et au cours des hémopathies.....	135
9-Hypermélanoses d'origine neurologique.....	137
10-Hypermélanoses au cours des maladies systémiques.....	139
11-Hypermélanoses postinflammatoires.....	145
D) Aspects cliniques .....	148
1)Hypermélanoses génétiques .....	148
2)Hypermélanoses métaboliques.....	192
3)Hypermélanoses endocriniennes.....	195
4)Hypermélanose carencielle .....	196
5)Hypermélanoses par agent physique .....	202
6)Hypermélanoses toximédicamenteuses et chimiques.....	203
7)Hypermélanoses infectieuses .....	206
8)Hypermélanoses tumorales et au cours des hémopathies.....	212

9)Hypermélanoses d'origine neurologique .....	216
10)Hypermélanoses au cours des maladies systémiques.....	217
11)Hypermélanoses postinflammatoires .....	220
E) Therapeutique.....	224
- But .....	224
- Moyens .....	224
1-La prevention .....	224
2-Les actifs depigmentants .....	225
3-Les autres méthodes de dépigmentation .....	239
4-Traitements chirurgicaux .....	241
5-Surveillance.....	241
- Les indications therapeutiques .....	242
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>248</b>
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>265</b>
<b>VI. Résumé</b> .....	<b>269</b>
<b>VII. Bibliographie</b> .....	<b>273</b>



## *I. Introduction :*



## **1) Définition**

**L'hypermélanose** se définit par l'accentuation anormale de la pigmentation de la peau, localisée ou généralisée, par augmentation de la quantité de mélanine qu'elle contient.

Les hypermélanoses sont dues à une anomalie des mélanocytes, cellules de l'épiderme qui synthétisent la mélanine. Si la mélanine se dépose d'une façon très superficielle, il s'agit d'une mélanodermie, qui confère à la peau un aspect brun foncé ; si elle se dépose en profondeur, il s'agit d'une céruléodermie, l'aspect étant alors grisâtre ou ardoisé.

## **2) Généralités**

Les troubles de la pigmentation consistent en une exagération ou une diminution de la couleur normale de la peau. Ce travail concerne les hypermélanoses précisément chez l'enfant. La connaissance des causes des hypermélanoses est importante, car s'il est vrai que certaines affections ne sont que de simples « curiosités » dermatologiques sans signification autre qu'esthétique, d'autres sont l'expression cutanée de syndromes polymalformatifs ou révèlent des maladies générales.

Ces lésions sont brunes, noires ou bleu foncé et caractérisées sur le plan histologique par un excès de mélanine et/ou de mélanocytes, épidermique ou dermique. On distingue les lésions circonscrites qui correspondent cliniquement à des macules pigmentées bien limitées, des hypermélanoses diffuses. Lorsqu'il s'agit de lésions circonscrites, la bordure entre la peau atteinte et la peau saine est bien visible. Les hypermélanoses diffuses peuvent se voir au cours de plusieurs maladies générales et nécessitent toujours un bilan. Dans ce cas, l'enquête étiologique sera dominée par la recherche de maladies métaboliques et endocriniennes. Elles débutent et prédominent le plus souvent aux zones naturellement pigmentées, comme les zones photoexposées, les cicatrices et les plis. Une atteinte muqueuse doit toujours être recherchée. Certains troubles de la pigmentation, circonscrits initialement, peuvent prendre un aspect diffus par confluence de lésions, comme au cours du chloasma évolué par exemple, et sont de fait difficiles à classer cliniquement.



*II. Matériels  
et Résultats :*



## 1) Hypermélanose génétique :

### ➤ Taches café au lait (8cas)

Notre travail propose une étude des taches café au lait à propos de 8 cas, dont 4 sont isolées et 4 entrant dans le cadre de la neurofibromatose

Forme	Localisation	Aspect clinique	Age	Sexe	Traitement
Isolée	Thoraco-abdominal : 3cas	Macules brun clair arrondies ou ovalaires, à limites nettes, leur taille entre 1cm-12cm, unique ou peu nombreux	3ans, 9ans, 15ans	2F-1M	Traitement symptomatique :  -Produits dépigmentant -Dermocorticoïdes -Crèmes depigmentantes -Cryothérapie -Peeling  Préjudice esthétique+++
	Faciale : 1cas		7 mois	F	
Neurofibromatose	Diffuse au niveau du tronc : 2cas	TCL de 0,2-50cm, de contours réguliers bien tracés, multiples, de couleur marron plus ou moins foncée associées ou non à des neurofibromes marron bien circonscrits de consistance élastique et prurigineux, présence aussi de lentigines (sous mammaire, axillaire) , manifestation n.psy et retard scolaire	8ans, 14ans	2M	Traitement des complications :  -Antalgique (si douleur osseuse) -Prise en charge traumatologique (cyphoscoliose dorsale) -intégration spécialisée (scolaire) -Soutien psychologique -rééducation -chimiothérapie (gliome) -chirurgie -écran solaire le matin et dermocorticoïde le soir pour les taches pigmentaires
	Dorsale : 2cas		12ans, 14ans	1F-1M	

Voici quelques iconographies tirés de notre série d'études concernant les taches café au lait.

***La forme isolée :***



**Neurofibromatose :**





➤ **Ichtyose :**

Le matériel de notre étude comporte 37 cas d'ichtyoses et 7 cas de bébé collodion :

Type d'anomalie	Total	Forme	Localisation	Age	Sexe	ATCDs	Traitement
Ichtyose	37	-I. vulgaire (12 cas)	Diffuse	6mois-8ans	4F 8M	-	-Hydratation cutanée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emollients</li> <li>• Bain quotidien (ramollissement des squames)</li> </ul> -Kératolytiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaseline saly. 0,5-2%</li> </ul> -Vitamine A -Oligo-éléments(Cu-Zn)
		I.Lamellaire (12 cas)		8mois-12ans	6F 6M	+ (6cas)	
		-EICNB (13 cas)		5jrs-4ans	6F 7M	-	
Bébé collodion	7	-EICNB (2 cas)	Diffuse	2sem-3sem	2F	-	-Vitamine A -Oligo-éléments(Cu-Zn)
		-F. typique (3 cas)		10jrs-2sem	1F 2M	+ (2 cas)	
		F.lamellaire (2 cas)		3sem-1mois	1F 1M	+ (1 cas)	

EICNB : érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse

-6 cas de notre série de 44 cas portants sur l'ichtyose ont gardé des taches cicatricielles, voici leurs images :

*Ichtyose vulgaire*



*Ichtyose lamellaire*



➤ **Naevus**

Le matériel de notre étude comporte 17 cas de naevi dont 13 cas de naevi géants et 4 cas de naevi satellites :

<b>Forme</b>	<b>Localisation</b>	<b>Aspect clinique</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>Traitement</b>
<b>Géant (13cas)</b>	Faciale : 2cas	De texture plus ou moins homogène, tantôt lisse, tantôt épais, papillomateux ou même nodulaire ou tumoral, unique ou multiple, fréquemment pileux	2 ans-3ans	2 F	-Naevi visage et main : Confie au chirurgien esthétique pour correction et prise en charge
	Main : 1 cas		2 ans	1F	
	Tronc : 9 cas		1 jr-14mois	4 F 5M	
	Mb : 1 cas		10 ans	M	
<b>Satellite (4 cas)</b>	Visage : 1 cas	-arrondi -bien limité -limite circulaire -taille : 1-2cm -couleur noirâtre -surface lisse -fin duvet	14 mois	M	-Suivi en consultation dermatologique -Evolution marquée par la diminution de la taille avec l'âge (involution)
	Cuir chevelu 1 cas		8 mois	F	
	Tronc : 2cas		4 mois	2 F	

+++ Surveillance des signes de malignité

Les images suivantes montrent certains cas de notre série :

***Naevus épidermique***

*a-Naevus cicatriciel*



*b-Naevus de Becker*

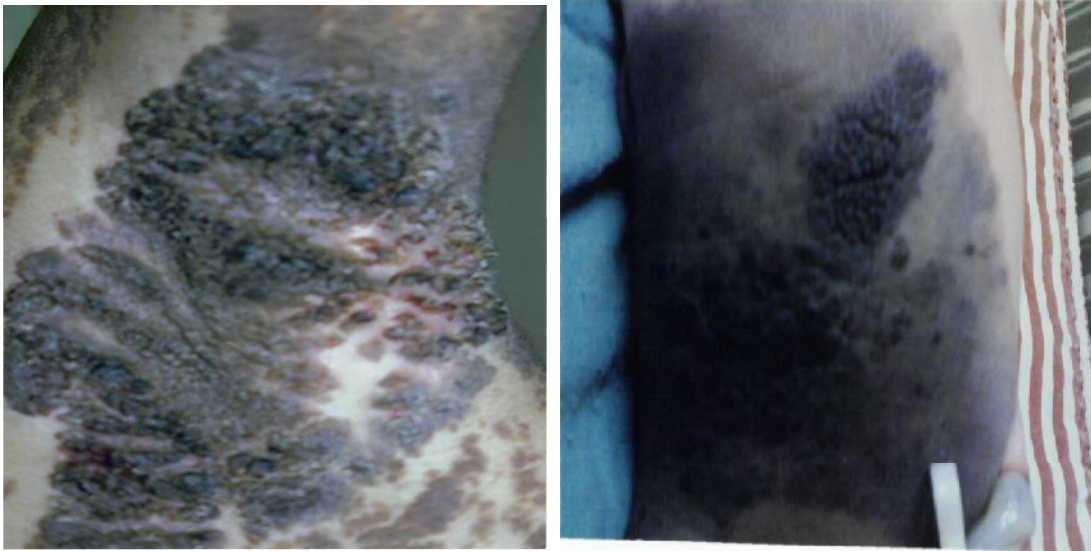


*c- Naevus congénital satellite*



*d-Naevus congenital geant*





**Naevus dermique :**

*$\alpha$ -Naevus d'ota*



*b- Tache mongolique*



Nouveau né qui présente une tache mongolique

➤ **Hypermélanose génétique réticulée**

**Syndrome de weary-kindeler**



Garçon âgé de 4ans suivi pour syndrome de weary-kindeler et qui présente une lésion pigmentaire réticulée touchant classiquement le pli axillaire dans le cadre de sa pathologie.

**Incontinentia pigmenti :**

Nous rapportons une série de 3 cas sur une durée de 3 ans, qui se compose de 2 filles et un garçon dont l'âge varie entre 3 mois et 10 ans, seul deux d'entre eux ont manifesté des lésions pigmentaires, voici leurs photos :



**Fille âgée de 8ans suivie pour incontinentia Pigmenti et qui présente une hypermelanose reticulée suivant les lignes de blaschko**



**Nourrisson de 7mois suivi pour incontinentia pigmenti aggravé par une vaccination BCG.**

➤ **Hypermélanose génétique diffuse**

*Xeroderma pigmentosum* (10cas)

Afin d'illustrer les taches mélaniques observées au cours de la xeroderma pigmentosum, nous vous présentons 10 cas : 6 garçons dont l'âge varie entre 4-12 ans, et 4 filles dont l'âge varie entre 8-11ans, 5 cas parmi cette série ont manifesté des taches pigmentaires.



Cet enfant présente une greffe néoplasique qui vient compliquer la xeroderma pigmentosum pour laquelle il est suivi.

## 2) Hypermélanose métabolique :

### ➤ Niemann Pick



Sur une étude de 3ans, nous avons rapporté 1 cas : il s'agit d'un enfant de sexe masculin âgé de 14ans atteint de la maladie de niemann-pick de type C présentant une hypermélanose diffuse surtout de la face.

### 3) Hypermélanose endocrinienne :

➤ La maladie d'Addison : à propos de deux cas

Enfant 1 :



Garçon de 7ans hospitalisé pour maladie d'Addison et qui présente une hypermélanose diffuse : visage, lèvres, membres supérieurs et inférieurs lui conférant un aspect « sale ».

Enfant 2 :



Enfant de 7ans de sexe masculin hospitalisé pour hyperpigmentation a début faciale devenant rapidement diffuse et chez qui le test à l'ACTH est revenu positif posant ainsi le diagnostique de la maladie d'Addison.

#### **4) Hypermélanose par agent physique :**

##### **➤ Agent physique**

##### Engelures



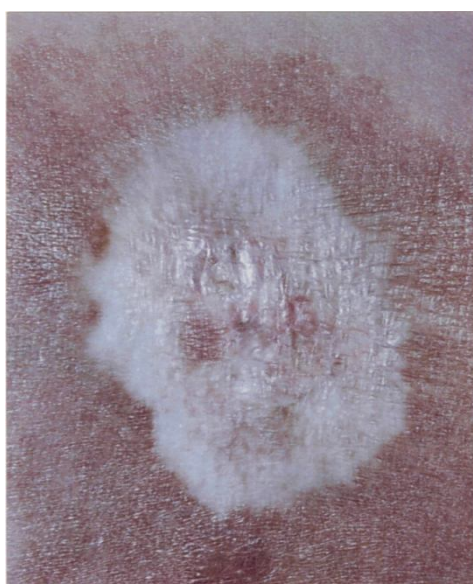
Notre étude porte 4 cas d'engelure sur une durée de 3ans, 3 garçons et une fille dont l'âge varie entre 12-14 ans, seul un enfant de 12ans et de sexe masculin a développé des taches pigmentaires cicatricielles au niveau des deux mains.

#### **5) Hypermélanose toximédicamenteuses et chimiques**

Notre série d'étude porte sur 30 cas, composée de 22 garçons et 8 filles, 11 enfants de cette série ont développé une hypermélanose suite à une toxidermie, soit 36%.

➤ **Morsure de serpent (1 cas)**

Enfant de 12ans de sexe féminin victime de morsure de serpent qui a consulté d'abord le neurologue pour paresthésie une semaine après sa morsure, dès lors il a été constaté une asymétrie de couleur entre les deux hémicorps : l'hémicorps droit était devenu plus foncé que l'autre.



➤ **Vaccin- médicaments (10 cas)**

Voici un tableau décrivant les cas recensés sur une durée de 3ans.

<b>Agent causal</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Aspect clinique</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>Traitement</b>
Vaccins	BCG : 3 cas	Macule unique de couleur brune arrondie bien limitée à contours nette siégeant au niveau du bras	4mois, 5ans, 3 mois	F-2M	-Dermocorticoïde le soir -protection solaire la journée
	Rappel du DTCP : 1 cas	Taches pigmentaires diffuses de petites tailles prurigineuses à centre foncé.	13ans	M	
Médicaments	Gardenal : 1cas	Pustulose exanthématique aigue généralisée avec notion d'hypermélanose cicatricielle	12ans	F	-Arrêt du médicament en cause et le remplacer par une autre molécule si nécessaire -dermocorticoïdes le soir - éviction du soleil et écran solaire.
	Amoxil : 2cas	Macule pigmentaire se 1-4cm, brun foncé a contours irréguliers, voire déchiquetés, confluentes, siégeant au niveau des membres supérieurs.	14ans	M-F	
	Bactrim : 1cas	Apparition après test de provocation d'une macule pustulo-squameuse de couleur brun foncé, bien limitée, prurigineuse	6ans	M	
	Produits cosmétiques : 1cas	Multiplés plaques noirâtres au niveau des membres supérieurs et inférieurs légèrement saillantes, confluentes et squameuses.	14ans	M	
	Antibacillaires : 1cas	Hypermélanose diffuse donnant à la peau un aspect parcheminé et sale	13ans	M	

Voici quelques photos pour illustrer notre serie.

- Vaccin

- a) BCG (3cas)



b) Rappel : DTCP (1cas)



- Médicaments (6 cas)

- a) Gardenal



b) Amoxil (2 cas)



c) Bactrim (1cas)



d) Produits cosmétiques (1 cas)



e) Antibacillaires (1 cas)



## **6) Hypermélanose infectieuse**

➤ **Parasitaire :**

***a-Leshmaniose :***

Notre série d'étude comporte 10 cas d'enfant, dont 6 de sexe masculin et 4 de sexe féminin et dont l'âge varie entre 6-14ans

4 de ces enfants de sexe féminin ont gardé une tache pigmentaire au niveau de la face à la suite d'une leishmaniose.

En voici les photos :



### ***b-Ptyrosporse***

Concernant le pityriasis vesicolor, nous rapportant une série de 16 cas, à prédominance masculine, faite de 11 garçons et 5 filles, et dont l'âge varie entre 6-12ans.

La photo suivante nous illustre une hypermélanose diffuse conférant à la peau un aspect « sale » pathognomonique de la ptyrosporose observée chez un garçon de 14ans.



Cette image met en exergue la présence de taches pigmentaires séquellaires de pityriasis vesicolor chez une fille de 12ans.



### *c- Candidose*

Notre étude comporte 13 cas, dont 3 sont atteints de candidose inguino-scrotal, il s'agit de 3 garçons dont l'âge varie de 3-12ans, seul un d'entre eux a développé une hypermélanose post infectieuse, en voici la photo :



Les 10 autres cas sont atteints d'une dermatite sur laquelle s'est greffé l'agent candidosique, les 10 ont gardé des pigmentations séquellaires, rappelons que cette série de 10 comporte 4 filles et 6 garçons.

***d-La gale : (4 photos)***

**Série de 54 cas**

**Sexe :**

Garçons : 30 cas

Filles : 24cas

**Age :**

Entre 6mois et 14 ans

**Origine :**

Rural : 36cas

Urbain : 18cas

**Niveau socioéconomique :**

Bas : 34cas

Moyen : 17cas

Haut : 03cas

**Aspect de la gale :**

Gale simple : 18cas

Gale surinfectée : 36cas

**Traitement :**

*Médical :*

1/Traitement de la surinfection :

\*antiseptique avec antibiotique par voie local

\*antibiothérapie par voie générale

Durée : 2semaines

2/traitement de la gale :

Pour les nourrissons : Ascabiol

Pour les petits et les grands enfants : Sprégal

Hygiène corporelle et de la literie

Eviction scolaire et protection des autres membres de la famille

**L'évolution** était favorable sous traitement, cela étant 30 enfants dont 4 sont atteint d'une gale sexuelle (atteinte du gland chez le petit enfant) parmi ces 54, ont gardé une pigmentation séquellaires, soit 55%, ceci s'explique par une gale traitante due à une discipline médicale et hygiénique insuffisante.

Voici quelques photos pour illustrer notre série :



➤ **Virale :**

***a-Zona :***

Notre étude comporte 9 cas dont 5 sont de sexe masculin et trois de sexe féminin, leur âge varie entre 2ans-13ans, seul trois d'entre eux ont développé une pigmentation cicatricielle suite à un zona, voici leur photos :



## **7) Hypermélanoses au cours des maladies de système**

### **➤ La sclerodermie**



Sur une période de 3ans, nous avons un enfant de sexe féminin qui a présenté une hypermélanose diffuse, observée surtout au niveau des deux mains entrant dans le cadre de sa sclérodemie.

## 8) Hypermélanose post inflammatoire

### ➤ Epidermolyse :

N	Age	Sexe	Consanguinité	Age de début	Topographie des lésions	Autres atteintes	Cicatrices	Evolution	Type
1	6 mois	M	+	3 mois	Tronc, membres, visage		simple	Poussée	EBS de Koebner
2	14 jours	M	+	1 <sup>er</sup> jour	Diffuse	Muqueuse buccale et larynx		Décédé	EBJ Herlitz
3	3 ans	M	+	3 mois	Généralisé	Atteinte buccale	Avec atrophie	Poussée	EBS Dowling Meara
4	30 jours	F	+	1 <sup>er</sup> jour	Généralisé	Atteinte buccale et laryngé	Avec atrophie	Perdu de vue	EBJ Herlitz
5	1 an	M	+	2 mois	Paumes et plantes		Simple	Poussée	EBS Weber-Cockayne
6	8 mois	F	+	1 moi	Paumes et plantes		Simple	Poussée	EBS Weber Cockayne
7	18 mois	M	+	2 mois	Extrémités visage		simple	Poussées	EBS de Koebner
8	3 mois	M	+	1 <sup>er</sup> jour	Extrémités tronc et membres		simple	Poussées	EBS de Koebner
9	30 mois	M	+	3 mois	Extrémités visage		simple	Poussées	EBS de Koebner
10	8 ans	F	+	1 an	Extrémités tronc, cou et visage		Avec pigmentation	Poussées	EBS de Koebner
11	10 ans	M	+	1 <sup>er</sup> jour	Extrémités région pré-tibiale	Hypoplasie dentaire		Perdu de vue	EBJ acrale
12	3ans	F	+	4 mois	Extrémités	-	simple	Poussées	EBS de Koebner
13	1mois	M	+	3Jrs	Extrémités	-	Avec atrophie	Poussées	EBJ acrale
14	2 semaines	M	+	3jrs	Extrémités	-	Avec atrophie	Poussées	EBJ acrale

Le tableau ci dessus montre que sur 14 enfants un a gardé des cicatrices cutanées pigmentaires suite à une epidermolyse.

Les images suivantes montrent certains cas de notre série :



➤ **Dermatites atopiques :**

Notre série comporte 67 cas de dermatite atopique compliquée constatée durant une année. Cette étude consiste en une exploitation des données suivantes :

**L'âge :** entre 4 mois et 6 ans pour tous les cas.

**Le sexe :** 31 cas de sexe féminin et 36 cas de sexe masculin

**Les antécédents médicaux :**

Personnels : notion de dermatite atopique isolée dans 65 cas ; une dermatite atopique associée à une allergie alimentaire (maladie cœliaque chez 2 cas).

Familiaux : notion d'atopie familiales chez tout nos malades.

**La notion d'infection** (fièvre précédent l'aggravation).

**Le niveau socio-économique.**

**La qualité et le mode d'application de dermocorticoïdes :** dose, durée et classe de dermocorticoïdes.

**Résultats :**

Chez les 67 cas de dermatites atopiques compliquées, on a relevée les complications suivantes :

**-Complications infectieuses :** Les infections bactériennes (39 cas), virales (10 cas), parasitaires (5 cas) ainsi que mycosiques (10 cas) peuvent venir compliquer la dermatite, cette surinfection est d'autant plus aggravé lors d'une prescription des dermocorticoïdes au cours de l'infections, une telle persistance favorise le mécanisme d'hypermélanose.

**-Complications médicamenteuses :** parmi les 67 cas ayant une DA compliqué d'infection, nous avons noté 42 patients qui font plusieurs poussées à intervalle (15 à 30 jours), ceci est du à la mauvaise utilisation des dermocorticoïdes (plus de 30g-1 tube- par mois), l'arrêt brutale non dégressif, l'utilisation avec exposition au rayonnement (photosensibilité), l'automédication et le manque d'indication des classes et de respect des prescriptions.

-Ainsi ces deux complications se rejoignent pour favoriser la notion d'hyperpigmentation suite à une dermatite atopique.

Voici quelques photos d'enfants de notre série développant, au cours de leur guérison, des taches pigmentaires.





Hypermélanose observée une semaine après le traitement



### *III. Etude analytique*

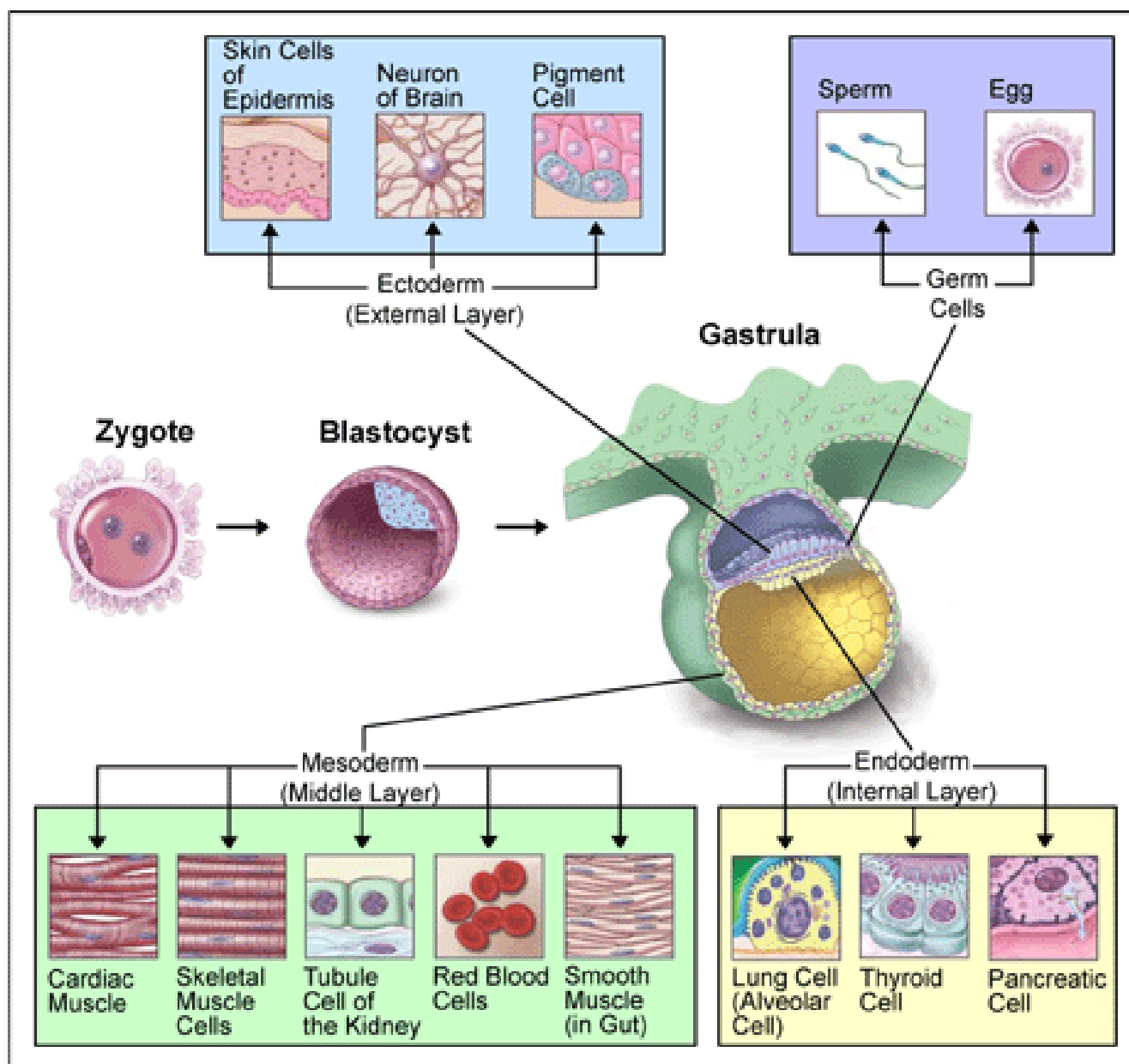


## **A) Histologie**

### **1) Rappel embryologique :**

#### **1-1) Régulation des premières étapes de l'ontogénèse.**

L'être vivant est le résultat d'une cascade d'évènements cellulaires et moléculaires parfaitement orchestrés ayant pour origine la formation d'un œuf (ou zygote) durant le processus de fécondation. Cet œuf contient en lui l'ensemble de la complexité de l'espèce humaine, fruit de millions d'années d'évolution. Dès les premiers jours suivants la fécondation, l'œuf subit de nombreuses mitoses afin que de nombreuses cellules filles puissent être produites et donner naissance aux différents lignages primitifs qui sont à l'origine de la considérable diversité d'un organisme adulte. Les deux premiers mois du développement représentent la période embryonnaire. Cette période correspond à la mise en place des différents feuillets embryonnaires puis à la mise en place des différents organes. Ceux-ci continueront ensuite leur maturation durant la période fœtale qui couvre les 7 derniers mois de gestation. La mise en place des différents feuillets aboutissant à l'embryon tri-germique. (Ectoderme, endoderme et le mésoderme) (Figure 1). (1)



**Figure 1** : Différenciation des cellules de la masse cellulaire interne dans les différents tissus de l'organisme.

## **1-2) De la segmentation à la gastrulation. (4)**

La segmentation ou le clivage est la première étape du développement embryonnaire humain. Au cours de cette période, l'embryon passe de l'état unicellulaire à pluricellulaire avec l'occurrence d'une mitose toutes les 10 heures. A la fin de la troisième journée, le zygote est ainsi composé de 16 cellules de petites tailles il est alors appelé morula (petite mure) et les

cellules qui la compose sont appelées blastomères . Ainsi les cellules situées à la périphérie de l'œuf seront amenées à former un tissu nommé trophoctoderme alors que les cellules internes constitueront les cellules de la masse cellulaire interne (ou MCI). Durant la phase de segmentation. L'œuf quitte progressivement son site original, traverse la trompe de Fallope pour pénétrer dans la cavité utérine vers le quatrième jour. (Figure2)

(A) Zygote après fécondation :



(B) Première mitose de segmentation, l'embryon est au stade de 2 cellules :



(C) Deuxième mitose de segmentation conduisant à la formation du stade 4 cellules :



(D) Embryon au stade Morula Au 3ème jour les limites cellulaires sont parfaitement visibles et les blastomères peuvent être séparés mécaniquement les uns des autres :



(E) Blastocyste (4ème jour) présentant une cavité centrale, le blastocèle et à un de ses pôles, la masse cellulaire interne :



**Figure 2: Description des premières étapes de l'embryogénèse humaine : Du zygote au blastocyste.**

**(A, B, C, D, E)**

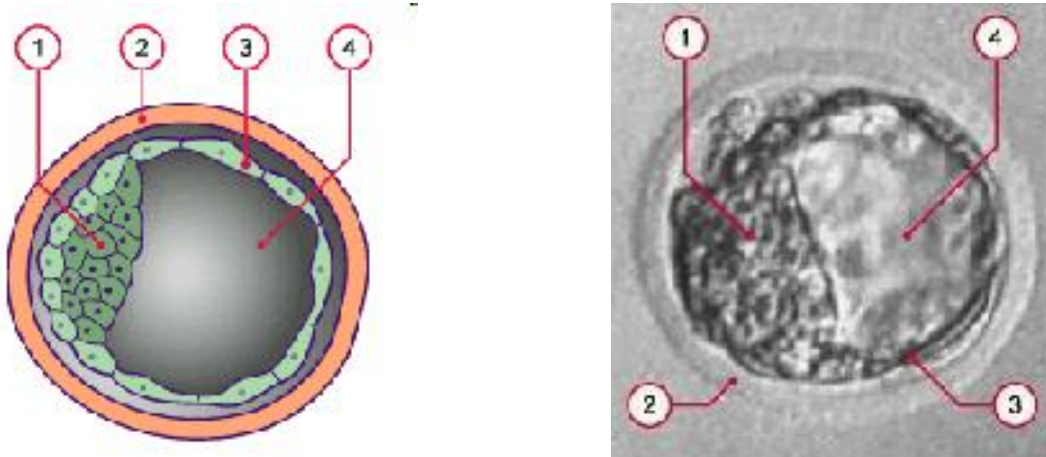
Enfin la dernière étape de la segmentation est la blastulation (Figure3). La MCI subit un phénomène de compaction aboutissant à la formation d'une cavité intra embryonnaire (ou cavitation). L'embryon est alors appelé blastocyste et est composé de quatre structure :

- Les cellules de la masse cellulaire interne qui donneront l'embryon lui même.
- La zone pellucide.
- Le tropho-ectoderme qui donnera les annexes de l'embryon (Placenta et autres annexes extra embryonnaire) .
- Le blastocœle, cavité remplie de liquide.

**(A) Schéma illustrant un blastocyste composé de :**

- 1) La Masse cellulaire interne ;
- 2) La zone pellucide ;
- 3) Trophoectoderme et
- 4) Le Blastocoele.

**(B) Photo de microscopie optique de la même structure.**



**Figure 3: Structure du blastocyste.**

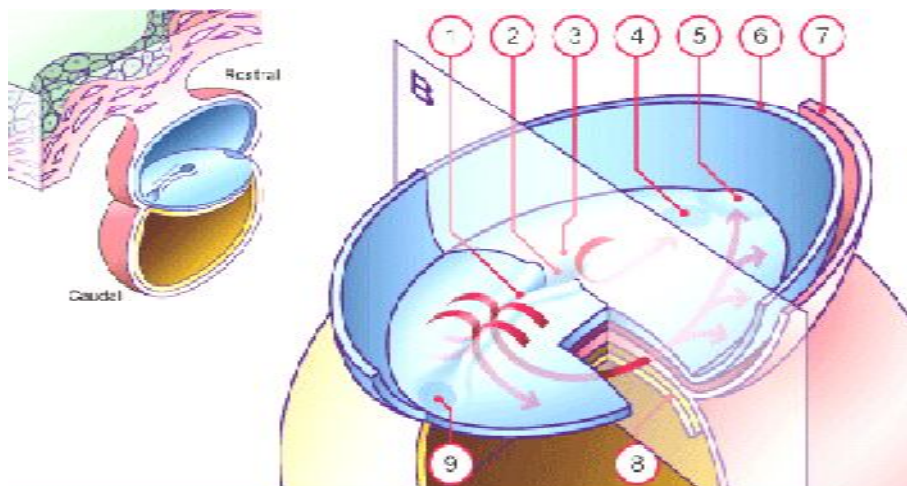
Au cinquième jour après la fécondation, se produit la phase d'éclosion du Blastocyste ; l'œuf sort de son enveloppe et s'arrête au contact de la paroi utérine et y déclenche une réaction inflammatoire qui se traduit par une hyper vascularisation du site de fixation. Le blastocyste se fixe alors sur l'endomètre cette étape étant appelée nidation.

Au 6ème jour, les cellules du bouton embryonnaire commencent à se différencier et une assise cellulaire distincte se forme. L'endoblaste ainsi formé s'étalera progressivement pour former une cavité. Sur l'autre face de l'embryon, de hautes cellules forment un épithélium simple que l'on appelle ectoderme primitif. A ce stade l'embryon est dit « didermique » ; il est déjà composé de deux feuillets distincts.

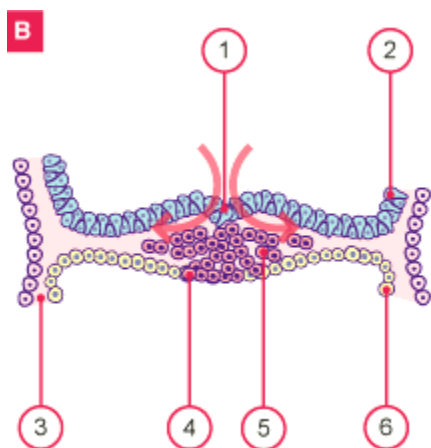
Au 8ème jour la cavité amniotique se forme entre le bouton embryonnaire et l'assise des cellules trophoblastiques. Cette cavité est bordée par deux structures : une mince membrane protectrice qui entoure entièrement l'embryon près du trophoblaste appelées amnios et de hautes cellules au niveau apical et formant un épithélium simple : l'ectoblaste.

Au 10ème jour, l'épithélium utérin se referme derrière l'embryon. Commence alors la troisième étape majeure du développement embryonnaire : La gastrulation.

Au 15ème jour de gestation (Figure4) une ébauche de sillon apparaît le long de l'axe longitudinal médian du disque embryonnaire.



(A) Disque embryonnaire (15 jours de développement) vu par sa face supérieure (dorsale). Les flèches rouges représentent schématiquement la migration des cellules épiblastiques vers leur territoire présomptifs respectifs. 1) sillon primitif ; 2) dépression primitive ; 3) noeud primitif ; 4) membrane oropharyngée ; 5) aire cardiaque ; 6) bord sectionné de l'amnios ; 7) mésoderme ; 8) endoderme ; 9) ligne primitive.



(B) Section transversale au niveau du sillon primitif au moment de la gastrulation montrant l'invagination des cellules épiblastiques formant le futur mésoblaste 1) sillon primitif ; 2) épiblaste ; 3) mésoblaste extra-embryonnaire ; 4) entoblaste définitif ; 5) invagination des cellules formant le futur mésoblaste Intraembryonnaire ; 6) hypoblaste.

**Figure 4: La gastrulation : Mise en place de ligne primitive de l'embryon et formation du troisième feuillet cellulaire.**

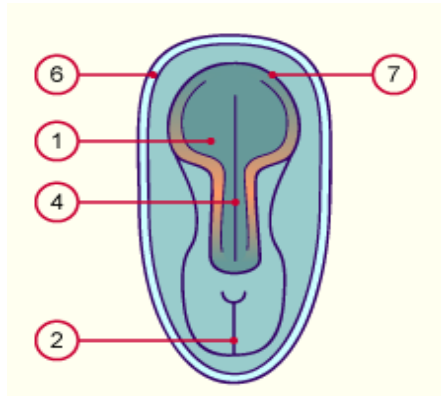
Dans cette région de l'embryon, les cellules de l'ectoderme primitif vont former un épaississement longitudinal s'élargissant vers la région céphalique. Ce sillon appelé ligne primitif, a pour première conséquence de définir le plan de symétrie du futur individu, les cellules qui composeront le troisième feuillet embryonnaire, le mésoderme, sont à ce stade encore incluses dans l'ectoderme primitif. Au cours de la formation de la ligne primitive, ces cellules se regroupent sur les bords puis condensent et plongent pour conquérir l'ensemble du territoire situé entre l'endoderme primitif et l'ectoderme définitif.

A la fin de la gastrulation l'embryon est dit tri dermique puisqu'il est composé de trois feuillets spécialisés : L'endoderme définitif, le mésoderme et l'ectoderme définitif.

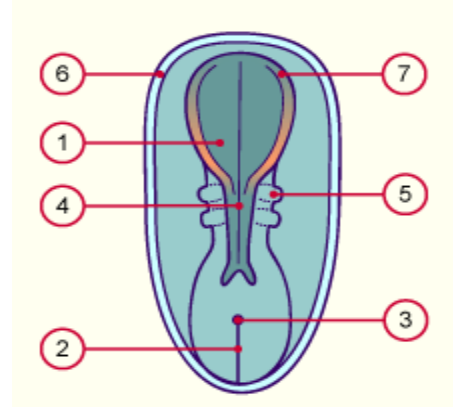
### **1-3) La neurulation : spécification du feuillet neuroectodermique. (166)**

Avec la formation du feuillet mésodermique débute une nouvelle phase clé du développement embryonnaire : La neurulation. Les cellules de la partie médiane compactent et forment une structure tubulaire longitudinale. La chorde qui est à l'origine du déclenchement de la neurulation (Figure 5).

- 1-plaque neurale
- 2-ligne primitive
- 3-nœud primitif
- 4-gouttière neurale
- 5-somites
- 6-bord sélectionné de l'amnios
- 7-bourrelet neural

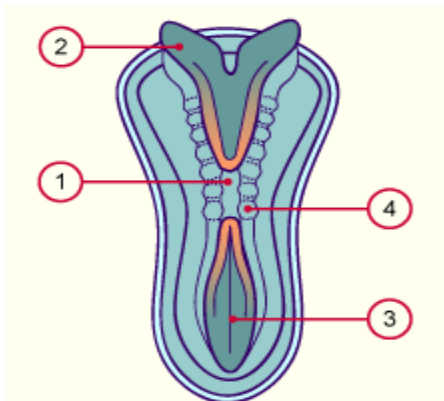


Apparition de la plaque neurale au 19e jour céphalique, qui constitue le premier événement de la formation du futur système nerveux

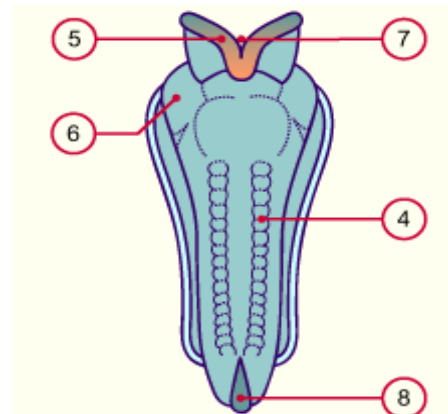


La plaque neurale est large à l'extrémité céphalique, à l'origine du cerveau étroite à la portion caudale, dévolue à la formation de la moelle épinière

- 1-bourrelets neuraux fusionnés
- 2-bourrelet neural
- 3-gouttière neurale
- 4-somites
- 5-crête neurale (orange)
- 6-renflement péricardique
- 7-neuropore rostral
- 8-neuropore caudal



Au cours de la 3e semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent, formant des bourrelets (embryon) neuraux qui délimitent la gouttière neurale

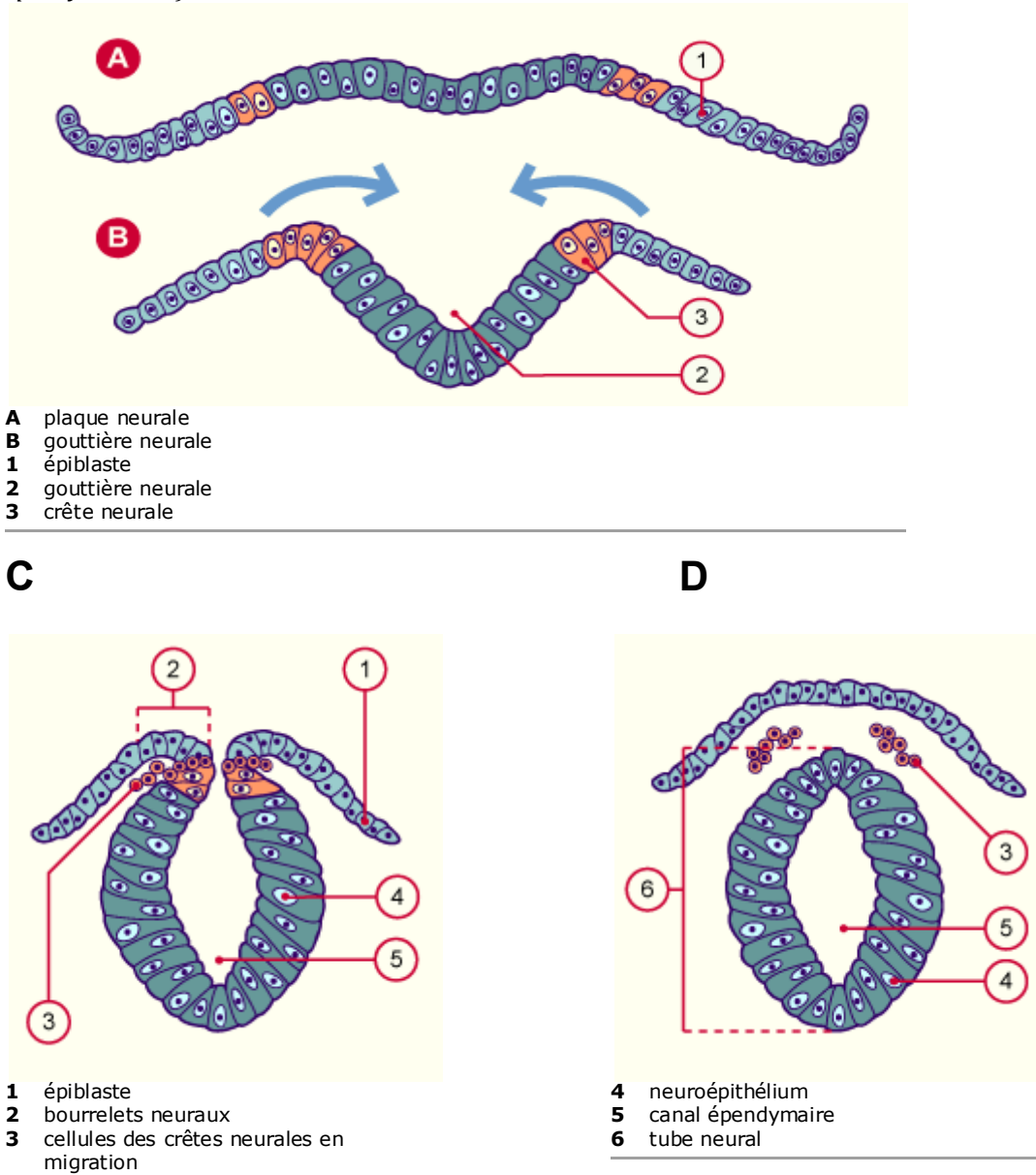


La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale (à mi-longueur de l'embryon) et progresse alors simultanément en direction céphalique et caudale.

**Figure 5: La neurulation : Induction de la plaque neurale chez l'Homme.**

La neurulation aboutit donc à la constitution d'un tissu spécialisé, le neuroectoderme. Le 19<sup>ème</sup> jour, l'ectoderme situé juste au dessus de la corde s'épaissit pour former la plaque neurale. La plaque neurale apparaît d'abord à l'extrémité craniale de l'embryon ou elle est la plus large puis elle se développe vers la région caudale de l'embryon. Rapidement les bords latéraux de la plaque neurale se soulèvent créant la gouttière neurale qui s'invagine le long de la ligne médiane. Au 28<sup>ème</sup> jour la gouttière neurale commence à se refermer pour former le tube neural, structure précurseur du système nerveux central. Les cellules des lèvres latérales de la gouttière neurale sont à l'origine de la crête neurale, qui s'isole au cours de la fermeture du tube neural puis migrent à travers le mésoderme pour donner naissance à de nombreuses structures périphériques comme les ganglions rachidiens. La partie de l'ectoderme non impliquée dans la genèse du système nerveux central forme L'EPIDERME. Il se referme au dessus du tube neural et se transforme en un EPITHELIUM. (Figure 6)

Début de la neurulation dans la région cervicale avec ébauche de formation de la gouttière neurale à 19 jours (A) et 23 jours (B). En orange figurent les cellules de la future crête neurale. Les flèches indiquent le sens du plissement latéral. 1) neur ectoderme ; 2) gouttière neurale ; 3) crête neurale. Formation à partir de la plaque neurale de la gouttière neurale et finalement du tube neural. A 25 jours (C) Des amas de cellules se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales. A 29 jours (D) les trois structures dérivées de l'ectoderme sont formées: Le tube neural, l'épiderme et les cellules de la crête neurale. 1) épiderme ; 2) bourrelets neuraux ; 3) cellules des crêtes neurales en migration ; 4) neuroépithélium ; 5) canal épendymaire ; 6) tube neural.



**Figure 6: La Neurulation : Formation de l'épiderme, du tube neural et des crêtes neurales.**

**1-4) Mécanisme moléculaire régulant l'ontogénèse.**

*1-4-1 : Mise en place du feuillet épidermique.*

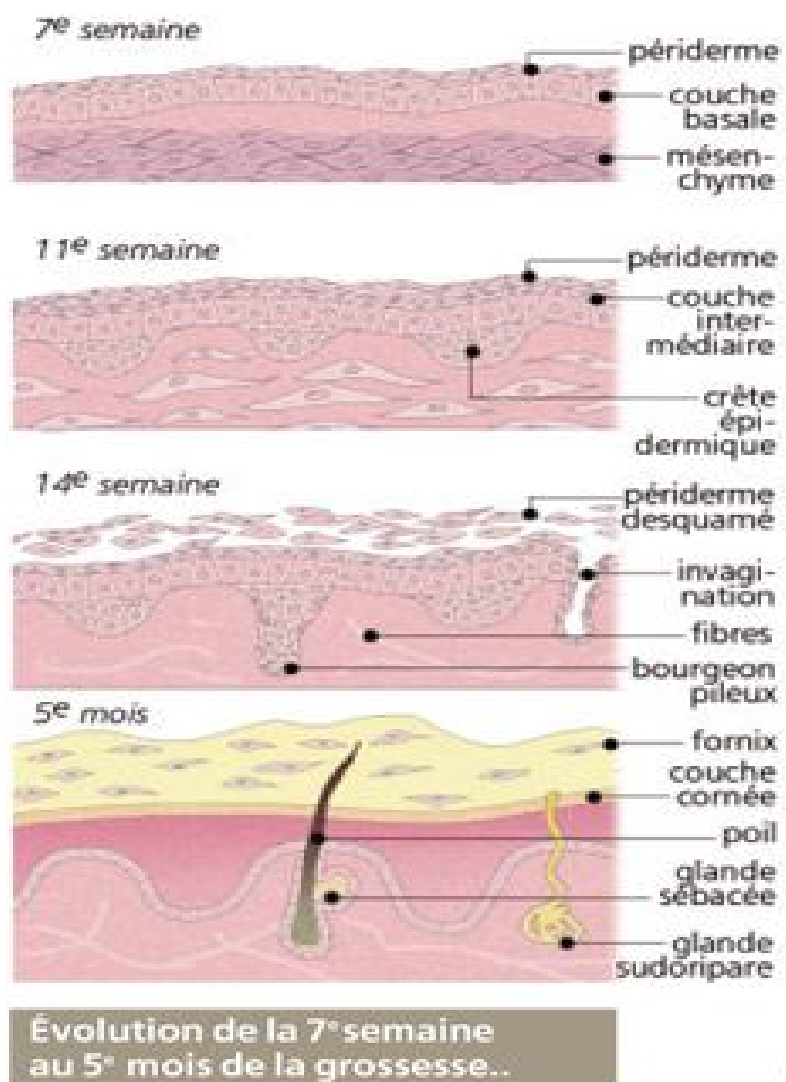
Chez l'homme dès la fin du processus de neurulation, une ébauche épidermique unicellulaire recouvre le corps de l'embryon. Cet épithélium est alors constitué de cellules dites progénitrices .

Au début de la 7<sup>ème</sup> semaine cette structure subit un processus de maturation pour former deux couches cellulaires, une première de cellules dites « basale » (ou ectoblaste) et une seconde de cellules superficielles appelée « périderme ». A ce stade les cellules du périderme forment un épithélium pavimenteux, leurs surfaces apicales sont en contact avec le liquide amniotiques et sont composées de microvillosités.

De la 8<sup>ème</sup> à la 11<sup>ème</sup> semaine, l'épiderme commence son processus de stratification pour former une couche intermédiaire de cellules entre les deux couches préexistantes. Ces cellules, hautement prolifératives vont former plusieurs assises cellulaires avant de remplacer de manière définitive le périderme à la 23<sup>ème</sup> semaine de gestation.

A partir de la 21<sup>ème</sup> semaine commence le processus de Kératinisation. La couche intermédiaire se différencie en couche épineuse, couche granuleuse et couche cornée et le périderme rudimentaire est supprimé. A ce stade les cellules qui composent la couche basale de l'épiderme élaborent des protéines d'ancrage. La formation de l'enveloppe cornée imperméable représente la dernière étape de la différenciation des kératinocytes sous l'action des transglutaminases, de la protéine LEKT1 (lympho-épithélial-kazal type1) la phytanoyl CoA réductase et la stéroïde sulfatase. (35)

Au cinquième mois du développement, l'épiderme pluristratifié est fonctionnel (Figure 7). (82)

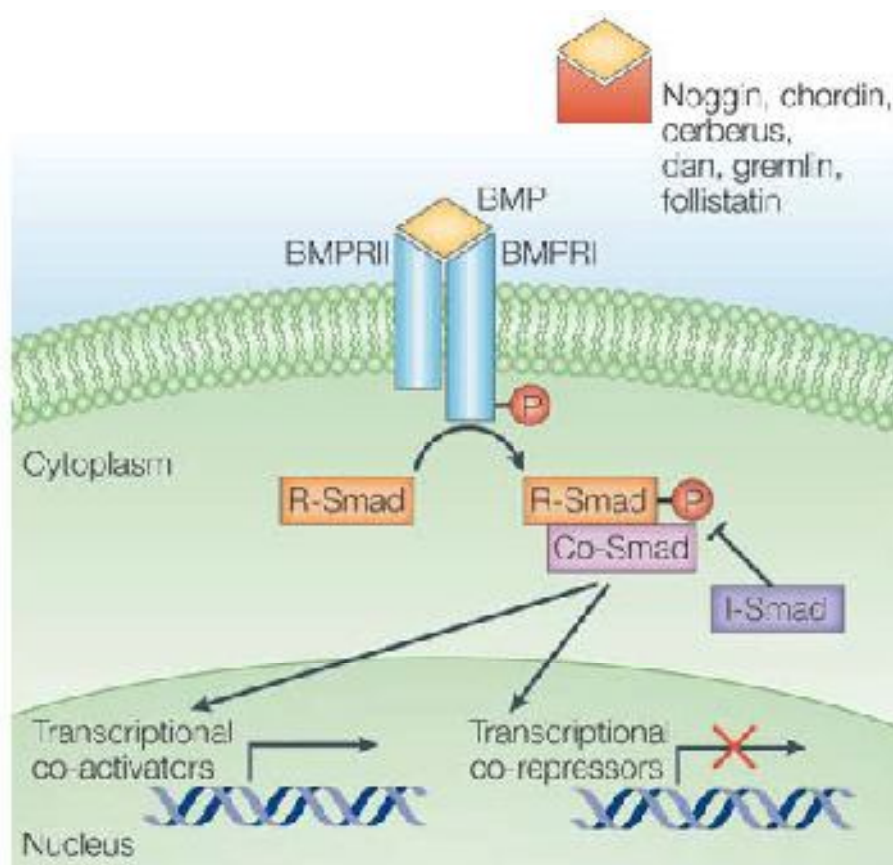


**Figure 7** : Représentation schématique du passage d'un épithélium simple à un épithélium stratifié au cours du développement embryonnaire humain.

*1-4-2 : Rôle centrale de la BMP4 dans l'engagement épidermique.  
(74)*

L'hypothèse retenue suite à des études effectuées sur le développement ectodermique du Xénope (Amphibien) est celle de la différenciation neurale par défaut initialement proposée par Hemmati-Brivanlou et Melton en 1994. En effet selon ce modèle les BMPs ont pour fonction d'empêcher l'induction neurale des cellules de l'ectoderme pour former l'épiderme ; les régions de l'ectoderme contenant plus de BMPs s'engageront dans la voie épidermique alors que les régions dans lesquelles l'action des BMPs est inactivée vont donner le neurectoderme.

Différentes études ont par la suite complétées les études de Hemmati-brivanlou en caractérisant le rôle de la BMP4 dans le contrôle de la différenciation épidermique. Il a ainsi été montré que l'expression d'une forme tronquée du récepteur BMP (Sassai Y et Al 1995), Suzuki A et Al, 1997) ou bien d'un dominant négatif de BMP4 (Hawley SH et Al, 1995), ou encore ARN antisens BMP4 (Sassai Y et Al 1995), (85) dans les cellules ectodermiques bloquait complètement leur différenciation épidermique pour les engager dans le lignage neural, il a été également démontré qu'au cours du processus de neurulation, la BMP4 était sécrétée par au niveau de l'organisateur mésodermique ventral de l'embryon dans le but de définir les régions qui deviendront le futur épiderme en inhibant la différenciation neurale d'une partie des cellules du neurectoblaste.( figure 8)



**Figure 8 : Schéma illustrant les cascades de régulation des Smads induites par la voie des BMPs.**

*1-4-3 : Role de P63 dans le développement épidermique. (C1)*

L'analyse phénotype-génotype des mutations de P63 chez l'Homme (Pourrevue Rinne T et Al, 2007) ont démontré indiscutablement le rôle de P63 dans la formation embryonnaire de l'épiderme et dans l'homéostasie de la peau.

Ainsi différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer les mécanismes contrôlés par la P63 durant l'ontogénèse. La première vient du groupe de McKeon qui en 1999 a démontré que P63 était nécessaire au

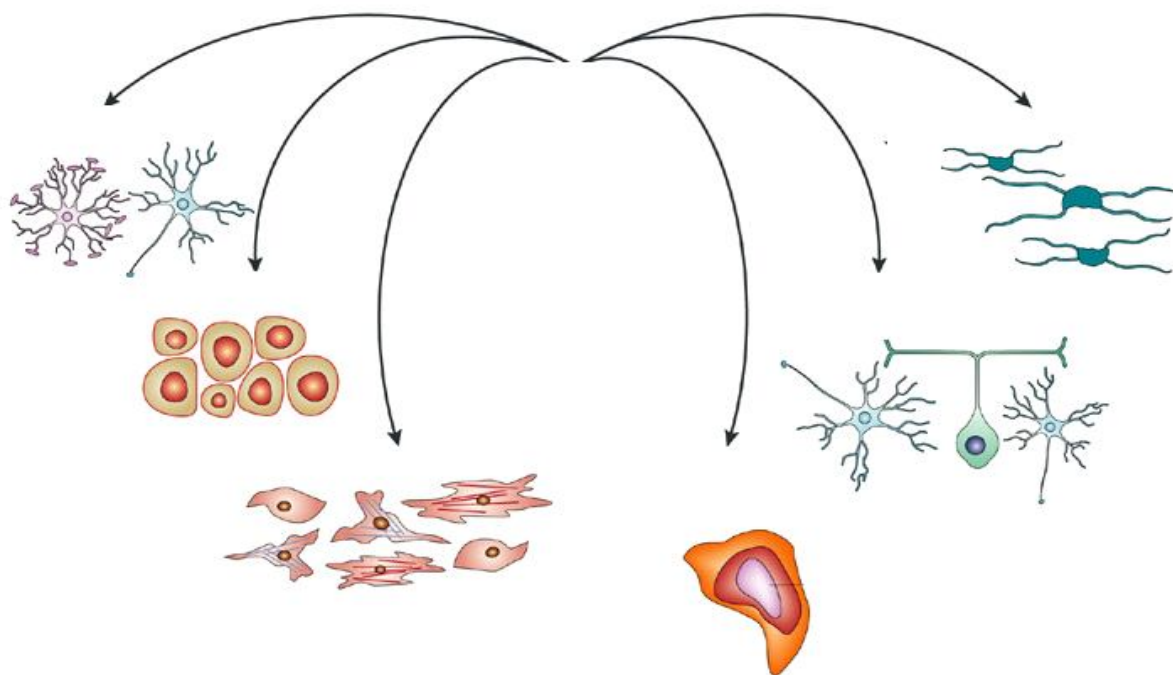
maintien de la capacité prolifératives des cellules souches épidermiques (Yang A et Al, 1999). La seconde vient du groupe Dennis Roop est que la P63 régulerait l'initiation de la stratification et la différenciation des cellules progénitrices de l'ectoderme en kératinocytes (Koster et al, 2004). Chez l'homme la mutation du gène P63 est reliée à plusieurs syndromes malformatifs héréditaires sévères. Tous ces syndromes ont un mode de transmission autosomale dominant. Ils sont caractérisés par plusieurs anomalies liées aux développements des membres (ectrodactylie), des dérivés de l'ectoderme (hypermélanoses génétiques) et de la face (fente labio-palatine).

Malgré une accumulation importante de données sur l'engagement et la différenciation cutanée in vivo, en grande partie grâce à la technologie de la transgénése, l'absence d'un modèle cellulaire humain approprié ne permet toujours pas l'étude des événements moléculaires précoces responsables des engagements épidermiques chez l'Homme.

### **1-5) De la crête neurale aux mélanocytes. (91)**

#### *1-5-1 : Généralités.*

Les cellules des crêtes neurales sont à l'origine des cellules participant à la formation du système nerveux périphérique et des mélanocytes responsables de la pigmentation de la peau. (Figure9)



**Figure 9: Les cellules dérivées de la crête neurale.**

Ainsi lors de la fermeture de la gouttière neurale durant le processus de neurulation, certaines cellules situées à la jonction entre le neuréctoblaste et l'ectoblaste prolifèrent suite à l'interaction de ces deux tissus et migrent en profondeur, ces cellules présentent des capacités migratoires remarquables ainsi qu'une diversité phénotypiques puisqu'elles donnent naissance à de nombreux types cellulaires différenciés ; dont **LES**

### **MELANOCYTES.**

#### *1-5-2 : Induction du lignage mélanocytaire.(76)*

Les mélanocytes sont des cellules dérivées de la crête neurale dont la fonction principale est la production de mélanines permettant la

pigmentation de la peau et des poils. Parmi l'ensemble des cellules composant les dérivés de la crête neurale se trouvent leurs précurseurs, les mélanoblastes. La différenciation des mélanoblastes en mélanocytes (acquisition du caractère dendritique et synthèse de la mélanine) se produit chez l'Homme entre la 8<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine. Après une migration qui s'effectue selon un axe dorsoventral et craniocaudal, les mélanoblastes atteignent la couche basale de l'épiderme et les follicules pileux pour y terminer leur différenciation.

*1-5-3 : Les facteurs clés de la différenciation mélanocytaire.(90)*

Initialement, les principaux facteurs impliqués dans la migration et la différenciation des mélanoblastes ont été identifiés par l'étude des phénotypes hypo pigmentant d'origine génétique observés chez les souris. L'étude des hypomélanoses humaines ont par la suite confirmé que certains gènes essentiels régulaient les différentes étapes du développement des mélanocytes (Figure 10) tel que MITF (Microphthalmia-associated transcription factor) mais également PAX3 (Paired box3), SOX10 (Sex determining region Y-box 10), c-Kit (Cytokine-receptor), Kitl ou SCF (cytokine receptor-ligand or Stem cell factor), EDN3 (Endothélin3) et EDNRB (endothelium receptor typeB).

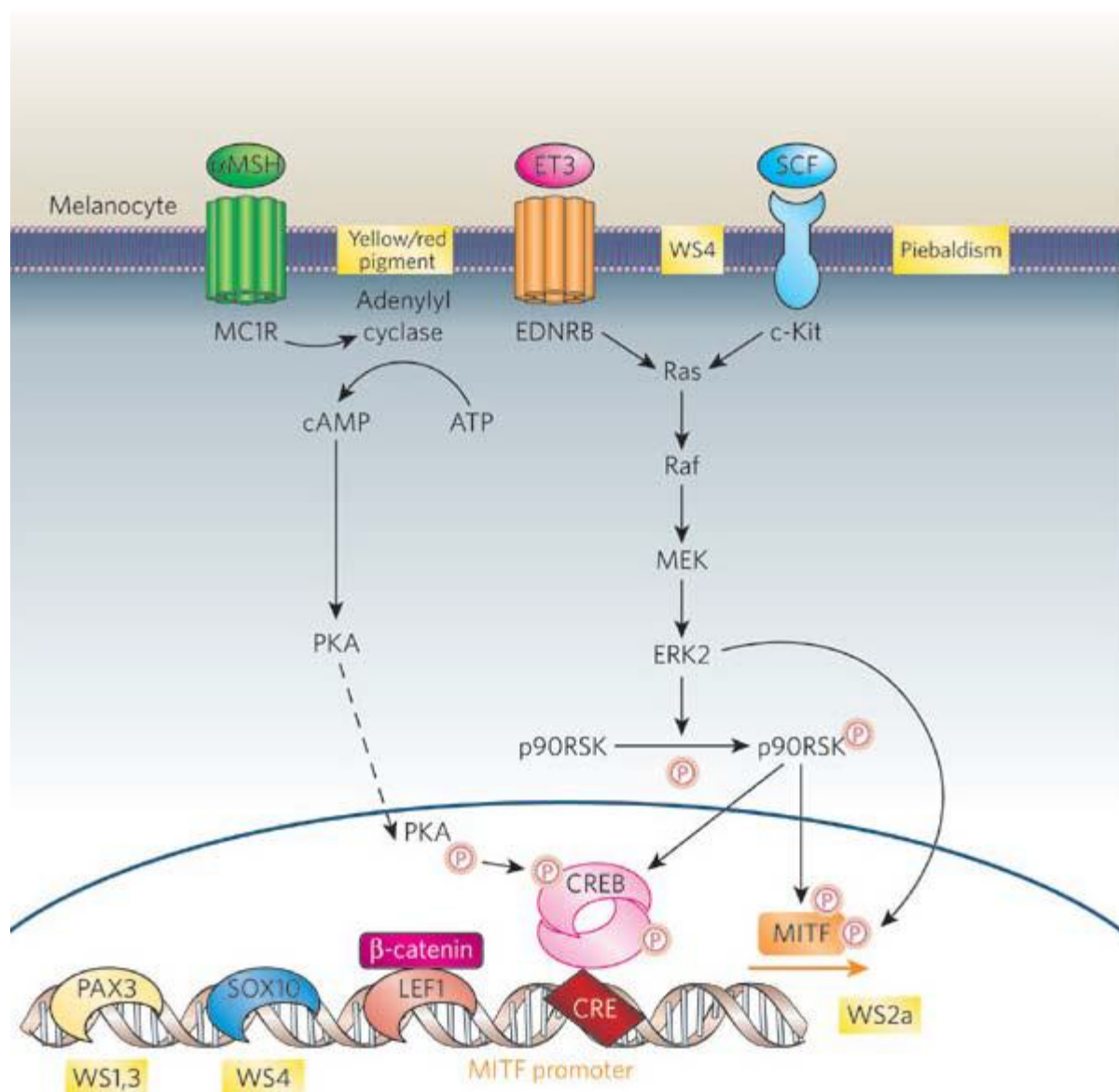
**-Rôle central de MITF (54)**

MITF est un facteur de transcription clé pour l'initiation de la transcription de plusieurs gènes spécifiques de la lignée mélanocytaire qui peut avoir des fonctions très différentes selon l'isoforme produit. Au niveau des mélanocytes l'isoforme MITF-M est majoritaire et à pour fonction de

réguler à la fois la mélanogénèse et le développement mélanocytaire. Les cibles transcriptionnelles de la MITF sont à la fois des enzymes de la mélanogénèse et des protéines de structure du mélanosome ainsi que d'acteurs impliqués dans la survie des mélanoblastes.

**-PAX3 et SOX10 : (118)**

Il s'agit de deux facteurs de transcription régulant l'expression du MITF. PAX3 est un facteur de transcription à homéo-domaine régulant l'expression de MITF. SOX10 est un facteur de transcription de la famille des HMG (high mobility group) homologue au facteur SRY (sex determining factor). Il active en coordination avec PAX3 l'expression du MITF dans les mélanoblastes pour promouvoir leur survie et leur différenciation en mélanocytes.



**Figure 10:** Schéma représentant les principaux gènes impliqués dans la différenciation des mélanocytes au cours du développement embryonnaire.

### **-C-Kit/Kitl : (8)**

Kit (ou c-Kit) est un récepteur membranaire de type tyrosine kinase exprimé à la surface des mélanoblastes et ayant pour ligand le Kitl encore appelé SCF (stem cell factor), son rôle est le contrôle de la survie, de la migration et la différenciation des mélanoblastes en mélanocytes. Le rôle de c-Kit une fois lié à son ligand est d'activer la voie des MAP kinases pour délivrer un signal anti-apoptotique et activer l'expression MITF

### **-EDN3/EDNRB (8)**

EDN3 (ou endothelium3) est un peptide vasoconstricteur de 21 acides aminés dont le récepteur est EDNRB . Le couple EDN3/EDNRB s'active en synergie avec le couple C-kit/kitl pour réguler la migration des mélanoblastes, l'EDN3 est également un puissant mitogène des cellules pluripotentes des crêtes neurales et un inducteur de la différenciation de ces cellules vers la lignée mélanocytaire.

## **2) Histologie de la peau normale**

Il convient de débiter cette étude par une présentation histologique de la peau normale (a-d). Des informations supplémentaires sont ajoutées. Elles proviennent, par exemple, de la physiologie ou de la biologie cellulaire et moléculaire. Elles y sont intégrées et développées pour faciliter la compréhension de l'hypermélanose.

### **2-1) Fonctions du système cutané.**

La peau, l'organe le plus étendu du corps humain (1,5 à 2,0 m<sup>2</sup>), représente environ 8 % de la masse corporelle. Son épaisseur varie de 1,5 à

4,0 mm selon la région anatomique et les conditions auxquelles elle fait face. Quatre principaux rôles lui sont reconnus :

- 1) **Protection** : la peau limite la perte d'eau et protège des stress mécaniques, chimiques, thermiques, radiatifs (ultraviolets) et infectieux.
- 2) **Sensation** : la peau est l'organe des sens le plus étendu du corps et renferme les récepteurs sensitifs suivants:
  - Mécanorécepteurs pour percevoir les sensations tactiles
  - Thermorécepteurs pour détecter les variations de température
  - Nocicepteurs pour produire de la douleur à la suite d'un dommage Tissulaire.
- 3) **Thermorégulation** : la peau est la principale interface par laquelle l'organisme contrôle sa température interne. Les poils et le tissu adipeux sous-cutané servent d'isolants contre le froid. De plus, un débit sanguin cutané réduit par la vasoconstriction artériolaire permet de minimiser les pertes thermiques. Face à une hausse de la température interne, un accroissement du débit sanguin favorise le transfert de chaleur à l'environnement par radiation, conduction et convection. L'évaporation de la transpiration comme moyen de perte thermique est important surtout à des températures ambiantes élevées.
- 4) **Métabolisme** : le tissu adipeux sous-cutané (hypoderme) représente une réserve importante d'énergie sous forme de

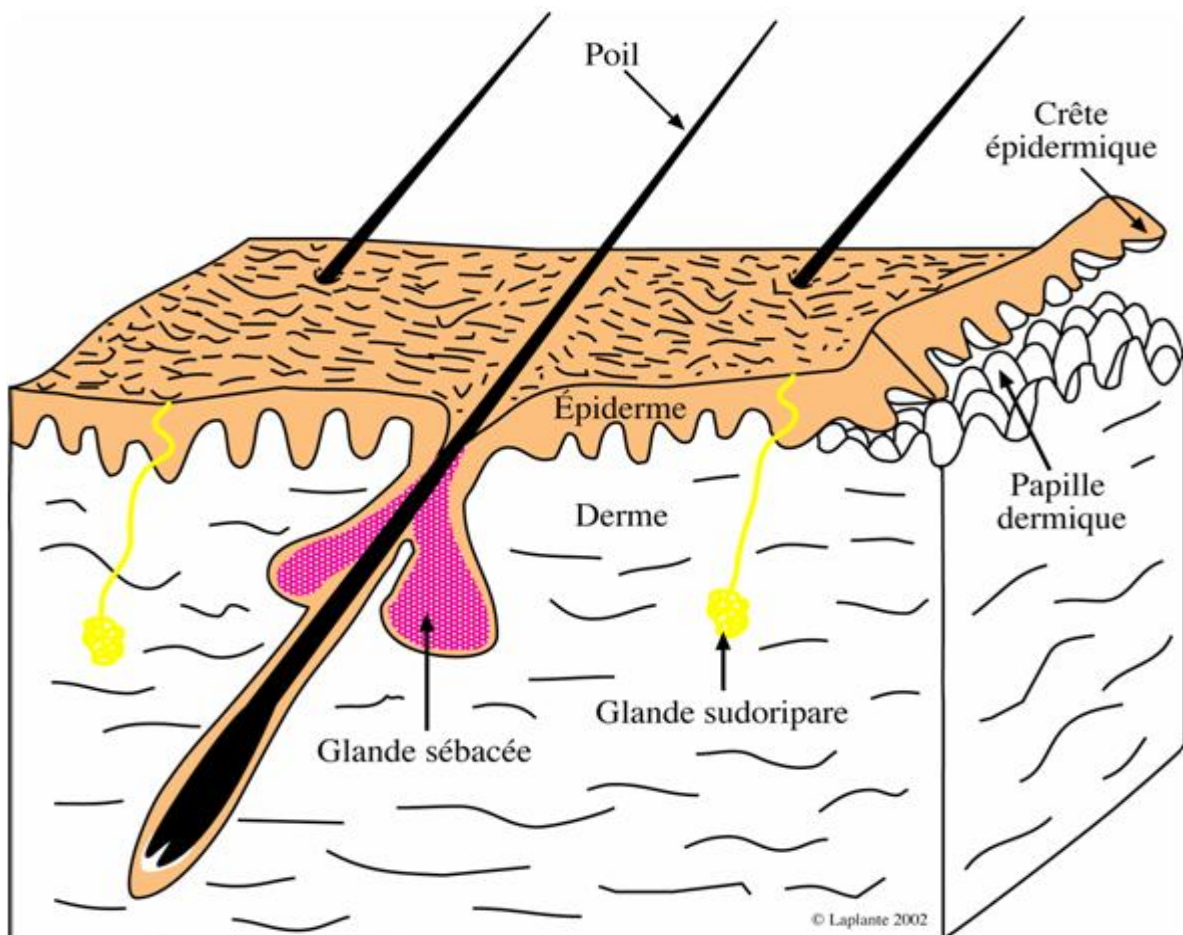
triglycérides principalement. La vitamine D est synthétisée dans la peau par photoréaction en présence des rayons ultraviolets pour compléter l'apport alimentaire. La peau est la cible et le site de transformation de nombreuses hormones en plus de produire certains facteurs de croissance.

- 5) **La fonction sociale** : La peau est la partie la plus visible du corps humain. Elle s'offre le plus facilement à l'examen physique et constitue un des premiers éléments d'appréciation de l'état de santé d'un sujet. Certaines dermatoses ont un retentissement psychique important (psoriasis diffus). Dans certains cas comme la lèpre, il y a un préjudice fonctionnel pouvant aboutir à la marginalisation du sujet avec dépendance vis-à-vis de la société. D'autres dermatoses comme ceux siégeant sur le visage, posent un problème esthétique qui peut également aboutir à la marginalisation du sujet atteint. La couleur de la peau est un critère principal qui permet de classer les hommes selon la race. L'appartenance à une race donnée est souvent à l'origine de discriminations et de conflits. (23)

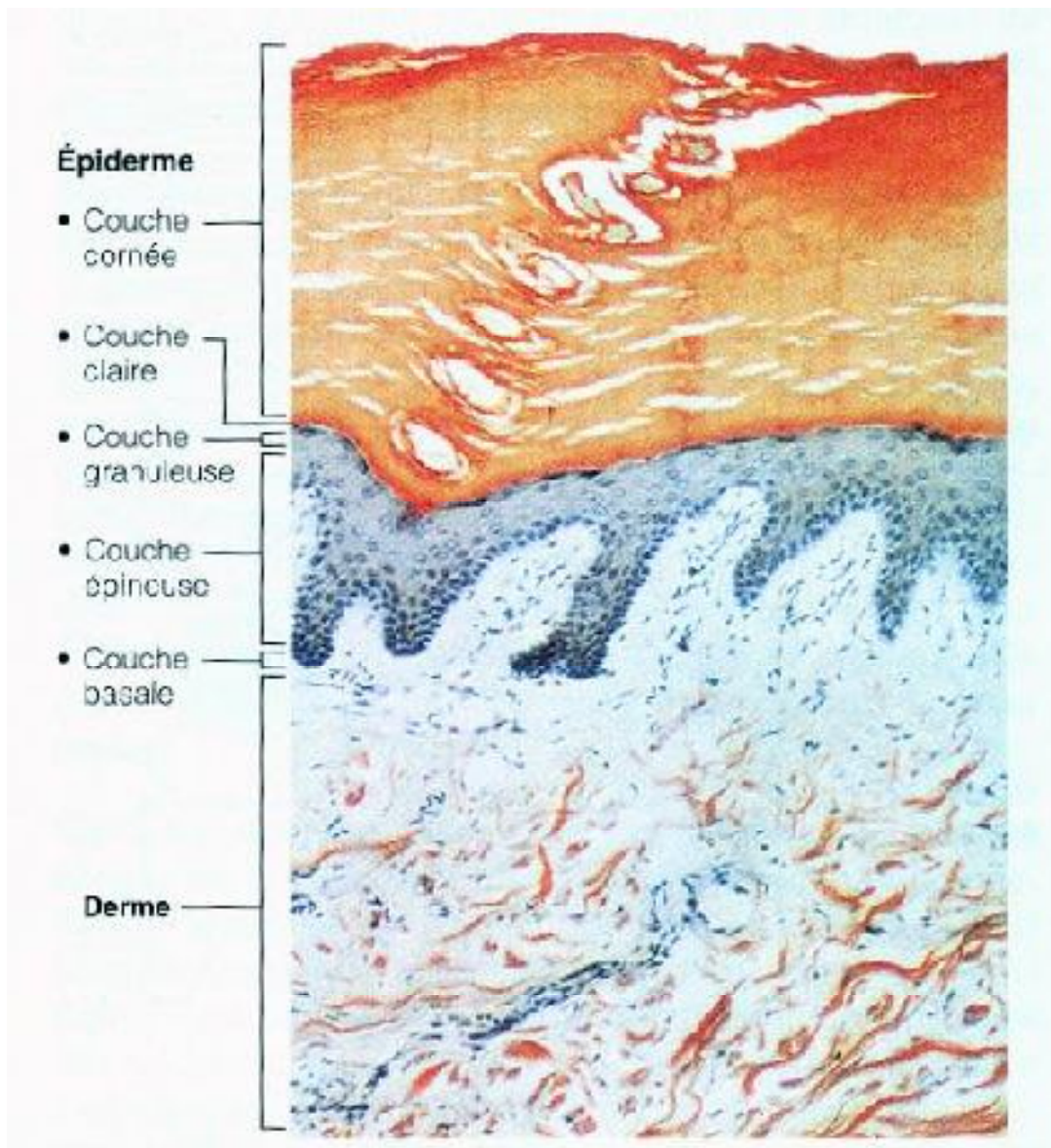
## **2-2) Morphologie de la peau humaine.**

La peau est un organe composé de l'épiderme, tissu majoritairement épithélial, et du derme, tissu de nature conjonctive. Les cellules épidermiques forment des crêtes épidermiques qui se projettent dans le derme. Celui-ci présente à son tour des projections dans l'épiderme appelées papilles dermiques (figure11). Ces deux structures

complémentaires accroissent ainsi la surface de contact et d'attachement entre l'épiderme et le derme (Figure12). Les kératinocytes, d'origine ectodermique, sont les cellules les plus nombreuses de l'épiderme. D'origine surtout mésenchymateuse, le derme est constitué majoritairement de fibroblastes et d'une matrice fibro-élastique de collagène, d'élastine et de substance fondamentale. Bien qu'il y ait des variations selon les régions anatomiques dans l'épaisseur de la peau (1,5 à 4,0 mm), la couleur de celle-ci et l'abondance des annexes cutanées (poils, glandes sébacées et sudoripares), la structure de base du revêtement cutané demeure toujours la même.



**Figure 11 : Schéma de la peau humaine**

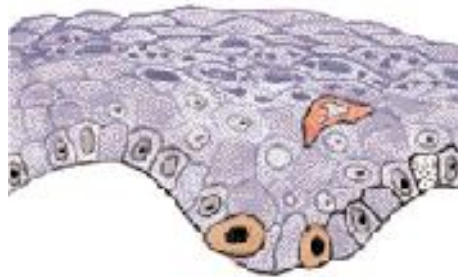


**Figure 12** : schéma de la peau normale avec différentes couches de l'épiderme

### **2-2-1 - Épiderme (36) (71)**

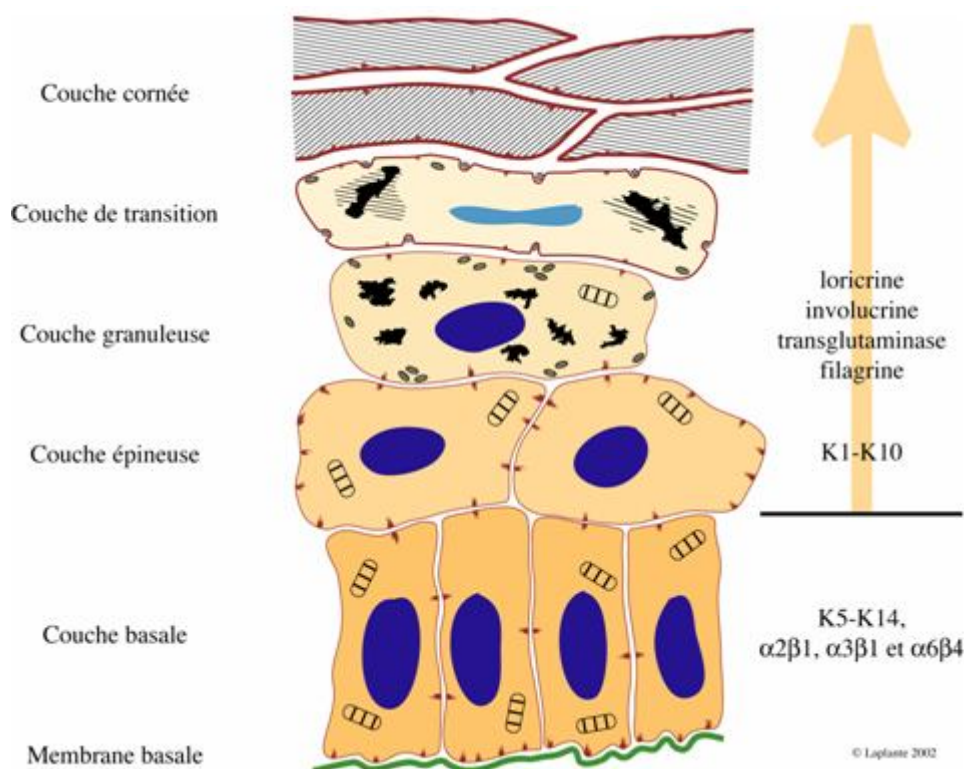
L'épiderme est un épithélium à renouvellement permanent dans lequel le nombre de cellules reste constant.

C'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, c'est-à-dire qu'au niveau de sa couche la plus superficielle, les cellules perdent leur noyau, s'infiltrant de Kératine et desquament. (Figure 3 et Figure 4). Son épaisseur moyenne varie de 60 à 100  $\mu\text{m}$  et peut atteindre 600 à 700  $\mu\text{m}$  à la plante des pieds et à la paume des mains. Il est constitué principalement (90 %) de kératinocytes, mais également d'autres cellules, et repose sur une membrane basale qui le sépare du derme (figure13) . La différenciation progressive des cellules de la membrane basale vers la surface de l'épiderme s'accompagne d'une multitude de changements.



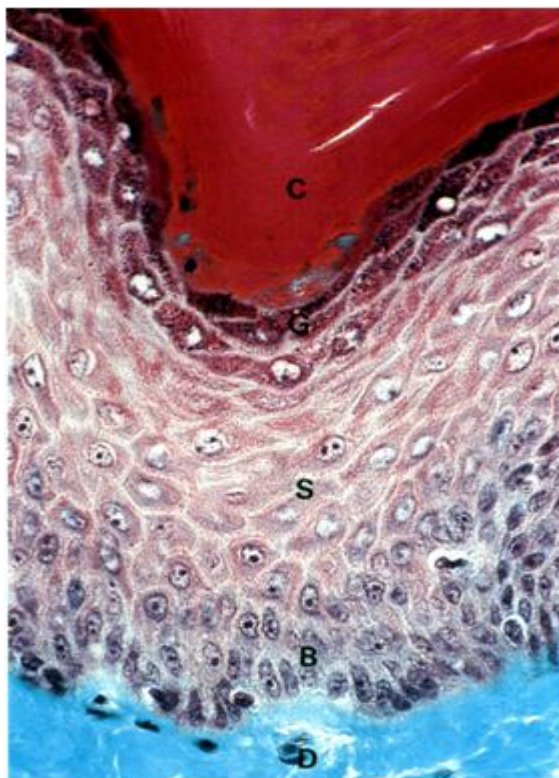
**Figure 13 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme**

- 1 = keratinocytes
- 2 = melanocytes
- 3 = cellules immunocompetentes
- 4 = cellules de Merkel



**Figure 14 : Schéma de la différenciation épidermique**

La différenciation d'un kératinocyte (figure 14) à partir de la couche basale jusqu'à sa desquamation (Figure 2 et Figure 3) prend environ 28 jours. De la couche basale jusqu'à la couche granuleuse, il s'écoule environ 14 jours. Puis, les cellules séjournent approximativement 14 jours supplémentaires dans la couche cornée. Le temps de renouvellement complet de l'épiderme, évalué entre 52 et 75 jours, dépend des stress qui lui sont imposés.



**Figure 15 : Histologie de la peau**

*L'épiderme se compose de diverses couches cellulaires qui se nomment respectivement de la membrane basale vers la surface externe :couche basale ou stratum basale (B), couche épineuse ou stratum spinosum (S), couche granuleuse ou stratum granulosum (G) et couche cornée ou stratum corneum (C). Le derme (D) est situé en profondeur par rapport à l'épiderme. Coloration au trichrome de Masson, facteur d'agrandissement 600 x. D'après Wheeler et coll. (1993) pp.*

#### *a) La couche basale*

La couche basale ou couche germinative est formée d'une seule assise de kératocytes cylindriques, s'implantant perpendiculairement sur la membrane basale.

Entre ces cellules sont disposées des cellules dendritiques (les mélanocytes et les cellules de Langerhans), et les cellules de Merkel (figure 13). La cohésion entre ces cellules est assurée par un ciment intercellulaire constitué essentiellement de lipides.

Les mélanocytes contiennent des granules de mélanine ou mélanosomes. La taille et la disposition de ces mélanosomes varient selon la race. Ils sont grands et dispersés chez les sujets noirs; plus petits et groupés chez les sujets de race blanche.

Les cellules de Langerhans sont retrouvées dans l'épiderme et le derme ; elles sont plus pâles que les kératocytes et jouent un rôle dans la défense immunitaire de l'organisme. Les cellules de Merkel ont un rôle neurosécrétoire.

#### *b) La couche épineuse*

Il est composé de trois à quatre assises de kératocytes polyédriques renfermant un gros noyau. Ces cellules s'aplatissent et se disposent horizontalement au fur et à mesure qu'elles s'approchent de la surface de la peau. Leur cytoplasme renferme de nombreux tonofibrilles. Au microscope électronique, ces cellules renferment de nombreux organites dont les desmosomes, qui forment des plaques de contact entre deux cellules voisines.

#### *c) La couche granuleuse*

Elle est formée d'une à quatre assises de cellules aplaties dont le noyau est entouré de grains noirs ou grains de kérato-hyaline. Cette couche est normalement absente sur les muqueuses. Au-dessus de la couche

granuleuse de l'épiderme palmaire et plantaire, se disposent des cellules translucides remplies d'une substance appelée éléidine. C'est la couche claire ou stratum lucidum.

#### *d) La couche cornée*

Elle est formée de plusieurs couches de cellules éosinophiles, tassées en lamelles et sans noyau. Ces cellules contiennent un matériel filamenteux, dense, fait de kératine et qui assure une forte cohésion entre les cellules. Cette couche est plus épaisse au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Les cellules se dessèchent et s'exfolient à la surface de la peau. Cette couche est normalement absente sur les muqueuses.

#### *La vascularisation :*

Complètement avasculaire, l'épiderme est cependant nourri par diffusion de l'oxygène et des nutriments à travers la jonction dermo épidermique depuis les vaisseaux sanguins du derme.

### **2-2-2 La jonction dermo-épidermique**

La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle font de la jonction dermo-épidermique (JDE) une zone à part entière (b,c). En microscopie optique, après fixation et coloration standard, la JDE n'est pas individualisée. Après colorations spéciales (PAS ou Giemsa lent, notamment), elle apparaît comme une ligne ondulée où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme, dites « crêtes épidermiques », et celles du derme dans l'épiderme, dites « papilles dermiques », dont l'ensemble forme le derme papillaire. En microscopie électronique, la JDE comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la *lamina lucida* (17)

(figure16), claire aux électrons, et la *lamina densa* (LD), dense aux électrons. En plus de cette ultrastructure de base, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente, au niveau des kératinocytes, des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome avec une plaque sur laquelle s'insèrent les tonofilaments, des filaments d'ancrage et des fibrilles d'ancrage insérées sur des plaques d'ancrage dermiques. Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait, au niveau de la JDE, des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'adhérence dermo-épidermique : l'antigène BP 230 (*bullous pemphigoid antigen 230 kDa*) et la plectine (figure17), au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosome, les laminines 5 et 6 au niveau des filaments d'ancrage et le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.(155)

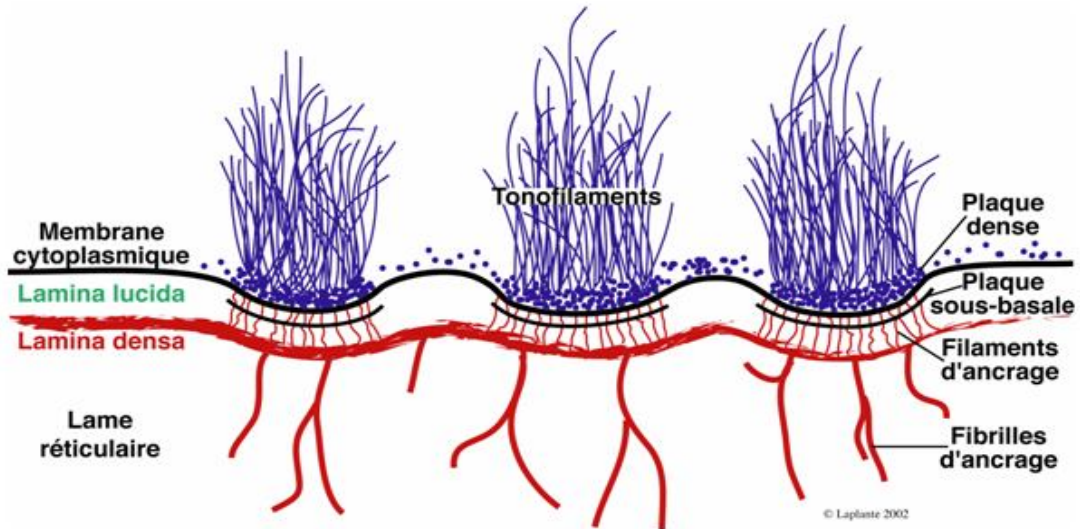


Figure 16 : Aperçu de la jonction dermo-épidermique et des hémidesmosomes

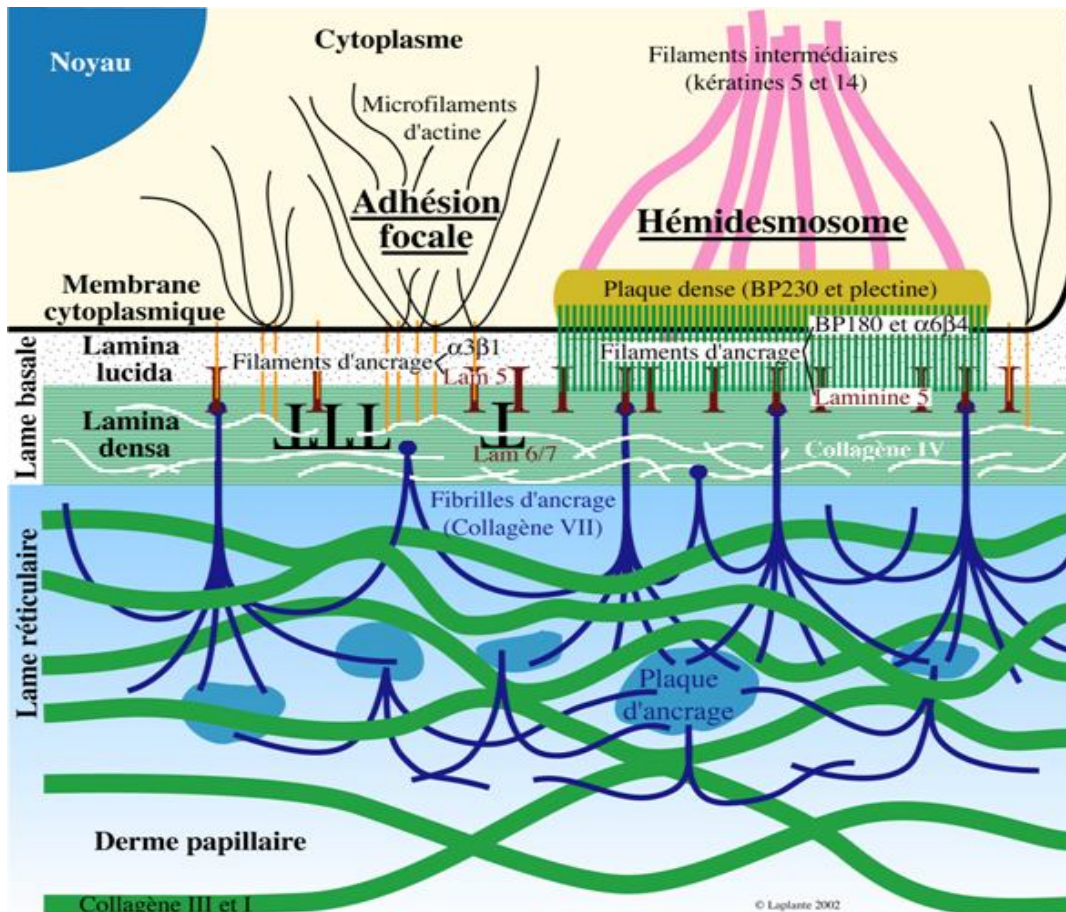


Figure 17: Organisation de la jonction dermo-épidermique

### 2-2-3 Le derme (36,71)

C'est un tissu de soutien, formé à 90 % de fibres collagènes. Les autres composantes du derme sont les fibres élastiques, les fibres réticuliniques, les cellules conjonctives (fibroblastes), les histiocytes, les lymphocytes, les cellules de Langerhans et les mastocytes. Toutes ces fibres et cellules baignent dans une substance fondamentale amorphe faite de mucopolysaccharides acides. Le derme renferme également les vaisseaux, les nerfs et les annexes épidermiques (les glandes sudorales, les glandes sébacées et les poils). La couche superficielle du derme, forme des invaginations en doigts de gant ou papilles dermiques qui alternent avec les bourgeons épidermiques.

### 2-2-4 L'hypoderme (36,71)

C'est un tissu graisseux, situé entre le derme et le tissu cellulaire sous cutané.

Il est cloisonné par des travées conjonctivo-élastiques. Il contient les follicules pileux, les glandes sudoripares, les gros vaisseaux et les nerfs de la peau.

## **2-3) La peau du nouveau - né, ses particularités (100)**

La peau du nouveau-né est rosée (cf. iconographie 1). 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.

## **B) Mélanogenèse**

### **1. La mélanine et son rôle**

A l'état normal, la mélanine joue 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 de la peau. Au cours du vieillissement, ces pigments de mélanine semblent

perdre progressivement leur propriété. Sur ce point, les scientifiques ne sont pas tous d'accord. Pour certains, le nombre de pigments irait en diminuant au fur et à mesure du vieillissement. Pour d'autres, il s'agirait d'un problème de distribution de ces pigments dans la peau, ce qui expliquerait l'apparition des taches dites de vieillesse. (39)

La protection contre l'agression des rayons du soleil est le fait :

- \* du système pileux (qui protège l'arrivée directe du soleil sur la peau),
- \* du système mélanique.

En effet lorsque la peau est exposée aux rayonnements UV, elle réagit par un accroissement de la pigmentation constitutive (ou basale) de l'individu.

On parle alors de pigmentation additionnelle, ou photo-induite. Cette pigmentation additionnelle se manifeste d'abord par une pigmentation immédiate et peu protectrice puis par une pigmentation retardée à l'effet protecteur plus important.

La pigmentation immédiate (ou phénomène de Meirowski) est une pigmentation légère qui apparaît quelques minutes après l'exposition solaire. Principalement due aux radiations visibles et aux rayons UVA, elle correspond uniquement à l'oxydation des mélanines déjà présentes dans les mélanocytes. Elle n'induit donc pas d'augmentation de la population mélanocytaire, ni d'activation de la synthèse mélanique. (13)

A l'opposé, la pigmentation retardée (communément qualifiée de «bronzage») implique la stimulation de tous les stades de la mélanogénèse (augmentation du nombre de mélanocytes, activation de la tyrosinase, multiplication des prolongements dendritiques avec accroissement du taux de transfert des mélanosomes). Déclenchée par les rayons UVB et dans une moindre mesure par les rayons UVA, elle constitue une réponse adaptative du mélanocyte, cellule synthétisant la mélanine, normal à des expositions solaires répétées. Les mélanocytes sont situés dans la couche profonde de l'épiderme. La mélanine migre avec les kératinocytes vers la surface.

L'intensité de la pigmentation additionnelle est extrêmement variable selon les individus et dépend notamment du niveau de leur pigmentation basale.

Cette diversité de pigmentation est elle-même le reflet de différences notoires dans le processus de mélanogénèse, puisque chaque mélanocyte synthétise et libère les deux types de pigments mélaniques mais en quantité plus ou moins importante et dans des proportions variables.

Afin de classer les sujets selon leur niveau naturel de photoprotection, une classification par phototype a été proposée en 1975 par Fitzpatrick (tab1).

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.

Phototype	Cheveux	Carnation	Ephélides	Erythème	Bronzage
<b>0</b>	Blanc	Rose	0	Constant	0
<b>I</b>	Roux	Laiteuse	+++	Constant	0
<b>II</b>	Blonds	Claire	++	Constant	Hâle léger
<b>IIIa</b>	Blonds	Claire	++	Fréquent	Hâle
<b>IIIb</b>	Châtains	Mate	+	Fréquent	Hâle foncé
<b>IV</b>	Bruns	Mate	0	Rare	Foncé
<b>V</b>	Bruns	Mate	0	Exceptionnel	Très sombre
<b>VI</b>	Noirs	Noire	0	Absent	Noir

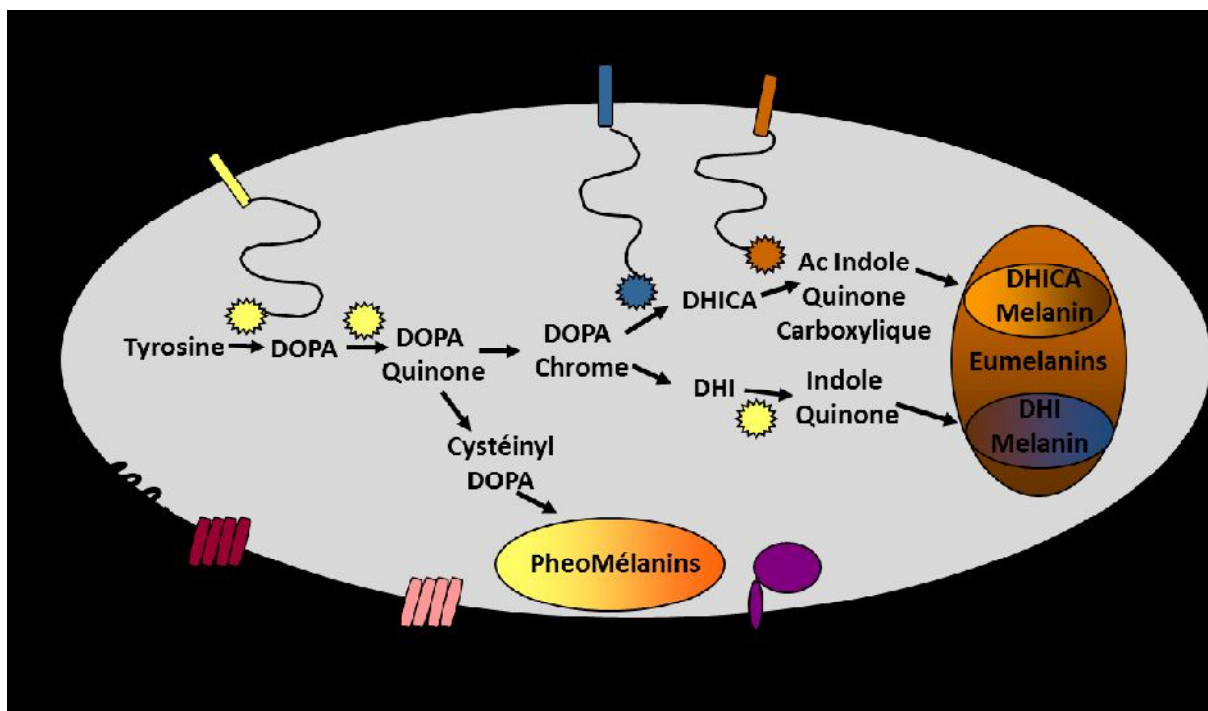
**Tab. 1 : Classification phototypique de Fitzpatrick**

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

## **2. Physiologie de la mélanogenèse**

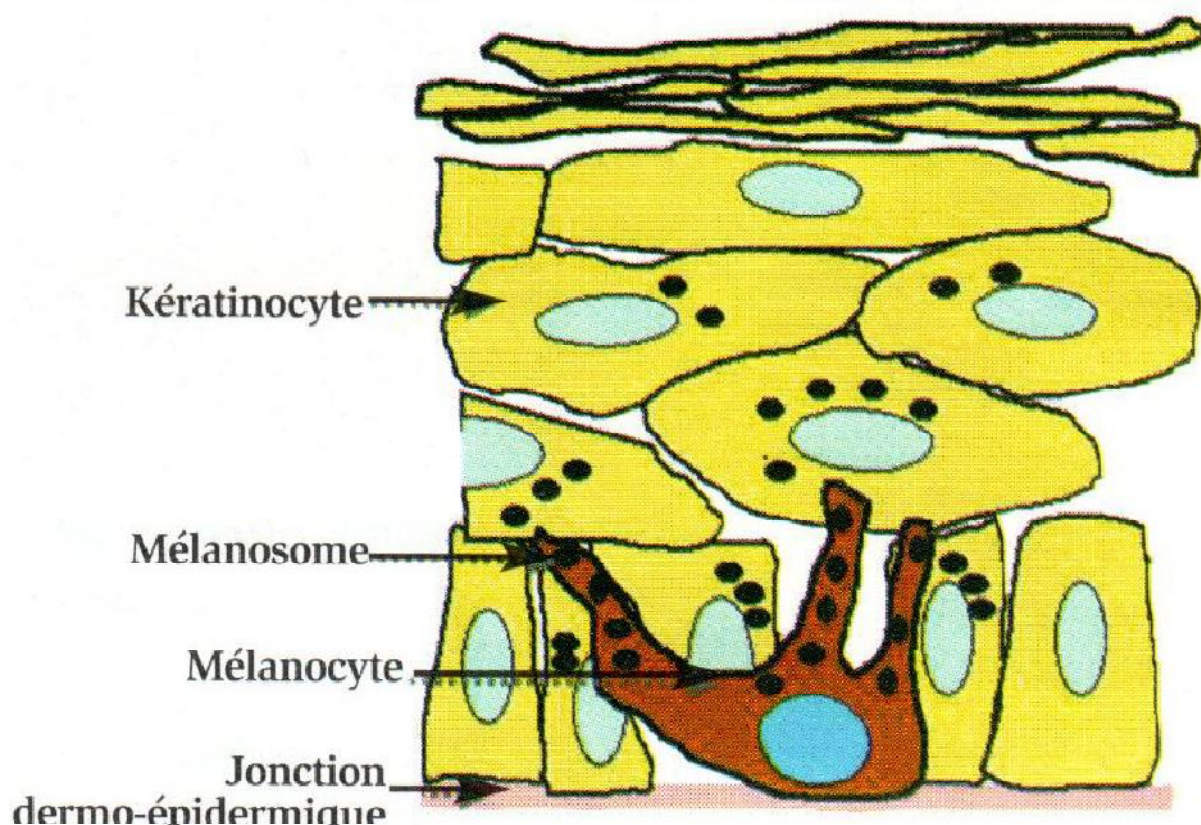
### **2.1 Aspects morphologiques**

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la synthèse de mélanines dans la peau. Les précurseurs des mélanocytes, appelés mélanoblastes, apparaissent dans la crête neurale, puis, entre la 4<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine de la vie embryonnaire migrent vers la peau. A ce niveau, les mélanoblastes se différencient en mélanocytes et acquièrent la capacité de synthétiser un organite spécifique contenant de la mélanine, le mélanosome (Figure 18). (114)



**Figure 18 :** Le mélanosome, une usine dédiée à la synthèse des mélanines

Les mélanocytes siègent dans l'assise basale de l'épiderme et ils ont une morphologie dendritique permettant le transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Le mélanocyte constitue alors avec les kératinocytes l'unité épidermique de mélanisation (figure 19).



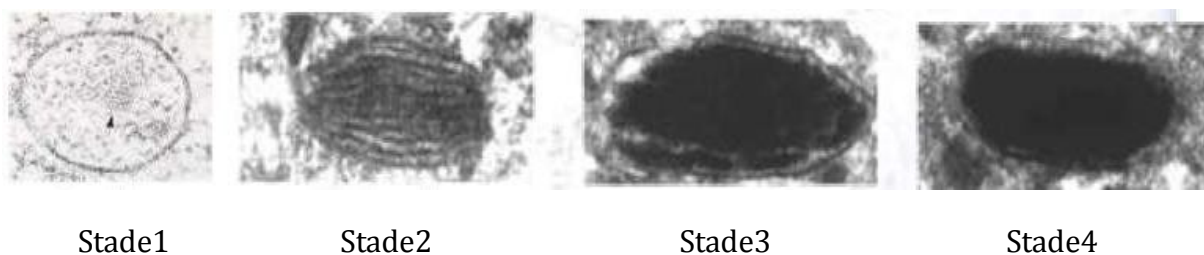
**Figure19 :** Unité épidermique de mélanisation [9']

En début de synthèse les mélanosomes se présentent comme des vésicules rondes et incolores. En fin de maturation des mélanines, ils sont ovoïdes et opaques parce que remplis de pigment mélanique. Leurs maturations passent par quatre stades (figure 20) :

**Le stade 1 :** est le pré mélanosome, organite non mélanisé.

**Le stade 2 :** est le point de rencontre entre la tyrosinase [9'] et une protéine structurale du mélanosome, la Pmel 17. Cette association entre Pmel 17 et tyrosinase va permettre l'activation de la tyrosinase et donc le début de la synthèse de mélanine

Le stade 3 : correspond à la production de mélanine et enfin le stade 4 avec l'accumulation de mélanine.



**Figure 20: Cycle de maturation d'un mélanosome**

Cette maturation se fait à l'intérieur du mélanocyte. Ils sont ensuite transférés via les dendrites des mélanocytes aux kératinocytes de la couche de renouvellement de l'épiderme qui les ingèrent par phagocytose. Les mélanosomes se rassemblent ensuite au-dessus du noyau des kératinocytes où ils forment un casque qui protège l'ADN très sensible aux ultraviolets.

Lors de la migration des kératinocytes vers les couches superficielles de l'épiderme, la membrane des mélanosomes va être progressivement digérée par des enzymes, plus ou moins facilement selon la morphologie des mélanosomes, ce qui explique en partie la couleur de la peau. (108)

En effet, les peaux blanches et noires possèdent un nombre équivalent de mélanocytes mais la synthèse de mélanine(Figure21) et sa diffusion vers les kératinocytes est plus importante dans la peau noire.

Ce processus de digestion de la membrane du mélanosome varie selon le type de peau :

- dans les peaux blanches, les mélanosomes sont détruits au niveau de la couche de Malpighi;

- dans les peaux noires, les mélanosomes, de taille plus importante, sont transférés un par un jusque dans la couche cornée;
- dans les peaux de type asiatique, les mélanosomes sont présents jusqu'à la couche granuleuse.

C'est donc lorsque les mélanosomes sont phagocytés (avalés) que l'on obtient les différentes couleurs de la peau. Dans la peau des peuples négroïdes de l'Afrique, les mélanosomes complets avec la totalité de leur mélanine survivent à l'intérieur des kératinocytes et ceci donne à la peau sa couleur foncée. Dans les peaux des personnes claires, les peuples caucasiens, des substances chimiques à l'intérieur des kératinocytes dégradent les mélanosomes et parfois même détruisent la mélanine, ce qui résulte en une peau plus claire. Les différences de pigmentation ne reposent donc pas sur le nombre de mélanocytes mais sur le type de mélanine, la taille des mélanosomes et le niveau de dégradation dans les Kératinocytes.

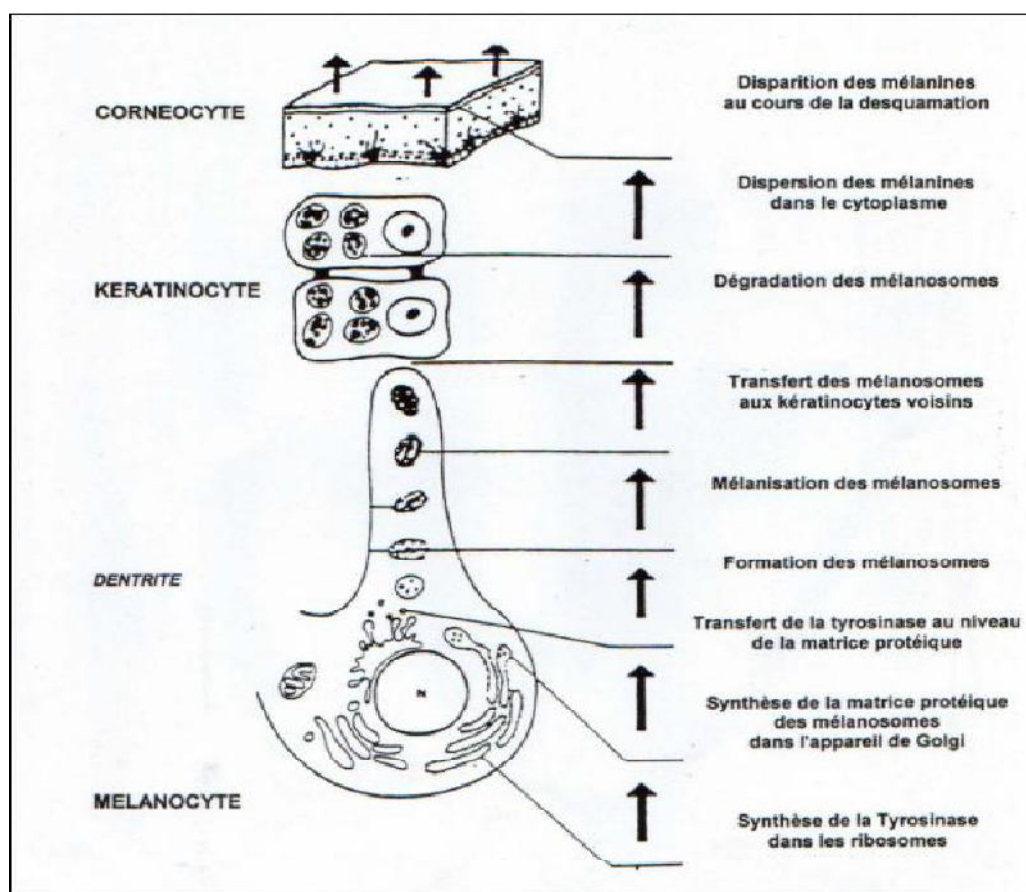
(122)



**Figure 21** : Coloration révélant la synthèse de mélanine dans les mélanocytes

Pour résumer, la mélanisation peut être schématisée par les stades suivants (figure 22): (16)

- 1/ Synthèse et formation des mélanosomes ;
- 2/ Mélanisation des mélanosomes ;
- 3/ Transfert des mélanosomes aux kératinocytes avoisinants ;
- 4/ Dégradation des mélanosomes ;
- 5/ Elimination des mélanines à la surface de la peau par la desquamation de la couche cornée et dans le derme par voie lymphatique.



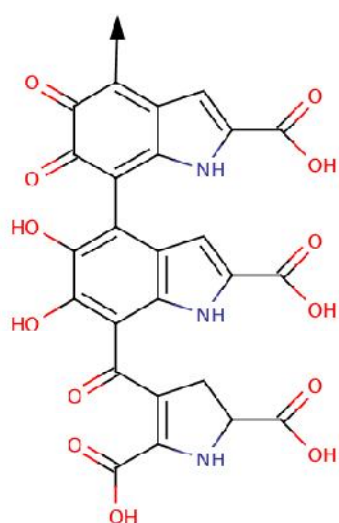
**Figure 22:** Les différentes étapes de la mélanogénèse. (88)

Il est à noter qu'il existe également des mélanocytes dans les follicules pileux.

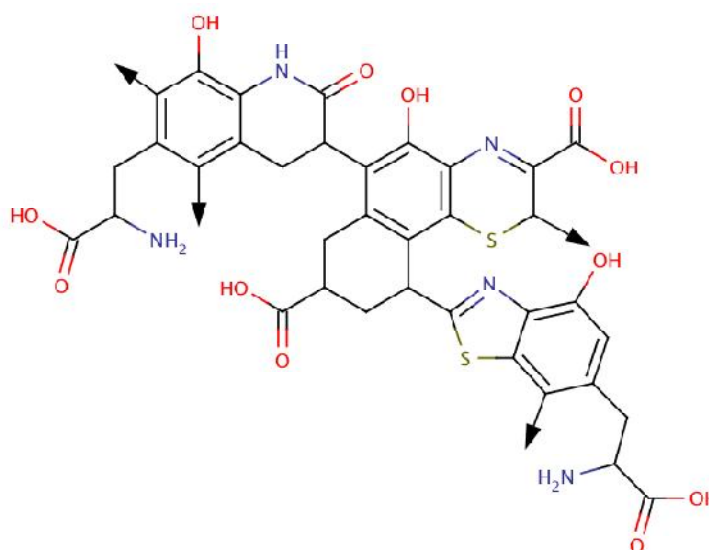
Par ailleurs le système mélanocytaire ne se limite pas à la peau : il existe également des mélanocytes dans les muqueuses, dans certaines structures oculaires (iris, choroïde, rétine), dans l'oreille interne et dans les leptoméninges.

## 2.2 Aspects biochimiques

Il existe deux types de mélanines : les eumélanines sont des pigments marron ou noirs, tandis que les phaeomélanines sont des pigments jaunes, bruns ou rouges, qui diffèrent au niveau de la structure chimique principalement par la présence de soufre dans leur molécule (figure 23).



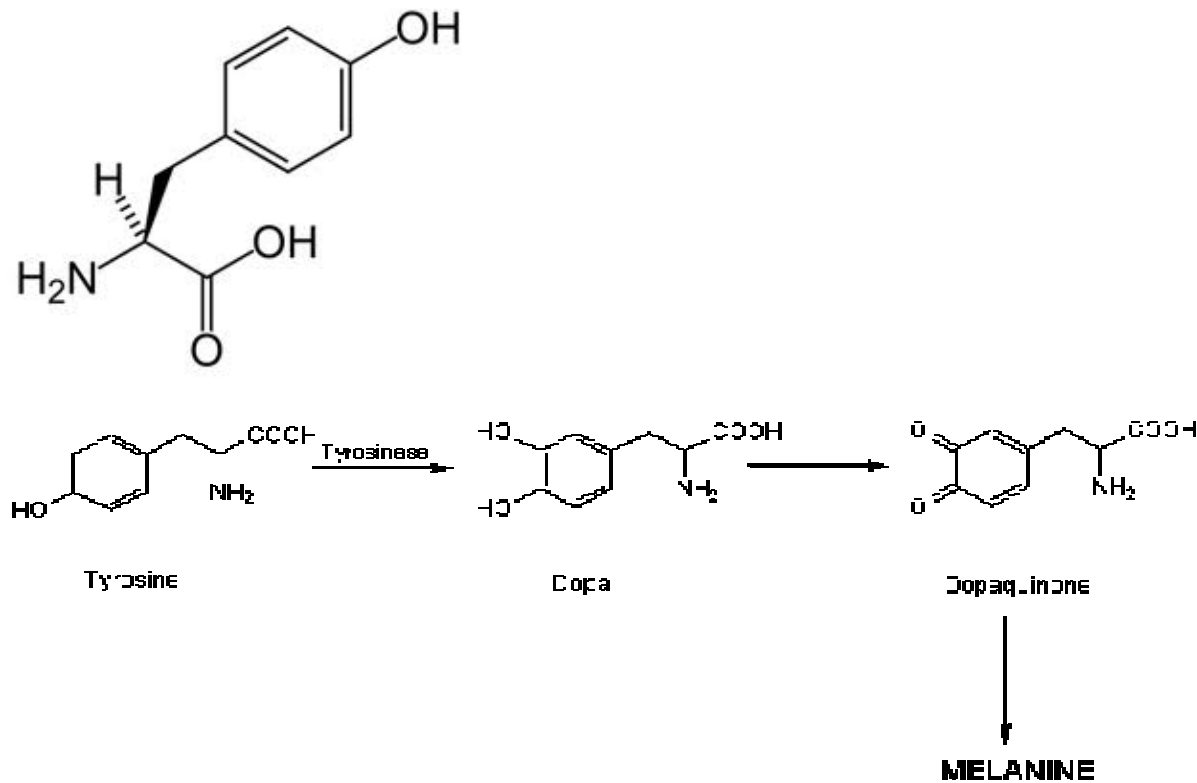
(a) Structure chimique de l'eumélanine



(b) Structure chimique de la phaeomélanine

**Figure 23: Structure chimique de l'eumélanine (a) et de la phaeomélanine (b)**

Toutefois, tous les pigments mélaniques proviennent d'une voie de synthèse commune, partant d'un acide aminé, la tyrosine et mettant en jeu une enzyme-clé, la tyrosinase, agissant sur plusieurs stades de cette biosynthèse (figure 24).



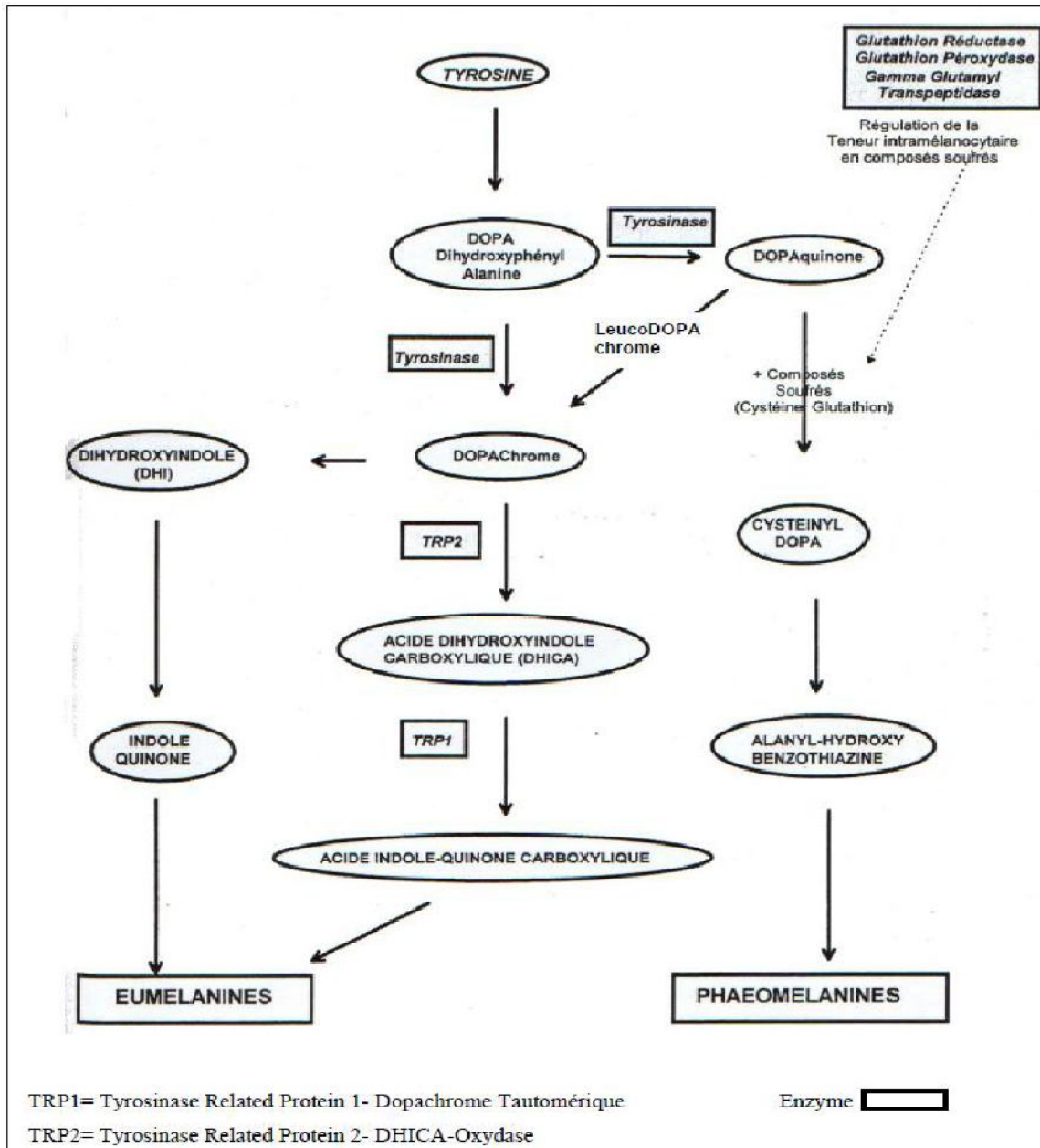
**Figure 24 : Structure chimique de la tyrosine**

Deux autres enzymes interviennent dans ce processus de synthèse : les *tyrosinases related protein 1* et *2* (TRP1, TRP2). (21)

La tyrosinase, enzyme clé de la synthèse, transforme la tyrosine en DOPA, puis en DOPAquinone.

À partir de la DOPAquinone deux voies sont possibles, l'une conduit à la phaeomélanine, l'autre à l'eumélanine. En présence de cystéine, un acide

aminé riche en soufre, la DOPAquinone est transformée en Cystéinyl-DOPA, intermédiaire dans la synthèse de phaeomélanine. En absence de cystéine, de l'indole 5-6 quinone est formé et c'est l'eumélanine qui sera synthétisée (figure 25).



**Figure 25 : Biosynthèse des mélanines. [9']**

Toute mutation génétique rendant la tyrosinase moins active ou absente est à l'origine de l'albinisme, maladie qui se caractérise par l'absence de mélanine et donc des cheveux blancs et une peau très claire ultrasensible au soleil.

Une fois synthétisés ces pigments vont migrer à travers les dendrites des mélanocytes via les mélanosomes en terminant leur maturation au sein des kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme.

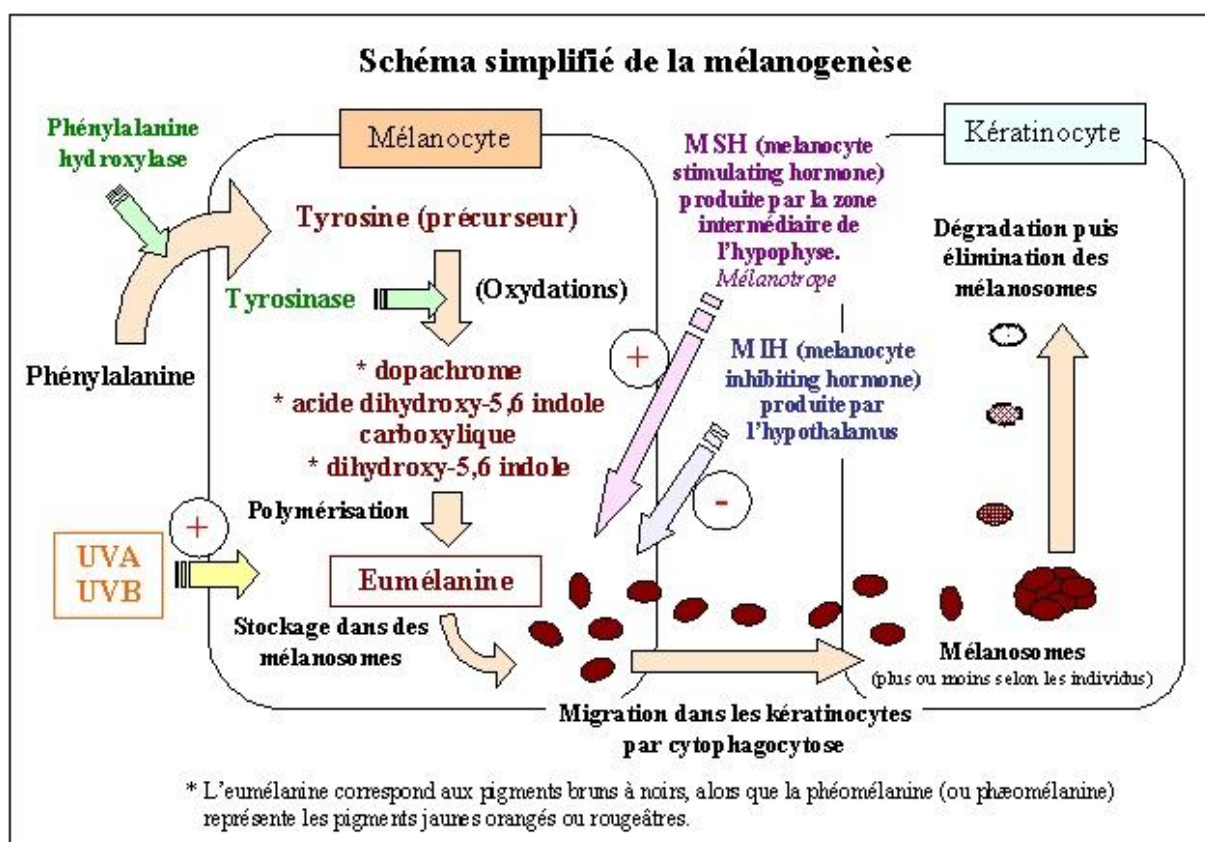
### **2.3 Contrôle de la mélanogenèse**

La pigmentation cutanée est déterminée génétiquement. Les gènes contrôlant la pigmentation agissent directement sur la cellule pigmentaire, ou indirectement sur l'environnement de cette dernière, notamment les kératinocytes.

De nombreux gènes agissant sur la cellule pigmentaire ont été identifiés et caractérisés, dont les produits sont des protéines contrôlant la synthèse des mélanines, des protéines de structure des mélanosomes, ou contrôlant la biogénèse et le transport des mélanosomes. Il existe également un contrôle hormonal par les hormones hypophysaires à action mélanotrope ( $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\alpha$ -LPH, ACTH 1-39), les oestrogènes et la testostérone.

Parmi les facteurs exogènes stimulant la mélanogenèse les rayons ultraviolets viennent au premier rang. La pollution et l'inflammation peuvent aussi déclencher la synthèse de mélanine. Ces stress externes viennent activer les kératinocytes qui vont alors libérer des facteurs de stress épidermiques. Ces facteurs, tels que l'endothéline 1, les

prostaglandines E2, vont déclencher la cascade de synthèse de la mélanine et être à l'origine de la formation d'une tache pigmentaire. (124)



(161)

## C) Etiopathogenie

### 1-Hypermélanoses génétiques

Elles peuvent être congénitales ou apparaître plus tardivement. Les lésions peuvent être uniques ou multiples. Les lésions tumorales multiples peuvent révéler des syndromes complexes, comme les taches « café au lait » (TCL) de la neurofibromatose ou les lentigines des syndromes cardiocutanés.

## **1-1 Hypermélanoses épidermiques**

### *1-1-1 Taches café au lait*

Les taches café au lait sont des lésions cutanées qui peuvent être soit isolées soit associées à une maladie générale, dont les plus fréquentes sont :

- La neurofibromatose.
- Le syndrome de McCune albright.
- La maladie de Watson.

Les principales maladies qui peuvent être révélées par la présence de TCL figurent dans le tableau 2.

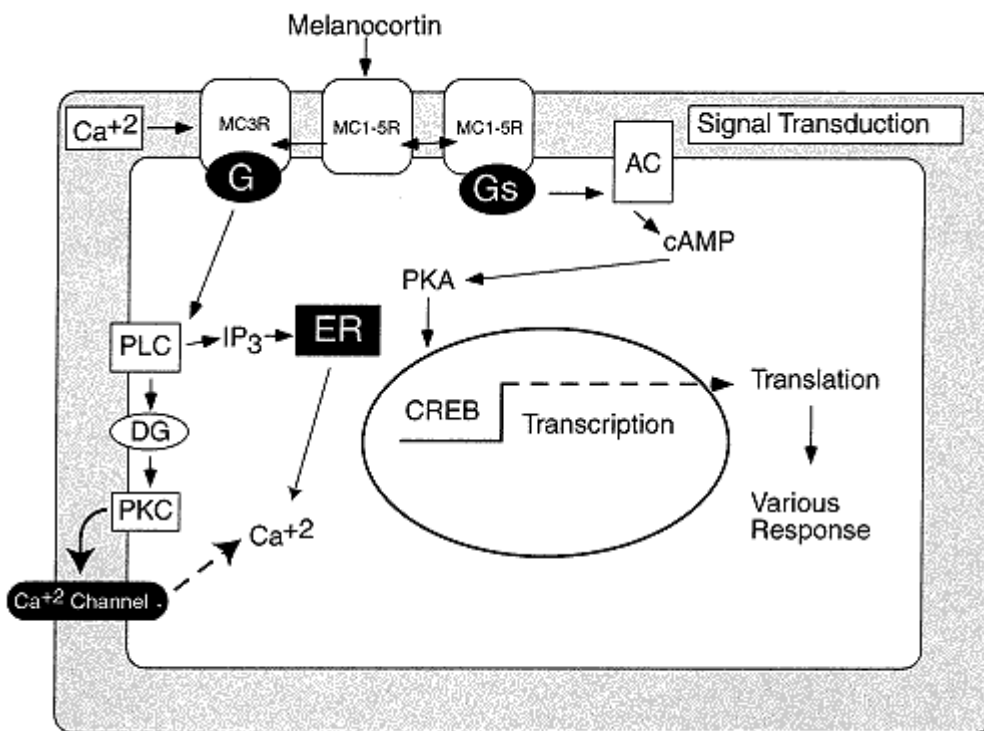
L'origine de ces lésions est inconnue. Des mélanocytes en nombre normal produisent une quantité excessive de pigment. Il est possible qu'il s'agisse dans les formes isolées d'une mutation somatique d'un clône mélanocytaire. Cependant la neurofibromatose-1 se caractérise par des taches café-au-lait dont la pathogénie est encore mal connue bien que le gène de la NF-1 ait été identifié il y a plusieurs années. Le gène NF-1 code une protéine appelée neurofibromine qui a une fonction de régulation négative de l'oncogène Ras, ce qui inhibe la tumorigenèse. Les taches café-au-lait de la NF-1 se caractérisent par la présence de macromélanosomes. De plus, la densité mélanocytaire est augmentée aussi bien dans les TCL que dans la peau cliniquement non atteinte des patients atteints de NF-1. Une observation récente fait avancer la connaissance de la pathogénie des TCL de la NF-1. Une équipe belge a démontré l'interaction de la neurofibromine avec la protéine précurseur de la  $\beta$ -amylase (APP) dans les mélanocytes.

Cette protéine APP est considérée comme un acteur de la maladie d'Alzheimer. Il a été démontré que l'APP est fortement exprimée dans les mélanocytes épidermiques et qu'elle contrôle la motilité des dendrites et le transfert des mélanosomes aux kératinocytes. La démonstration d'une interaction entre la neurofibromine et l'APP qui se localise dans les mélanosomes permet de progresser dans la connaissance des fonctions biologiques de la neurofibromine. En effet, la neurofibromine et l'APP sont sous exprimées dans les mélanocytes de la NF-1. Cette dernière observation souligne le rôle de la neurofibromine dans les mélanocytes. APP est connue pour interagir avec une protéine matrice des microtubules, la kinésine-1. Il s'avère que la neurofibromine-1 interagit également avec la kinésine-1. Il est donc possible que la biogenèse ou le transport intramélanocytaire des mélanosomes soient perturbés dans les mélanocytes NF-1 du fait de la mutation de la neurofibromine, ce qui conduirait à la formation des macromélanosomes. Cette hypothèse mérite d'être étudiée d'après certains auteurs. (44)

Le syndrome de Watson associant sténose pulmonaire, TCL, petite taille et déficit intellectuel est aussi lié au locus de la NF1.

La pigmentation cutanée du syndrome de McCune Albright peut être expliquée par l'activation des sous-unités alpha de la protéine G, et l'augmentation intracellulaire de l'AMPc (Figure 26). Sur le plan cutané, la protéine G est normalement activée lorsque l'hormone MSH (melanine stimulating hormone) se fixe sur le récepteur spécifique de la membrane cellulaire des mélanocytes. La sous unité alpha se dissocie alors du récepteur et stimule l'augmentation de l'AMPc dans le but d'entraîner la

cascade de signaux nécessaires. Par la suite, cette sous unité est inactivée et se réassocie au récepteur pour devenir de nouveau disponible et répondre à un autre signal hormonal. Ceci dit la mutation spécifique en cause dans le MCAS survient au niveau du domaine de la protéine qui contrôle l'inactivation de la sous unité alpha. Après activation, la sous-unité mutée reste activée en dépit de l'absence de toute stimulation hormonale du récepteur. Il en résulte l'augmentation consécutive et persistante de taux élevés d'AMPc intracellulaire capables d'entraîner un hyperfonctionnement des cellules mélanocytaires. (101)



**Figure 26 : Rappel sur le rôle de l'AMPc au cours de la mélanogenèse**

*Reference :*

[http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk\\_journals.xml\\_summary\\_pr?p\\_JournalId=3&p\\_RefId=658841&p\\_IsPs=N](http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=3&p_RefId=658841&p_IsPs=N)

Syndrome	Anomalies associées
<b>Neurofibromatose</b>	Une lésion osseuse caractéristique telles une pseudarthrose, une dysplasie du sphénoïde, ou un amincissement du cortex des os longs, gliome du nerf optique, avec un hamartome irien, neurofibromes et la présence de lentigines axillaires ou inguinales parfois apparition de tumeurs, comme les neuroblastomes et les rhabdomyosarcomes chez l'enfant.
<b>Syndrome d'Albright</b>	troubles endocriniens avec une puberté précoce et une dysplasie fibreuse des os
<b>Syndrome de Silver-Russel</b>	Nanisme intra-utérin avec dysmorphie craniofaciale, hémihypertrophie corporelle, anomalies digitales, raccourcissement des membres
<b>Ataxie-télangiectasie</b>	Ataxie, faiblesse musculaire, aréflexie, télangiectasies conjonctivales, infections, risque accru de cancer
<b>Syndrome de Westerhof</b>	Macules hypopigmentées, petites tailles, retard mental
<b>Syndrome de Watson</b>	Sténose pulmonaire, retard mental
<b>Syndromes cardiocutanés</b>	est caractérisé par des anomalies cardiaques (anomalies des <u>valves cardiaques</u> , <u>communication inter ventriculaire</u> et <u>inter auriculaire</u> , <u>cardiomyopathie hypertrophique</u> et des <u>troubles du rythme cardiaque</u> ), un faciès caractéristique et des anomalies cutanées ( <u>hyperkératose</u> , <u>ichthyose</u> , <u>eczéma</u> , <u>xérosis</u> ).
<b>Sclérose tubéreuse de Bourneville</b>	Tumeurs de Koenen, macules hyperpigmentées, adénomes sébacés, lésions en « peau de chagrin », convulsions, retard mental et autres manifestations viscérales ; autosomique dominant(31)
<b>Syndrome de Bloom</b>	Érythème télangiectasique facial congénital, photosensibilité, retard de croissance
<b>Anémie de Fanconi</b>	syndrome malformatif avec des anomalies squelettiques, rénales (agénésie, rein en « fer à cheval »,...), oculaires, un retard staturopondéral et une pancytopenie avec fragilité chromosomique.

**Tableau 2. - Principaux syndromes et maladies associés aux taches café au lait (TCL). (12, Dd, li, 57)**

*1-1-2 Éphélides « taches de rousseur »*

L'importance de l'hérédité dans l'apparition des taches de rousseur a été démontrée. On a par exemple constaté que leur nombre peut être nettement différent chez les faux jumeaux, mais toujours du même ordre chez les vrais jumeaux. Comme leur lien privilégié avec la rousseur le

laissait penser, la présence d'éphélides est plus fréquente chez les porteurs de variantes du gène MC1R liées à la rousseur. Ainsi, une recherche néerlandaise (18) a mis en évidence 27 variantes du gène liées à la présence de taches de rousseur. Avec deux variantes, les éphélides sont plus nombreuses. Elles sont transmises comme un caractère autosomique dominant, toutefois le gène codant pour les éphélides en temps que caractéristique clinique indépendante n'avait pas été identifié jusqu'à présent. Récemment une étude génétique sur plusieurs générations d'une même famille chinoise présentant des éphélides a permis de localiser le gène responsable sur le chromosome 4 (4q32-q34). Cette mutation génétique bloque le processus de la mélanine au stade de la phéomélanine (pigments rouges-jaunes), que le corps ne peut pas transformer en eumélanine (pigments rouges-jaunes) et donc l'accumulation de pigments rouges-jaunes, donnant une couleur rousse.

Distribution des pigments : dans l'espèce humaine, les mélanines sont produites sous forme de granules (mélanosomes) par des cellules spécialisées (mélanocytes) qui les distribuent grâce à leurs dendrites aux cellules (kératinocytes) avoisinantes. Cette répartition permet un bronzage uniforme même chez les blonds, bien qu'il soit typiquement plus lent chez eux que chez les bruns. Chez les roux, par contre, la distribution se fait différemment : les mélanosomes se concentrent dans des espaces qui constituent les éphélides, alors que la peau avoisinante reste blanche.

D'autre part, il a été montré que sous l'effet des UV, la phéomélanine se décompose en libérant des radicaux libres qui augmentent le risque de

cancérisation, autrement dit les roux sont les plus exposés à développer un mélanome (126).

### *1-1-3 Lentigines ou lentigo*

Petites taches pigmentaires de la peau qui peuvent être isolées comme elles peuvent entrer dans le cadre d'un syndrome. (Tableau 3)

<b>Lentiginose dites systémiques</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Syndrome LEOPARD ou syndrome des lentigines multiples</i></li> <li>2) <i>Complexe de carney ou syndrome de myxome</i></li> </ol>
<b>Syndrome familial de dissection artérielle, lentiginose</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Syndrome de peutz-jeghers-touriane</i></li> <li>2) <i>Syndrome de bannayan-riley-ruvalcaba</i></li> <li>3) <i>Xeroderma pigmentosum</i></li> <li>4) <i>Lentiginose centro-faciale neurodysraphique de touraine</i></li> <li>5) <i>Syndrome de TAY</i></li> </ol>
<b>Lentiginose cutanées et /ou muqueuses isolée</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Lentiginose généralisée (diffuse) idiopathique</b></li> <li>2) <b>Lentiginose héréditaire du noir</b></li> <li>3) <b>Lentiginose circonscrits</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Unilatérale (segmentaire, zoniforme, unilatérale partielle)</i></li> <li>- <i>Acrale</i></li> <li>- <i>Lentiginose des muqueuses orale et génitale</i></li> </ul> </li> <li>4) <b>Lentigines induites par les ultraviolets</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lentigines solaires</i></li> <li>- <i>PUVA lentigines</i></li> <li>- <i>Lentigines induites par les UVA des lampes à bronzer</i></li> </ul> </li> </ol>
<b>Lentigo unique</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Simple</i></li> <li>2) <i>Reticulaire</i></li> </ol>

**Tableau 3 : étiologies des lentigos**

### Lentigo

Le lentigo est une prolifération melanocytaire bénigne le long de la couche basale de l'épiderme, cette prolifération serait due aux agressions iteratives des UV sur la peau ; Une personne qui n'irait jamais au **soleil** n'aurait pas de **lentigo**. La preuve, c'est que ces **taches** n'apparaissent pas aux endroits qui ne sont pas exposés. (83)

Les lentigos correspondent à une réorganisation locale de la mélanine dans la peau, pigment responsable de la couleur cutanée survenant chez des sujets génétiquement prédisposés.

La pathogenèse se distingue par l'enchaînement de plusieurs stades et ce, de façon progressive: augmentation des mélanocytes, élongation des rete ridges (crêtes épidermiques), augmentation du dépôt de pigment, augmentation de la synthèse de mélanine.

Médiateurs impliqués:

1. endothéline 1 et son récepteur
2. Gènes impliqués (Kératinocytes et Mélanocytes):
  - SCF (stem cell factor)
  - p53
  - KGF (Keratinocyte growth factor)
  - récepteur du KGF
  - HGF (Hepatocyte Growth Factor)
  - Il-1 alpha

-FGFR3 (hyperpigmentation)

-PIK 3CA (hyperpigmentation)

Une autre observation est qu'il y a la présence dans le derme de cellules granuleuses qui expriment FXIIIa ; ceci est un marqueur de cellules dendritiques. Ces cellules remplies de mélanine contiennent donc des mélanosomes mais qui sont plus grands que normaux (on ne sait pas comment se fait le transfert de mélanine du derme au derme). (158)

Cela étant des études ont objectivé la présence de lentigo suite à l'administration d'un médicament « psoralène », elles sont dues à la rencontre de photons « excitateurs » et de chromophores extérieurs arrivant au contact de la peau par voie percutanée ou par voie systémique, responsables d'accidents par phototoxicité ; Les réactions phototoxiques du psoralène sont des réactions photochimiques, conséquences directes des propriétés photoabsorbantes du chromophore lequel, en se désactivant de son état excité, transfère l'énergie aux molécules environnantes (création d'ERO(espèce réactive de l'oxygène)). Leur expression clinique est habituellement aiguë à type d'une hyperpigmentation. (67)

### *Lentiginose*

Maladie génétique caractérisée par une éruption profuse de lentigos. Les lentiginoses peuvent être isolées ou s'associer à des atteintes viscérales ou à des malformations regroupant différentes affections qui apparaissent dès l'enfance.

### La lentiginose péri-orificielle, ou syndrome de Peutz-Jeghers :

L'analyse des différentes familles porteuses du syndrome de Peutz-Jeghers a démontré un mode de transmission autogène dominant, avec atteinte égale des deux sexes. Quant aux cas rapportés 50% ont une histoire familiale positive alors qu'un autre 50% sont des cas présumément isolés, résultant de mutations sporadiques. Aucune prédilection raciale n'est relevée dans les différentes séries.

Les manifestations mucocutanées et intestinales observées au cours cette pathologie seraient secondaire à la présence d'un seul gène à expressions phénotypiques multiples, mais à haute pénétrance. En effet les cas montrant une atteinte isolée sont inhabituels.

Quant à l'analyse des chromosomes, ceux-ci sont quantitativement et qualitativement normaux dans la majorité des cas. Mais en 1969 Kieselstein et collègues ont rapportés trois cas ayant le chromosome Y anormalement long chez une famille juive iraquienne.

Les mêmes auteurs ont aussi rapporté l'association d'une maladie rénale poly kystique avec ce syndrome. (86)

### La lentiginose centofaciale neurodystrophique

Une forme de lentiginose centofaciale accompagné souvent des malformations congénitales du système nerveux central. Cette affection serait une nouvelle neuro-ectodermose congénitale héréditaire de transmission autosomique dominante. (45)

### Le syndrome L.E.O.P.A.R.D.

La pathogénie de cette pathologie n'est pas encore connue, toutefois dans environ 85 % des cas, une mutation hétérozygote faux-sens est détectée au niveau des exons 7, 12 ou 13 du gène PTPN11. Récemment, des mutations faux-sens du gène RAF1 ont été identifiées chez deux sur six patients ne présentant pas de mutation du gène PTPN11. Le dépistage des mutations peut être réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, d'une biopsie du trophoblaste et par amniocentèse. Le SL présente de grandes ressemblances avec le syndrome de Noonan et, en particulier durant l'enfance, avec la neurofibromatose de type 1-syndrome de Noonan. (95)

#### *1-1-4 Nævus*

##### *a) Naevus communis « grains de beauté »*

**Pathogénie :** L'origine de ces nævus dits " communs ou acquis " qui sont apparus après la naissance et qui sont les plus nombreux, est discutée. Ils pourraient résulter de mutations somatiques très tardives ce qui expliquerait leur caractère très localisé, et se constituer secondairement à partir des mélanocytes matures normalement constitutifs de l'épiderme.(72)

##### *b) Naevus de becker*

Le nævus de Becker et le syndrome du nævus de Becker ne sont probablement pas transmis en dominance, même si on admettait une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Happle a posé l'hypothèse d'une transmission paradominante. L'individu reçoit d'un parent phénotypiquement normal une mutation récessive. Celle-ci ne

devient parlante que si une seconde mutation portant sur l'allèle fonctionnel se produit au niveau d'une cellule embryonnaire et de ses descendantes (mutation post-zygotique aboutissant à une perte d'hétérozygotie et à la formation d'une mosaïque génétique) (10). L'augmentation de la testostérone jouant un rôle déclencheur, les garçons sont cinq fois plus touchés que les filles. Contrairement aux grains de beauté et au naevus géant congénital, la tache n'est pas constituée d'un amas de mélanocytes et ne présente pas plus de risque d'évolution cancéreuse qu'une peau normale, l'inconvénient étant essentiellement esthétique. (69)

### *c) Naevus congénital*

**Pathogénie** : Les mélanocytes qui se disposent à l'état normal de manière isolée entre les kératinocytes de la jonction dermoépidermique sont chargés de fabriquer un pigment destiné à protéger la peau vis-à-vis des rayonnements ultraviolets, la mélanine. Tous les mélanocytes sont marqués en immunohistochimie par la protéine S100, ce qui atteste de leur origine neuroectodermique. Au cours du développement embryonnaire, les précurseurs mélanocytaires, cellules pluripotentes schwannomélanocytaires puis mélanocytaires, n'atteignent l'épiderme qu'après leur migration et leur différenciation. (2)

Concernant le naevus congénital : Au cours de l'embryogénèse, la différenciation terminale des mélanocytes serait trop précoce et/ou leur migration serait bloquée dans le derme et l'hypoderme Ceci expliquerait la formation des naevus congénitaux géants, ainsi assimilés à des

malformations ou à des dysembryomes. Des mutations autosomiques survenant tardivement dans l'embryogenèse pourraient expliquer ces phénomènes. Ceci dit une atteinte de plusieurs générations successives à types de «Naevus Géant» a pu être constatée; mais dans l'état actuel des connaissances, aucune transmission génétique n'est formellement démontrée. Toutefois, le gène du syndrome des Naevi dysplasiques a été identifié (il s'agit de la mutation du gène p16) (43), expliquant le haut risque de transformation maligne de ce type de nævus, les découvertes récentes en génétique et biologie moléculaire du rôle de l'oncogène BRAF dans la genèse des mélanomes et des naevi congénitaux constituent une étape importante dans la compréhension de la genèse de ces tumeurs (43) (70). Ces découvertes indiquent que l'activation de la voie du MAPK peut être l'étape initiant la genèse tumorale et que la différence entre la genèse d'un mélanome et celle du nævus est en rapport avec une inhibition des signaux oncogènes.(62)

#### *d) Naevus des Spitz*

Les cellules næviques sont issues des mélanoblastes qui dérivent de la crête neurale. Après une étape de migration (d'environ 6 semaines) et de différenciation, les mélanocytes næviques atteindraient la membrane basale de l'épiderme et le derme entre les 40e et 50e jours de gestation (ou le derme profond et l'hypoderme dans le cas des nævus congénitaux). La perte d'adhésion avec les kératinocytes adjacents permettrait la formation de thèques dans l'épiderme (nævus de spitz). (25)

e) Naevus de spilus

Le nævus sur nævus (terme désormais préféré à celui de « nævus spilus »), son origine embryonnaire rappelle celle du Naevus de spitz. (132)

## 1-2 Hypermélanoses dermiques

### 1-2-1 Tache mongolique

**Chimiquement** il s'agit de la mélanine identique à celle de la pigmentation épidermique normale ; la tache mongolique n'est donc pas le fait d'un pigment spécial, elle n'est qu'une localisation particulière d'un pigment courant. Des recherches histologiques systématiques dans la région sacrée ont permis de trouver, dans certains cas, quelques mélanoblastes étoilés chez des sujets ne présentant pas de taches. Donc la présence ou l'absence de taches n'est pas une différence qualitative mais seulement quantitative. (136)

**Génétiquement** la transmission héréditaire de la tache mongolique a été étudiée par Larsen Godfrey , il en donne l'explication suivante dans l'hypothèse génétique : il existerait « un facteur dominant P pour la constitution du pigment dans la peau (p : absence de pigment) ce facteur nécessiterait pour se manifester un deuxième facteur récessif o ; les individus qui présenterait une tache mongolique doivent donc être : PPoo Ppoo, elle se fait suite a l'arrêt des mélanocytes au cours de la migration embryonnaire de la crête neurale à l'épiderme. (136) *Accu*

### 1-2-2 Nævus d'Ota et d'Ito et autres mélanocytoses dermiques acquises (42)

**Pathogénie :** Au stade embryonnaire, la migration des mélanocytes nœviques atteindrait la membrane basale de l'épiderme et le derme entre les 40<sup>e</sup> et 50<sup>e</sup> jours de gestation. La perte d'adhésion avec les kératinocytes adjacents permettrait la formation de thèques dans le derme (nævus dermique) ou les deux (nævus mixte ou composé). Ces cellules sont semblables aux mélanocytes normaux de par leurs caractéristiques architecturales, immunophénotypiques et fonctionnelles ; c'est la raison pour laquelle le terme de « nœvocytes » ou de « nœvus nœvocellulaire » doit être abandonné. Des controverses persistent quant à l'origine commune des mélanocytes nœviques dermiques et épidermiques. En effet, certains auteurs suggèrent que les mélanocytes du derme profond dériveraient des cellules de Schwann. Ces suppositions sont fondées sur l'aspect neuroïde en profondeur, l'arrangement en corpuscules ressemblant aux corpuscules de Meissner, la positivité des anticorps dirigés contre les cellules de Schwann et du cholinestérase. (72)

### 1-3 HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES LINÉAIRES ET RÉTICULÉES

Lorsqu'une mutation survient au cours du développement, l'individu est formé de deux populations cellulaires distinctes. Ces cellules n'ont parfois pas les mêmes caractères pigmentaires, ce qui permet de visualiser les migrations des cellules porteuses de la mutation au cours du développement. Les limites des régions contenant les cellules mutées ont un aspect bien particulier connu comme les lignes de Blaschko depuis leur

description en 1901. Un malade présentant une anomalie de pigmentation suivant les lignes de Blaschko est en mosaïque soit somatique (par mutation ou anomalie cytogénétique), soit fonctionnelle (le plus souvent par le biais de l'inactivation du chromosome X). (164)

#### Pathogenie des pigmentations reticulées liées à X :

**L'incontinentia pigmenti** : Dans l'hypothèse d'un mosaïcisme fonctionnel des chromosomes X, la dermatose linéaire selon les lignes de Blaschko apparaît s'il existe un défaut d'un gène situé sur le chromosome X, défaut transmis en dominance, mais létal pour les foetus mâles hémizygotes XY. La mutation génique n'est donc viable que si l'organisme dispose d'un second chromosome X normal, ce qui explique que les dermatoses linéaires par mosaïcisme fonctionnel du chromosome X ne surviennent pour ainsi dire que dans le sexe féminin XX (ou exceptionnellement dans des syndromes de Klinefelter XXY). L'hypothèse d'un mosaïcisme fonctionnel avait déjà été formulée en 1961 par Mary Lyon : selon cet auteur, chez la femme, un seul chromosome X est fonctionnel, l'autre étant inactivé pour former la chromatine sexuelle ou corpuscule de Barr. L'inactivation de l'un ou l'autre chromosome X, paternel ou maternel, semble aléatoire et se fait entre le 12<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour après la fécondation ; par la suite, dans toutes les cellules-filles d'un clone donné, l'inactivation reste toujours la même et si un gène est défectueux, ceci s'exprimera chez les femmes hétérozygotes par un mosaïcisme visible, c'est-à-dire lésionnel. (37)

Ceci dit, le gène responsable de l'incontinentia pigmenti familiale est localisé au niveau du locus Xq28. Il a été identifié en 2000. Il s'agit du gène NEMO (*NF-kappa essential modulator*). Il a été démontré qu'un réarrangement génique résultant d'une délétion des exons 4-10 de ce gène est responsable de 80 p. 100 des nouvelles mutations. NEMO est indispensable pour l'activation de la transcription du facteur NF-kappa B qui régule des processus inflammatoires, immunitaires et apoptotiques cellulaires.

Le stade III pigmenté qui a donné son nom à la maladie est caractérisé par la **présence** de mélanine intra- et extra-macrophagique dans le derme superficiel, suite à l'apoptose des kératinocytes basaux chargés de mélanine.(142)

- **Affections cutanées héréditaires comportant une pigmentation réticulée : xeroderma pigmentosum** : L'atteinte fondamentale relève d'une sensibilité pathologique aux ultraviolets, liée à un déficit génétique des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN nucléaire des cellules épidermiques; il existe plusieurs groupes de complémentation génétique, chacun étant totalement ou partiellement déficient dans la réparation par excision.

Les systèmes enzymatiques qui ont pour but de réparer les dégâts photo-induits du matériel génétique sont déficients au cours de la xeroderma pigmentosum: endonucléase, glycosylase, polymérase, ligases et hélicases .

**syndrome de Zinsser-Cole-Engman** lié à des mutations du gène codant pour la dyskérine, se manifestant par une pigmentation réticulée du cou et du tronc, des anomalies des ongles, une dysmorphie et pouvant s'associer à **une anémie de Fanconi**.

- **Dermatoses pigmentogènes régulièrement réticulées** telles la pigmentation réticulée des plis de **Dowling-Degos**, la pigmentation réticulée de Dohi, l'acropigmentation réticulée de Kitamura, l'érythème réticulé du tronc avec mucinose (REM)

- **Dermatoses pigmentogènes parfois réticulées** : **lichen plan, mélanose de Riehl** ou mélanose des vagabonds, arsenisme chronique, urticaire pigmentaire, papillomatose confluyente et réticulée des plis de **Gougerot et Carteaud**, **acanthosis nigricans** peuvent prendre une disposition réticulée. (160)

#### **1-4 Hypermélanoses génétiques diffuses :**

Le mécanisme des hypermélanoses diffuses d'origine génétique dépend de la pathologie ; si certaines taches brunes sont dues à une melanodermie post inflammatoire (cas d'epidermolyse), d'autres sont l'expression de mutations génétiques

En effet les **phacomatoses pigmentaires** engendrent des hypermélanoses, dans ce cas, coexistent sur un même chromosome deux mutations récessives, l'une responsable des anomalies pigmentaires, l'autre des anomalies vasculaires et/ou neurologiques, qui peuvent s'exprimer simultanément à la faveur d'une recombinaison lors de l'embryogenèse les rendant homozygotes. (68)

Aussi le **Syndrome de Cantú** dont l'étiologie et le mode de la transmission du syndrome de Cantu sont inconnus. La plupart des cas sont sporadiques. Microdeletions ont été discutés comme cause possible de syndrome de Cantu. Récemment, plusieurs syndromes avec des anomalies congénitales multiples et retardement mental ont été montrés pouvant être provoqués par des aberrations chromosomiques. (159)

La notion d'hypermélanose diffuse a aussi été rapportée au cours **des ichtyoses congénitales** :

Les ichtyoses sont des maladies héréditaires caractérisées par une anomalie de la kératinisation d'origine génétique.

Les ichtyoses sont dues à une mutation d'un gène codant pour une protéine de structure ou une enzyme impliquée dans la différenciation épidermique entraînant une couche cornée anormale.

Il a été démontré que les ichtyoses congénitales lamellaires se transmettaient principalement sur le mode autosomique récessif.

Elles sont caractérisées par une hétérogénéité clinique et moléculaire. La majorité des cas appartient à l'ichtyose lamellaire de type 1 provoquée par des mutations du gène TGM1 dans le chromosome 14q11 codant pour la transglutaminase 1 kératinocytaire. Cette enzyme intervient dans la synthèse des lipides de l'enveloppe cornée et dans leur interaction avec les protéines de cette même enveloppe. (96,111)

Deux autres types d'ichtyose lamellaire ont été identifiés : le type 2 lié à des mutations de l'ABCA12 dans le chromosome 2q31 et le type 3 causé par des mutations du CYP4F22 dans le chromosome 19p12.

Les déficits en cytochrome CYP4F22 et en ichthyine touchent la synthèse des eicosanoïdes et hépoxillines épidermiques.

Il est imaginable que ces lipides agissent comme ligands de récepteurs PAR protease activated receptor, récepteur qui joue un rôle important dans l'activation de la mélanogénèse d'où la mélanodermie diffuse observée lors de l'ichtyose. (99)

Enfin, il existe certaines lésions pigmentées génétiquement déterminées, non associées à d'autres malformations, dont la topographie particulière permet une identification aisée : périorbitaire, acrale.

## **2-Hypermélanoses métaboliques**

Une hyperpigmentation cutanée est fréquente au cours **des**

### **Hémochromatoses type 2 (chez l'enfant) :**

L'hypermélanose dans le cadre de l'hémochromatose est attribuée à des dépôts de mélanine et évolue en fait de façon parallèle à l'accumulation de fer dans la peau, préférentiellement autour des glandes sudoripares. En effet la mélanine est capable d'isoler efficacement l'ion métallique : FER lorsqu'il est en excès (hémochromatose) par le biais de ses groupes hydroxyle carboxylate et phénolique, dans de nombreux cas beaucoup plus efficacement que le puissant chélateur ligand éthylènediaminetétraacétate (EDTA). Ainsi, il peut servir à séquestrer des ions métalliques potentiellement toxiques, protégeant le reste de la cellule. Cette hypothèse est étayée par le fait que la perte de la neuromélanine observée dans la maladie de Parkinson est accompagnée d'une augmentation des concentrations de fer dans le cerveau, ceci explique l'augmentation de fabrication de mélanine au cours de l'hémochromatose est donc l'hypermélanose. (134)

### Maladie de Wilson :

Il est important de savoir que la synthèse de la mélanine se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, en présence d'une enzyme, la *tyrosinase* et de l'ION CUIVRE, qui sont indispensables, de ce fait l'augmentation de cet ion métallique causera l'augmentation de la mélanogénèse occasionnant ainsi l'hypermélanose observée au cours de la maladie de wilson. (63)

### Maladies lysosomales :

Les mélanosomes font partie de la famille des lysosomes sécrétoires. Ils résultent de l'association de protéines de structure membranaires et d'enzymes mélanogéniques.

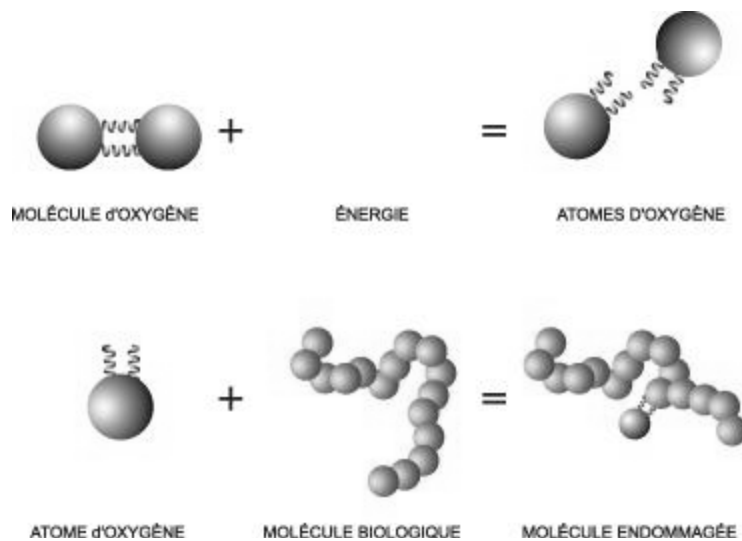
La mélanogénèse est un processus continu et en perpétuel renouvellement ainsi la mélanine est produite par les mélanocytes et éliminée par les cellules du système réticulo-endothélial (macrophages), hors au cours des maladies lysosomales de surcharge les lipides non dégradés : le glucosylceramide (*maladie de gaucher*) et sphingomyéline (*la maladie de Niemann-Pick*) et lipoprotéine (*lipoprotéinose*) s'accumulent dans les lysosomes des macrophages les rendant de ce fait incapable d'éliminer la mélanine accumulée au niveau de la peau, ceci se traduit par une hypermélanose. (34)

### Les porphyries

**Pathogénie :** Les lésions cutanées sont dues à une photosensibilité (photodermatose bulleuse). Les lésions prédominent sur les régions exposées au soleil (mains, visage) et se traduisent par la présence de bulles plus ou moins douloureuses qui laissent des cicatrices hyperpigmentées.

Photosensibilisation cutanée, rappelons le, se définit par l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photoréactive, présente anormalement dans la peau, avec certaines radiations lumineuses capables d'exciter ce chromophore (UVB, UVA ou radiations visibles), définissant la notion de spectre d'action, c'est-à-dire de longueurs d'onde efficaces. (67)

*Mécanismes moléculaires (109)*



Absorption d'un photon



Excitation agent photosensibilisant



Transfert d'énergie



Formation d'oxygène singulet



Effet toxique sur les constituants

tissulaires

(effet localisé)

L'oxygène passant à un état excité singulet devient un puissant agent oxydant, capable de provoquer une peroxydation des lipides des membranes cellulaires et une cytolysse aiguë notamment des keratinocytes et des mélanocytes.

Cependant la porphyrie se caractérise par l'accumulation pathologique d'un chromophore normal ; les porphyrines.

Cette photosensibilité accentue les réponses des keratinocytes ainsi que des mélanocytes aux stimulations des UV d'où l'apparition d'une hypermélanose aux régions photoexposées. (109)

### **L'amylose maculeuse**

La compréhension des mécanismes de l'amylose a fait un bond en avant depuis ces dix dernières années, grâce à l'utilisation de nouvelles techniques d'étude in vitro.

Il n'y a pas de théorie unifiée de l'amylogénèse (pourquoi se forment, à partir de protéines, des dépôts d'amylose).

Il est probable qu'il y a des mécanismes communs aux différentes variétés d'amylose, mais également des spécificités pour chacune d'entre elles. Toutefois le mécanisme de l'hypermélanose qui s'associe à cette maladie demeure inconnu, les formes maculeuses sont plus fréquentes au moyen orient, en Asie, en Chine et en Amérique latine. (151)

### **3-Hypermélanoses endocriniennes**

**La maladie d'Addison** peut donner lieu à une mélanodermie due à l'origine commune des voies de contrôle de la mélanogénèse et de l'axe

hypothalamo-hypophyso-corticosurrenalien (pro-opiomélanocortine) d'où le second nom de « maladie bronzée » donné à la maladie d'Addison. En effet il existe un précurseur protéique de très nombreuses hormones polypeptidiques qui a été identifié en 1977-1978: La pro opiomélanocortine ou POMC (129)

La POMC est codée par un gène (Figure 27) principalement exprimé de façon normale dans les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure, certaines cellules de l'hypothalamus (cellules du noyau arqué, et quelques neurones dorso-médians), et dans les mélanocytes.

La maturation de ce précurseur protéique de 241 acides aminés par des endoprotéases spécifiques, appelées pro-hormone convertases ou PC, aboutit selon les types cellulaires à la production de différentes hormones polypeptidiques dont les plus importantes sont : (11)

Dans les cellules corticotropes de l'hypophyse :

- 1 l'hormone adrénocorticotrope ou ACTH ;
- 2 la  $\beta$ -Lipotropine ou  $\beta$ -LPH ;
- 3 la  $\beta$ -endorphine.

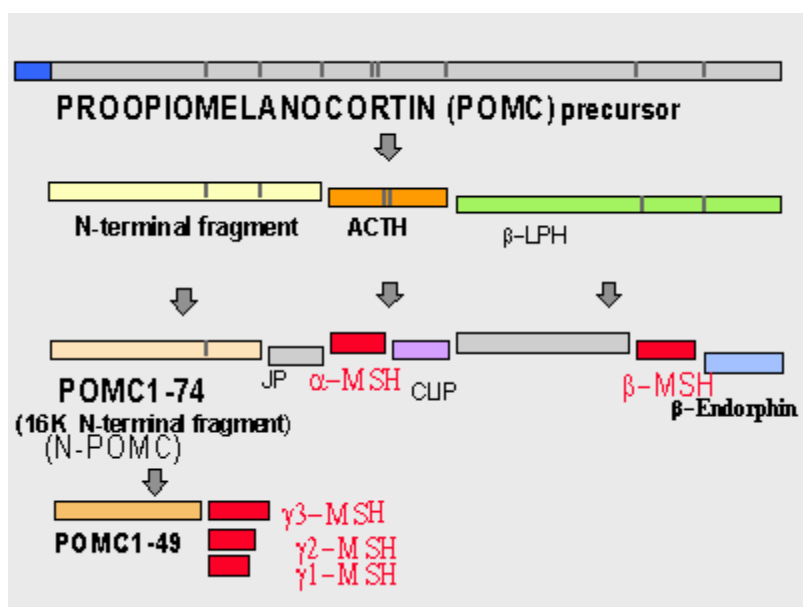
Dans les cellules mélanotropes de l'hypophyse :

Les mélanotropines ou  $\alpha$ -MSH et  $\beta$ -MSH.

Dans les mélanocytes :

La mélanotropine ou  $\alpha$ -MSH.

De ce fait au cours de la maladie d'Addison d'une hypermélanose s'observe par hyperfonctionnement des mélanocytes sous l'effet des taux élevés d'ACTH et/ou de MSH suite à l'augmentation de la proopiomélanocortine ou POMC. Le nombre de mélanocytes est normal. Une incontinence pigmentaire est souvent présente. Les malades porteurs de tumeurs qui sécrètent de manière ectopique de l'ACTH ou du MSH ont des tableaux cliniques semblables (**carcinomes bronchiques, ovariens**). Il en est de même chez les sujets qui reçoivent ces hormones à des fins thérapeutiques. (66)



**Figure 27 POMC (107)**

Il existe d'autres pathologie endocriniennes liées à une dérégulation de l'expression du gène de la POMC au niveau de l'hypophyse (adénomes hypophysaires au cours de **l'acromégalie** ou du **syndrome de Nelson** après surrénalectomie bilatérale) ou dans des tissus atypiques tels que les

bronches (**carcinoïdes bronchiques**) ou le pancréas, aboutissant à une synthèse et sécrétion massive non contrôlée d'ACTH. Cette hypersécrétion d'ACTH va stimuler perpétuellement les glandes surrénales sécrétant alors des quantités importantes de cortisol provoquant une pathologie appelée **syndrome de Cushing**, ou suite à l'atteinte des glandes surrenales (**phéochromocytome**) (167)

Les adénomes hypophysaires peuvent survenir dans un contexte de terrain familial, cas des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1, ils sont souvent associés à une mutation du gène MEN 1 codant pour la mélanine qui est à l'origine des lentiginoses observées au cours de cette pathologie. Les lentiginoses systémiques sont ce cas liées dans plus de 60 % des cas à une mutation inactivatrice du gène codant pour la sous-unité a régulatrice de la protéine kinase AMPc-dépendante sur le chromosome 17q22-24. (61)

#### **4-Hypermélanoses carencielles**

##### **Carences en vitamines :**

##### **1 La pellagre (déficit en vitamine PP) :**

La physiopathologie de la pellagre permet de mieux comprendre la symptomatologie de l'affection. En effet sous le nom de vitamine PP ou niacine sont regroupées deux formes chimiques d'une même vitamine : l'acide nicotinamide et le nicotinamide qui est la forme physiologique active. Le nicotinamide intervient dans la synthèse du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) indispensables dans les réactions d'oxydoréductions cellulaires, la

chaîne respiratoire et les synthèses d'acides gras. Les manifestations cliniques de la pellagre sont la conséquence des bas niveaux de NAD et de NADP, nécessaires pour maintenir les réactions énergétiques cellulaires. Cela est plus marqué dans le tissu cérébral où les dépenses d'énergie sont importantes et dans les tissus qui ont un taux de renouvellement cellulaire rapide comme le tube digestif et la PEAU. Au niveau de la peau, ce sont les zones photoexposées qui sont les premières atteintes car les besoins énergétiques y sont plus importants pour réparer les dégâts produits par l'exposition solaire. (110,120)

Ceci dit l'apparition d'hyperpigmentation chez l'enfant atteint de pellagre s'explique par le fait que son organisme se voit dans l'incapacité de réparer les traumatismes causés par les rayons ultraviolets.

## 2 La carence en vitamine C (scorbut)

L'acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble qui intervient comme cofacteur d'un grand nombre d'enzymes et notamment de l'hydroxyprolinase.

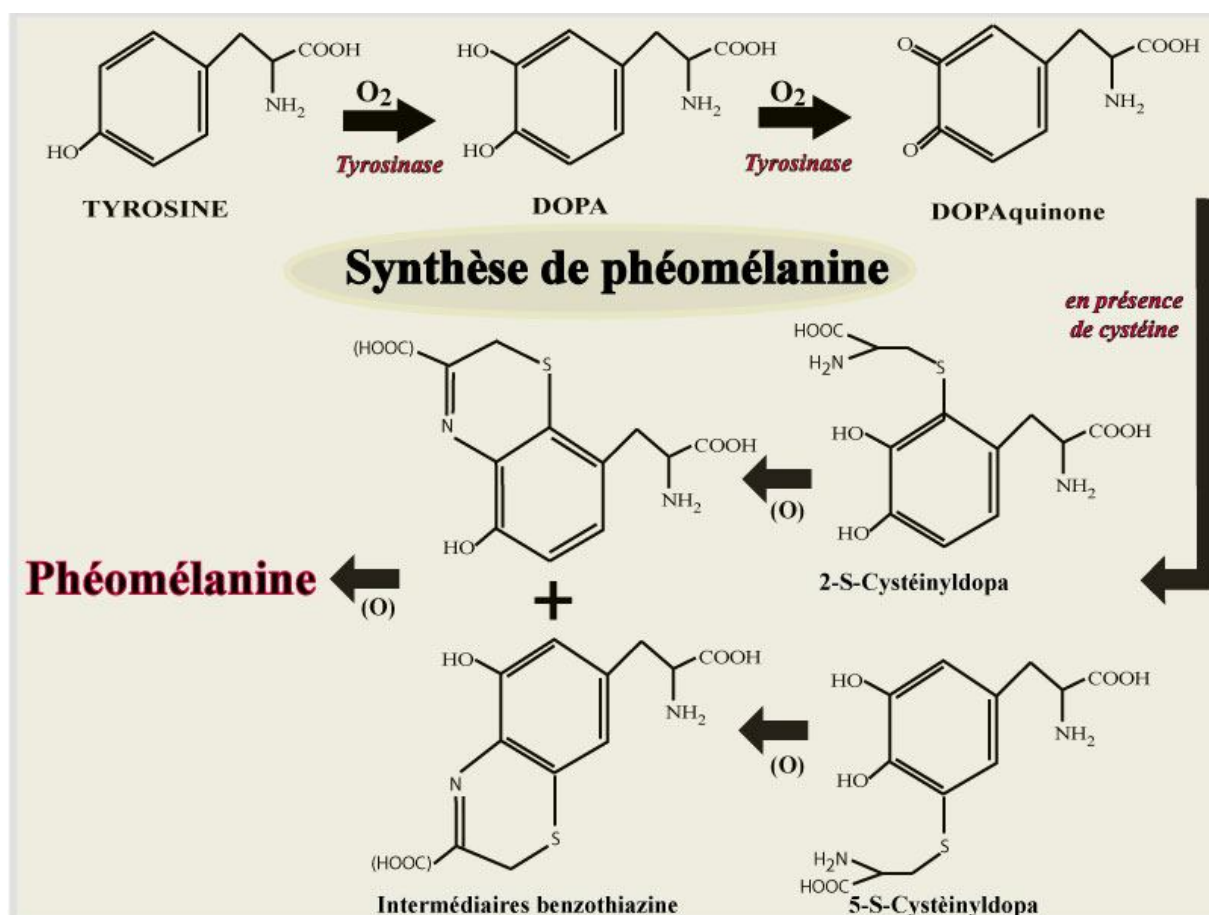
La vitamine C naturelle native possède des propriétés dépigmentantes résultant de son activité inhibitrice sur la tyrosinase au niveau de la transformation dopaquinone-Dopa. Elle agirait en bloquant sélectivement l'ion cuivre de la tyrosinase, aussi il inhibe l'oxydase nécessaire à la transformation de la dopa en mélanine.

L'effet inhibiteur de la vitamine C sur la tyrosinase, l'oxydase et freine la formation de mélanine, prévenant ainsi l'apparition des taches de pigmentées, cela permet de comprendre l'apparition des taches hypermélaniques chez les personnes ayant une carence en vitamine C. (24)

### 3 La carence en folates (vitamine B9) et/ou en vitamine B12

La riboflavine : des vitamines hydrosolubles qui interviennent dans de nombreuses voies métaboliques d'oxydation et de phosphorylation.

En fait, selon le Dr McCully, la vitamine B12 et l'acide folique permettraient de transformer l'homocystéine, en méthionine, cette transformation inhibe de façon indirecte la transformation de l'homocystéine en cystéine, celle ci joue un rôle important dans la mélangénese, aidant ainsi à protéger la peau contre toute aggravation de l'hyperpigmentation. Cela dit l'acide folique ainsi que la vitamine B12 inhibent la production de la mélanine. Ainsi leurs carences se caractérisent entre autre par l'apparition des taches brunes. (49)



**Figure 28** Le rôle de la cystéine au cours de la mélanogénèse Reference : [http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id\\_article=12](http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=12)

#### 4 L'avitaminose A

Cette vitamine liposoluble est nécessaire à la croissance et au développement. Elle joue un rôle dans le fonctionnement normal des yeux, des gonades et de la peau.

La tretinoïne (acide dérivé de la vitamine a) son mécanisme d'action dépigmentante est mal connu. Il entraînerait une diminution de la mélanine épidermique par une augmentation du renouvellement cellulaire et peut-

être aussi par une inhibition de la tyrosinase, ce qui justifie son indication pour traiter les hypermélanoses. Sa carence explique les hyperpigmentations mis en exergue sur la peau des enfants souffrants d'avitaminose A. (80)

### **Déficit nutritionnel protidique Le kwashiorkor**

En effet la pigmentation occasionnée par les UV correspond au « bronzage », celle-ci se traduit par une mélanogénèse active, avec stimulation des mélanocytes épidermiques devenus hyperfonctionnels, néosynthèse de mélanine et transfert accru de cette mélanine aux kératinocytes avoisinants dans les couches profondes de l'épiderme.

Les radiations responsables du bronzage sont avant tout les UVB car l'effet pigmentogène est maximal entre 280 et 320 nm, va diminuer au-delà pour disparaître vers 500 nm. Les UVA peuvent également induire un bronzage mais nécessitent des doses environ mille fois supérieures à celles qui sont nécessaires aux UVB pour produire le même effet. La stimulation de la mélanogénèse se ferait soit directement sur les mélanocytes pour les UVA, soit indirectement par des photo-produits (résidus de dimères de thymine) issus d'une agression brutale des UVB sur l'ADN des kératinocytes. Ce message d'« appel au secours » des kératinocytes destiné aux mélanocytes permet d'envisager que l'acquisition d'un bronzage est un moyen non dénué de risque pour augmenter la photoprotection naturelle.

L'intensité du bronzage dépend étroitement des capacités génétiques à produire des eumélanines. Selon le type de carnation, la photoprotection mélanique acquise sera plus ou moins importante et s'ajoutera à

l'épaississement épidermique UVB-induit, après ces stress que connaît la peau suite à l'exposition au soleil, un mécanisme basé sur un nombre non négligeable de PROTEINES tente de réparer les dégâts causés par le soleil :

Présents dans les kératinocytes épidermiques et les fibroblastes dermiques des sujets normaux, ces systèmes enzymatiques ont pour but de réparer les dégâts photo-induits du matériel génétique. Les mieux étudiés sont :

- le système d'excision-réplication : cascade polyenzymatique faisant intervenir successivement une endonucléase, une exonucléase, une ADNpolymérase puis une ADN-ligase ;
- des systèmes de réparation postrépllicative, faisant intervenir des glycosylases, des polymérases, des ligases et des hélicases ;
- la photoréaction, nécessitant l'activation de l'ADN-photolyase par les UVA.

Les carences en protéines altèrent toutes les phases de la réparation : prolifération des fibroblastes, synthèse de protéoglycanes et de collagène, angiogenèse, remodelage du collagène. La malnutrition altère également la phagocytose, augmentant ainsi le risque d'infection.

Ceci dit au cours du KWASHIOKOR ces protéines réparatrices se font très rares, donc l'hypermélanose observée n'est « qu'un bronzage non réparé », c'est ce qui explique aussi la localisation des taches pigmentées au niveau des régions photo-exposées. (29)

## Les syndromes de malabsorption

Ce qui en découle une hyperpigmentation propre à chaque pathologie carencielle.

## 5-Hypermélanoses par agent physique

Chez l'homme, sous l'effet des UV, les kératinocytes secrètent l'hormone alpha-MSH par scission de la pro-opiomélanocortine (POMC), grâce à l'action d'une protéine appelée p. 53. L'alpha MSH s'attache aux mélanocytes et stimule la production de mélanine. P53 étant également une protéine produite en cas de stress, cela pourrait expliquer l'hypermélanose qui apparaît parfois en cas d'irritation prolongée de la peau, à titre d'exemple : (40)

- L'exposition répétée à **la chaleur** peut provoquer une pigmentation cutanée.
- **La radiothérapie** peut aussi être responsable d'une hypermélanose différente de la radiodermite chronique qui correspond à une poïkilodermie.
- **Les traumatismes répétés** (frottement, grattage) peuvent être responsables d'une hyperpigmentation (liée surtout à une incontinence pigmentaire). Ceci explique par exemple la pigmentation observée au cours de la notalgie paresthésique, qui fait suite au grattage répété induit par le prurit.

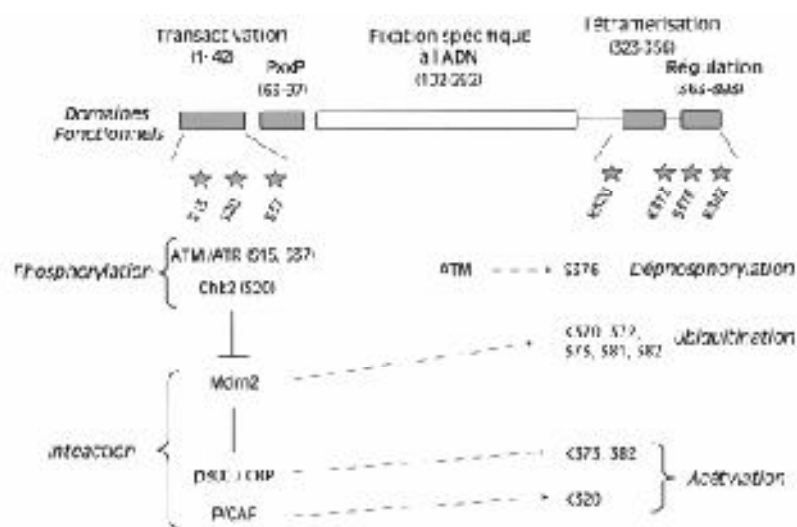
Cela va sans dire que **les brûlures ainsi que les engelures** sont des stress qui induisent la production de la P53.

Pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action de la P53, faisons un rappel sur la dite P53 ; (figure 29)

En effet notre organisme est continuellement soumis à des stress, endogènes (hypoxie, privation de nucléotides, signal mitogène inapproprié...) ou exogènes (exposition aux radiations ionisantes ou UV, ou à des agents anticancéreux...). Lorsque ces stress provoquent des lésions de l'ADN, ils peuvent être à l'origine de mutations conduisant à plus ou moins long terme au développement d'une tumeur. Afin de pallier de tels risques, la nature a mis en place des mécanismes extrêmement efficaces permettant de corriger les lésions de l'ADN ou d'éliminer les cellules trop endommagées.

La protéine p53 joue un rôle central dans ces processus. Suite aux signaux engendrés par un stress, la protéine p53 est activée, elle peut alors agir en tant que facteur de transcription en stimulant l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués, entre autres, dans l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire ou la réparation de l'ADN. La protéine p53 protège ainsi l'organisme contre la propagation de cellules potentiellement tumorales. Ceci explique pourquoi cette protéine (ou une des voies conduisant à son activation) est retrouvée inactivée dans la presque totalité des tumeurs humaines, faisant de p53 le prototype des gènes suppresseur de tumeur. Les mécanismes d'activation de p53 dépendent de la nature du stress, les plus étudiés étant ceux induits soit par une irradiation ionisante ou UV, soit par l'expression inappropriée d'un oncogène. La *figure 1* schématise les différentes étapes conduisant de l'irradiation à la réponse cellulaire dépendante de p53.

La protéine p53 humaine est une phosphoprotéine de 393 acides aminés. Son organisation en domaines fonctionnels est caractéristique de celle d'un facteur de transcription. La région N-terminale comprend un domaine acide (résidus 1-42) responsable de l'interaction de p53 avec les composants de l'appareil transcriptionnel, ainsi qu'une région riche en résidus proline (résidus 63-97). La région centrale correspond au domaine de fixation spécifique à l'ADN (résidus 100-300). C'est une région très structurée qui se fixe spécifiquement à une séquence comportant deux motifs de 10 paires de bases. Une telle séquence, appelée dans la suite du texte ER pour "élément de réponse à p53", est retrouvée dans tous les gènes cibles de p53, c'est à dire dans tous les gènes dont l'expression est directement stimulée par p53. La région C-terminale comprend le domaine de tétramérisation (résidus 335-356) qui facilite la fixation spécifique de p53 à son ER et un domaine basique (résidus 363-393) qui participe à la régulation négative de l'activité de P53 lorsque cette protéine doit être maintenue sous une forme inactive. La comparaison des séquences protéiques de différentes espèces révèle l'existence de cinq régions hautement conservées au cours de l'évolution. Quatre de ces cinq régions (II à V) se trouvent dans la partie centrale de la protéine. (125)



**Figure 29** Organisation de la protéine p53 en domaines fonctionnels et principales modifications post-traductionnelles induites par les radiations ionisantes. Sur cette figure nous n'avons mentionné que les modifications post-traductionnelles impliqués directement dans la réponse aux radiations. De fait, les extrémités N- et C-terminales ont été montrées modifiées sur de nombreux résidus, autres que ceux indiqués sur la Figure. Ces autres modifications impliquent la phosphorylation des Ser6, 9 et 33, 46 et des Thr18 et 81 de l'extrémité N-terminale et 315, 371, 376, 378 et 392 de l'extrémité C-terminale. L'extrémité C-terminale peut être modifiée non seulement par phosphorylation, acétylation et ubiquitination mais également par sumoylation sur la Lys386. Enfin les extrémités N- et C-terminales s'associent à un grand nombre de protéines cellulaires et virales. (104)

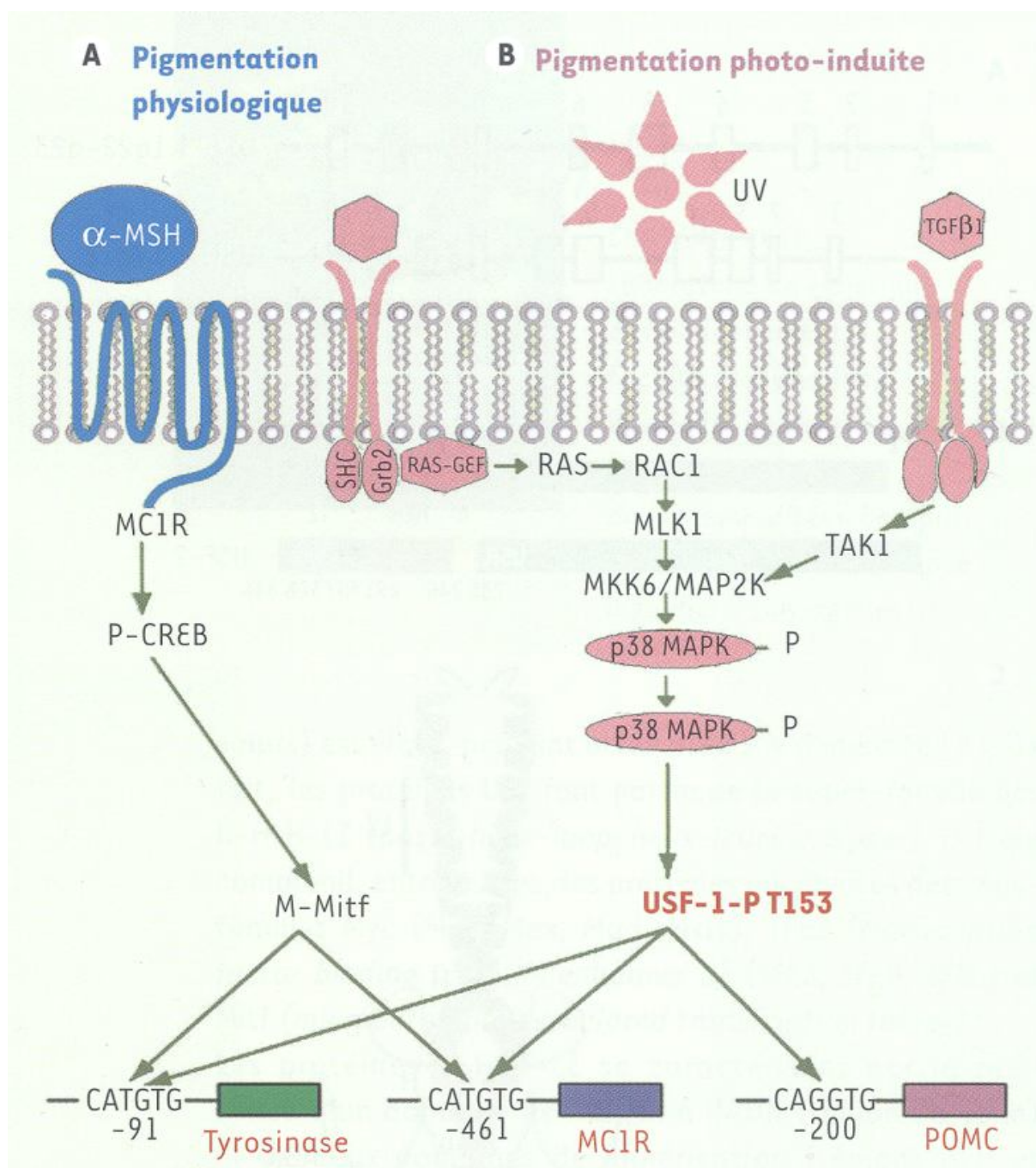
Enfin il existe un autre agent physique capable de générer des hyperpigmentations, il s'agit des UV (ultra violets)

En effet c'est la mélanine qui nous fait bronzer, protégeant ainsi l'ADN des cellules de la peau des rayons ultraviolets (surtout UVB) du soleil. Lors d'une exposition prolongée au soleil, on bronze car le corps fabrique plus de mélanine, on est donc mieux protégé contre les UV. La mélanine agit en les absorbant et en restituant sous forme de chaleur l'énergie reçue.

**Les ultraviolets** peuvent donc induire une hyperpigmentation immédiate de la peau induite par les ultraviolets longs (320-400 nm) ou plus durable sous l'effet des ultraviolets moyens (290-320 nm) et longs (figure).

L'action immédiate (quelques minutes) persiste plusieurs jours mais cette augmentation rapide de la pigmentation résulte seulement de l'oxydation de pigments préexistants et de la redistribution des mélanosomes sans augmentation de la mélanogénèse. La réponse tardive aux UVs correspond à une augmentation de la mélanogénèse qui résulte d'une augmentation de l'expression de MITF, un régulateur majeur de la transcription de la pigmentation et de ces cibles en aval incluant Pmel17, MART-1, la tyrosinase, Tyrp1, Tyrp2 / Dct. De plus, les mélanocytes épidermiques et également les kératinocytes répondent à une exposition aux UVs en augmentant leurs productions en alpha-MSH et ACTH, qui, à leur tour, induisent une augmentation de l'expression de MC1R à la surface des mélanocytes et stimulent ainsi la mélanogénèse. (156)

Bien que les granules de mélanine assurent une bonne protection aux kératinocytes, les mélanocytes eux-mêmes restent très exposés aux détériorations causées par les UV. (Figure 29)



**Figure 29 : mécanisme de la pigmentation induite par les UV. (141)**

Les eumélanines, pigments bruns ou noirs, sont présentes chez les sujets négroïdes et majoritaires chez les individus à peau mate.

Absorbant les photons UV sans être dénaturées, elles protègent les constituants cellulaires en étant présentes soit au-dessus des noyaux (phénomène de « cape » chez les sujets asiatiques) soit jusque dans la couche cornée chez les sujets noirs.

Les phéomélanines, pigments soufrés brun-rouge, sont prédominantes chez les sujets roux. Leur capacité filtrante des UVB est très nettement inférieure à celle des eumélanines. De plus, les phéomélanines peuvent être considérées comme de véritables carcinogènes dans la mesure où, après irradiations UVB, elles subissent une fragmentation générant des photoproduits agressifs et des ERO, capables de dénaturer membranes, enzymes, matériels nucléaires, et d'induire des mutations.

## **6- Hypermélanoses toximédicamenteuses et chimiques**

Il existe plusieurs médicaments qui peuvent induire une pigmentation de couleur variable lorsqu'ils sont utilisés par voie topique ou par voie générale. Les mécanismes par lesquels ces médicaments sont responsables d'une pigmentation cutanée ne sont pas toujours connus et sont souvent intriqués. Il peut s'agir de pigmentation postinflammatoire après phototoxicité par exemple, d'une action sur la synthèse d'ACTH ou de MSH, d'une modulation de la synthèse de mélanine ou de lipofuchsine directement induite par le médicament ou d'un dépôt dermique du médicament. (78)

Pour les hyperpigmentations médicamenteuses, il faut savoir évoquer les prises occultes de médicaments et les pathomimies.

D'autre part il a été rapporté que certains **vaccin** pouvaient occasionner des melanodermie ponctuelle cas du BCG ou diffuse par rejet du BCG ou parfois suite à un rappel DTCP, il s'agirait dans ce cas d'une pigmentation post inflammatoire. (98)

La liste des médicaments responsables d'hyperpigmentation est longue.(Tableau 4)

<b>Hyperpigmentations d'origine toxi-médicamenteuse</b>	
Antipaludéens de synthèse (1)	
Phénothiazines	
Hydantoïnes (mésantoïne)	
Furantoïnes et dérivés	
Amiodarone	
ACTH	
Oestro-progestatifs	
Tétracyclines : - Chlorhydrate de tétracycline	
- Minocycline	
Agents antitumoraux : - Busulfan	
- Bléomycine (2)	
- Doxorubicine (2)	
- Daunorubicine (2)	
- Melphalan (2)	
- Cyclophosphamide (2)	
- 5- fluoro-uracile	
- Méchloroéthamine (3)	
- BICNU (3)	
Acide nicotinique	
Corticostéroïdes	
Dibromomannitol	
Tabac (1)	
Métaux lourds : - mercure	
- argent	
- bismuth	
- arsenic	
- or	
- plomb	

- (1) Hypermélanose de la muqueuse buccale  
(2) Hyperpigmentation unguéale fréquente  
(3) Hypermélanose après application locale

**Tableau 4 Les agents médicamenteux responsables d'hyperpigmentations (26)**

### **Morsure de serpent (128)**

Le venin est injecté sous cutanée, plus rarement intra musculaire, exceptionnellement par voie intraveineuse.

Composition : protéines enzymatiques et toxiques: protéases, hydrolases, phospholipases A2, hyaluronidase, augmentation de la perméabilité membranaire, troubles de coagulation, libération de bradykinine, d'histamine, et divers composants peptides, acides aminés...

Parmi les enzymes contenues dans le venin du serpent existe les phospholipases A2.

Ces enzymes sont à l'origine de la réaction inflammatoire observée après morsure de serpent, les taches cicatricielles que l'on peut voir apparaitre quelques jours après une morsure sont donc du à un hyperpigmentation post inflammatoire.

De nos jours le venin de serpent est utilisé en cosmetologie pour ses vertus anti rides du fait qu'il contient une enzyme : hyaluronidase

### **7-Hypermélanoses infectieuses**

Il existe deux types d'hypermélanoses infectieuses :

- 1) Agents infectieux causant de manière directe une hyperpigmentation, c'est le cas de certaines infections chroniques.
- 2) Dermatoses infectieuses pouvant laisser des séquelles inflammatoires après des éruptions diverses (chapitre des hypermélanoses post-inflammatoires).

Dans ce chapitre nous allons nous intéresser au groupe (1) :

Il faut insister tout particulièrement sur les pigmentations, souvent photodistribuées, qui s'observent au cours de **l'infection par le VIH** et qui seraient, pour certains auteurs, un reflet d'une photosensibilité viro-induite (79). Elles ne sont en tout cas pas liées à une porphyrie cutanée tardive, fréquente chez les sujets co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C. (15)

L'infection évoluée par le VIH peut également se compliquer d'une érythrodermie pigmentée. La majorité de ces lésions cutanées est d'origine infectieuse, secondaire à l'immunodépression qui favorise l'émergence d'infections opportunistes majeures (lorsque le déficit immunitaire est profond, par exemple en dessous de 200 cellules CD4+/mm<sup>3</sup>) ou mineures (lorsque le déficit immunitaire est plus modéré).

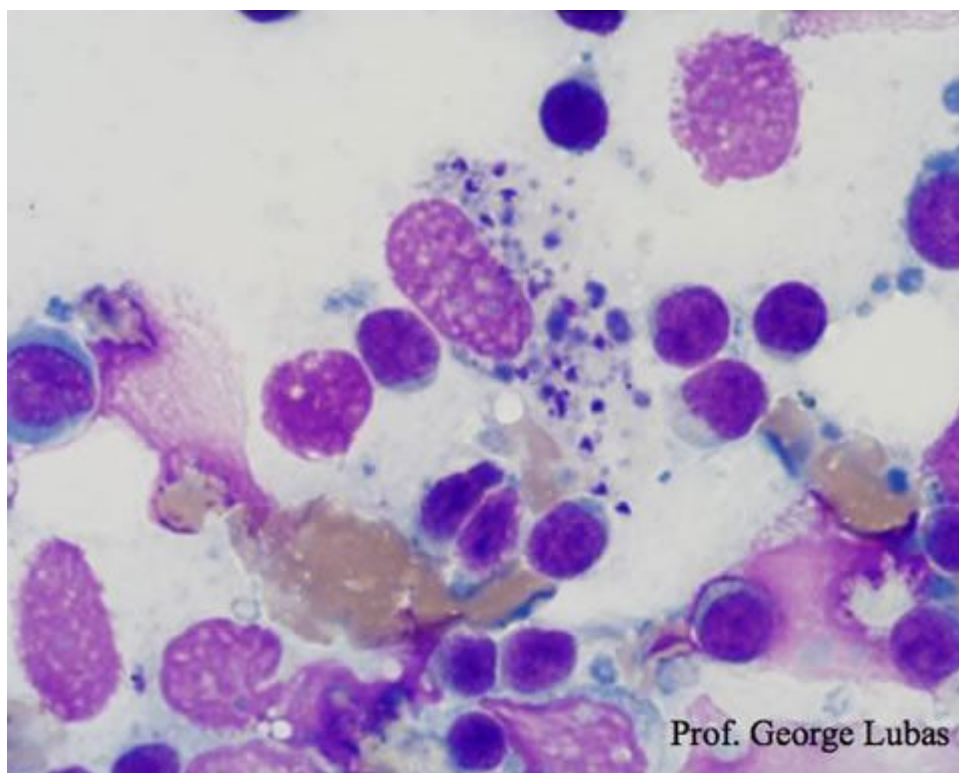
Les agents pathogènes sont des bactéries, des mycobactéries, des virus, des champignons ou des parasites, parfois associés chez un même patient.

Aucune de ces pigmentations n'est directement liée au VIH, il s'agit d'une greffe infectieuse (zona, varicelle, staphylocoque...) une greffe tumorale (lymphome cutané). (105)

Les autres infections qui peuvent classiquement s'accompagner d'une Hypermélanose chez l'enfant sont **l'endocardite, la tuberculose, le paludisme, la leishmaniose viscérale** (Figure 30), **l'amibiase (plus rare chez l'enfant), l'onchocercose, la bilharziose**. Il faut également rappeler les **mycoses tropicales**.

Les hypermelanoses observées au cours de ces pathologies s'explique par le fait que les agents pathogènes peuvent être encapsulés dans de la mélanine, mettant ainsi en exergue sa contribution concernant la défense contre les infections ; le contact avec l'agent infectieux stimulerait donc la melanogenèse, ces constatations sont en cours d'études. (63)

**Concernant La tuberculose** Une étude récente a démontré que les sujets qui ont une peau foncée sont généralement plus vulnérables à la tuberculose et certaines régions d'Afrique connaissent les plus fortes proportions de tuberculeux dans le monde. Selon l'équipe de recherche internationale à l'origine de la découverte, cette sensibilité accrue au bacille de Koch pourrait s'expliquer en partie par la plus grande abondance chez les personnes à peau foncée de mélanine, un pigment protecteur contre les rayons ultraviolets. En réduisant l'absorption de ces rayons solaires, la mélanine diminue également la production de vitamine D, expliquent les auteurs de l'étude parue dans la version en ligne de la revue américaine *Science Transnational Medicine*, cela nous mène à nous poser la question qui suit : est ce que l'hypermélanose est une cause ou une conséquence de la tuberculose ? Des études traitant ce sujet là sont en cours. (165)



**Figure 30** : Macrophage contenant la mélanine et la Leishmaniose. L'échantillon a été prélevé à l'aide d'une cytoponction dans un lymphonode

### **8-Hypermélanoses tumorales et au cours des hémopathies**

Les hypermélanoses, dans le cadre des pathologies tumorales, peuvent parfois révéler la présence de celles-ci.

La **mastocytose** chez l'enfant est une maladie rare liée à l'accumulation et à la prolifération des mastocytes dans un ou plusieurs organes.

Le mécanisme est lié au principal facteur de croissance du mastocyte normal, le Stem Cell Factor ou SCF.

Le mécanisme de prolifération et différenciation des mastocytes est généralement lié à la présence d'une mutation ponctuelle acquise et

activatrice du récepteur appelé KIT, cette mutation, présente chez plus de 85% des patients atteints de mastocytose systémique. Le c-Kit ligand (aussi nommé Mast Cell Growth Factor (MGF) ou Stem Cell Factor (SCF)), facteur sécrété par les fibroblastes, les cellules endothéliales et les kératinocytes. Le c-Kit ligand a aussi un rôle dans la stimulation de la prolifération mélanocytaire et dans la formation de mélanine, ce qui explique le caractère pigmenté des lésions cutanées retrouvées dans les mastocytoses. (60)

### *L'acanthosis nigricans*

Comme le montre l'examen histologique, l'acanthosis nigricans correspond à une hyperplasie qualitativement normale de l'épiderme.

Celle-ci est responsable de l'aspect clinique. Il est raisonnable de considérer que l'acanthosis nigricans est le résultat d'une stimulation exagérée de la croissance épidermique par des facteurs de croissance. Ceux-ci agissent en stimulant les kératinocytes qui vont phagocyter d'avantage les melanosomes d'où la couleur brune des taches observées lors de l'acanthosis nigricans. Dans les formes paranéoplasiques, la pathogénie est encore mal précisée, mais on s'accorde à penser que des facteurs de croissance sécrétés par les cellules cancéreuses induisent l'hyperplasie (transforming growth factor alpha (TGF)). Dans les autres formes d'acanthosis nigricans, il semble que l'hyperinsulinisme généralement retrouvé constitue le facteur de croissance responsable qui a tendance à se fixer de façon importante sur les récepteurs aux IGF-I se trouvant au niveau de la peau. (138)

Nous avons déjà mentionné les hyperpigmentations pseudoaddisoniennes liées à une sécrétion ectopique d'ACTH ou de MSH par des tumeurs malignes. Certaines tumeurs cérébrales, en particulier diencephalique, peuvent être responsables d'une mélanodermie. (5)

Une mélanose diffuse et une mélanurie peuvent être dues à un mélanome malin métastatique. La mélanose survient tardivement dans le décours de la maladie et son pronostic est mauvais.

Les lymphomes cutanés T, et en particulier les syndromes de Sézary, peuvent évoluer vers une hyperpigmentation diffuse ; Une forme de mycosis fongoïde se manifestant par des macules pigmentées à histologie spécifique a été rapportée. (rare chez l'enfant)

Le syndrome de sezary est la forme leucémique du mycosis fongoïde, il peut lui succéder ou survenir de novo.

Certains auteurs pensent que l'hyperpigmentation cutanée est à relier au mycosis fongoïde car des cas comparables de cette association ont été décrits dans la littérature. La pathogénie est mal connue, une des hypothèses avancée est la synthèse de mélanine sécrétée sous l'effet d'un facteur produit par les mastocytes mais aussi par les cellules tumorales lymphoïdes : « SCF ou Stem Cell Factor ». (87)

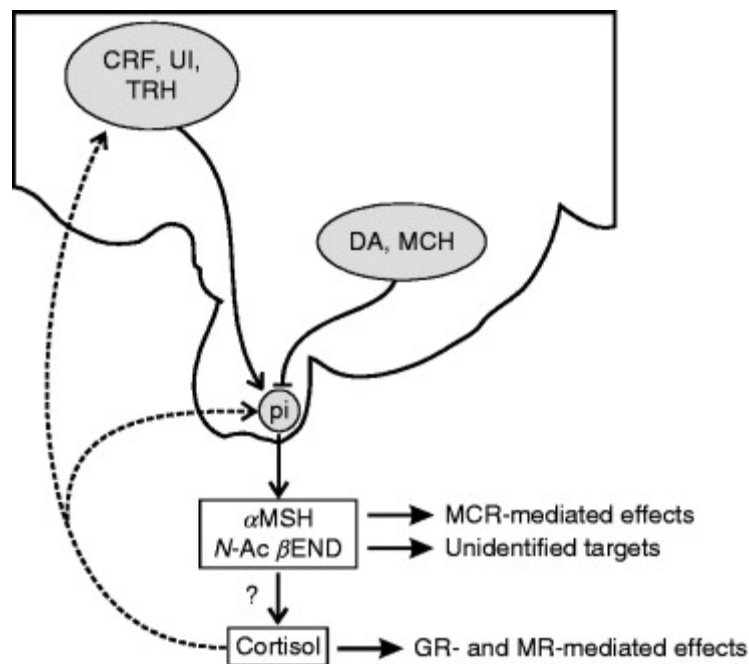
## **9-Hypermélanoses d'origine neurologique**

Plusieurs maladies du système nerveux central et en particulier celles qui touchent le diencephale peuvent être responsables d'une hypermélanose.

Ceci s'explique par le fait qu'au niveau du diencephale se trouve l'hypothalamus (figure 31), ce dernier stimule l'antéhypophyse qui secrète l'hormone mélanotrope (MSH).

La MSH se fixe sur un récepteur membranaire spécifique appelé MCR (pour *melanocortin receptor*) exprimé normalement par les mélanocytes de la peau, déclenchant ainsi la production de mélanine.

En dehors des tumeurs (comme L'astrocytome pilocytique du diencephale) les maladies les plus classiques touchant le diencephale sont La *linea fusca* (de Haxthausen), la maladie de Schilder, l'adrénoleucodystrophie la maladie de Wilson et les schizophrénies dans leurs formes juveniles.



**Figure 31** L'axe hypothalamo hypophyso melanotrope

## **10- Hypermélanoses au cours des maladies systémiques**

Certaines maladies systémiques peuvent se compliquer d'une hypermélanose au cours de leur évolution, bien que cela soit exceptionnel : lupus érythémateux, dermatomyosite et sclérodermie,...

### **Sclérodermie : (48)**

Par définition, la sclérodermie correspond au durcissement (scléro-) de la peau (-dermie).

La première description date de 1753, par Curzio de Naples. Toutefois ce n'est qu'en 1847 que Jintrac a introduit le terme actuel de sclérodermie, après qu'il ait reconnu cette maladie comme étant un problème de peau.

Nos connaissances actuelles nous ont permis d'établir que le durcissement est relié à la production excessive de collagène.

La cause de la sclérodermie semble reliée au dérèglement de l'immunité et n'est pas totalement comprise. Certains facteurs contributifs ont été reconnus:

#### **1) Une prédisposition génétique:**

Dans une même famille, il est très rare de retrouver un autre cas de sclérodermie. Toutefois, certains membres présenteront un phénomène de Raynaud ou une maladie du groupe des collagénoses, ou connectivites. L'arthrite rhumatoïde, le Lupus érythémateux, la maladie mixte du collagène, le syndrome de Sjögren et la sclérodermie appartiennent au groupe des collagénoses. Il y a pour ces familles une prédisposition génétique à la présence de ces maladies.

## 2) Une activité immunitaire inappropriée:

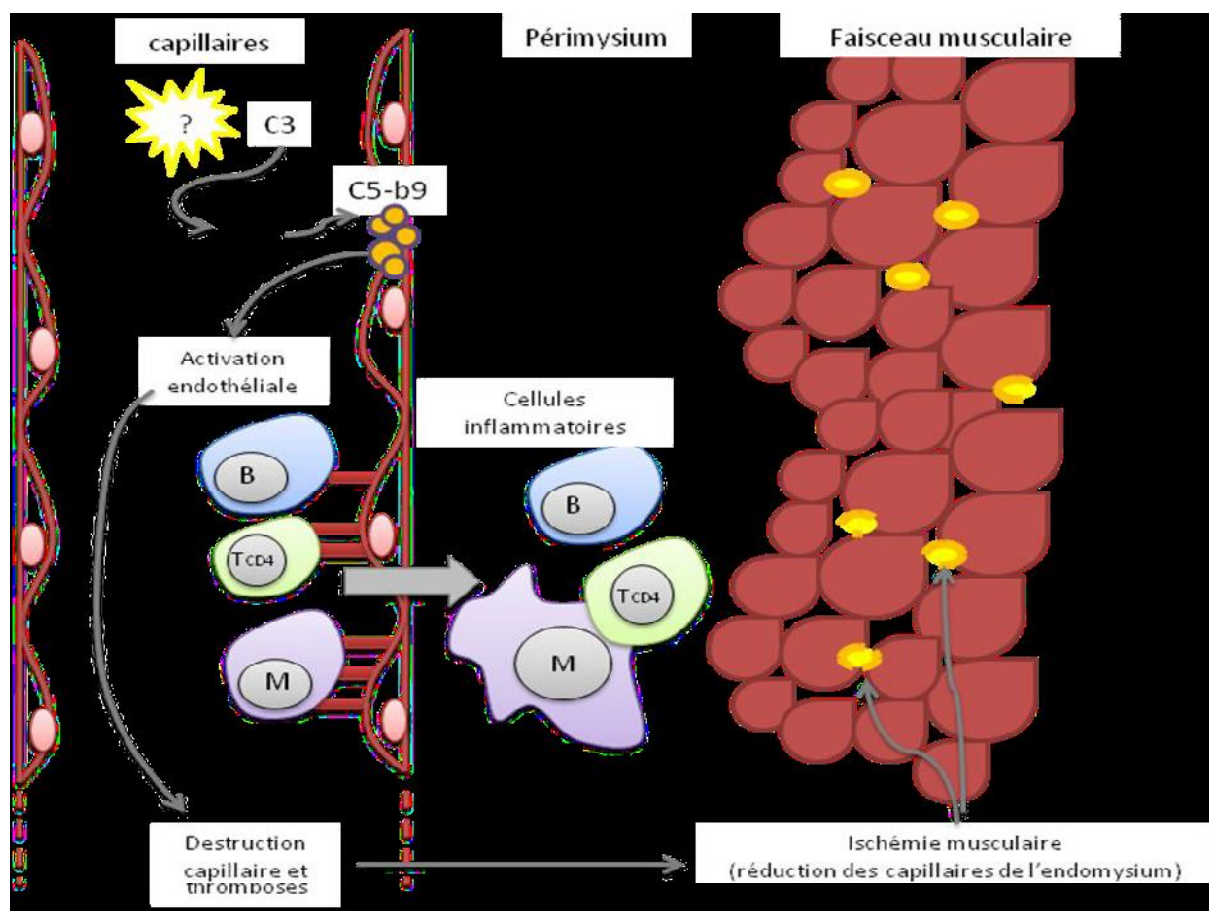
L'activation d'un groupe de cellules, les fibroblastes, résulte en un dépôt de collagène avec une réaction inflammatoire de voisinage (notre défense immunitaire) qui se transforme en fibrose. Cette transformation, inappropriée parce qu'elle se produit contre nos propres cellules, est variable d'un organe à l'autre et d'un individu à l'autre. Il n'est pas clair que cette transformation est la cause du dommage des petits vaisseaux qui alimentent l'ensemble des organes de notre corps ou si c'est la maladie des vaisseaux qui entraîne par la suite la réaction de fibrose au voisinage des organes atteints, ces deux mécanismes de dommage des organes n'étant pas nécessairement présents dans le même organe.

Les causes de l'activation sont inconnues. Il ne s'agit pas d'une maladie infectieuse. Des études effectuées chez des jumeaux laissent supposer qu'il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire. La maladie ne se transmet pas de parents à enfants. Jusqu'ici, d'après les scientifiques la sclérodermie possède une cause multi-factorielle: activité anormale du système immunitaire, arrangement génétique, influence des hormones et de l'environnement. Des résultats suggèrent qu'une exposition à des facteurs environnementaux pourrait déclencher la maladie. Les facteurs déclenchant suspectés incluent les infections virales, certains matériaux adhésifs et d'enrobage et les solvants organiques.

Cela étant, l'hypermélanose qui accompagne les autres signes cliniques de la sclérodermie est due à l'activation des fibroblastes qui, rappelons le, joue un rôle dans la prolifération mélanocytaire, le rôle des fibroblastes

dans l'embryogenèse du mélanocyte et la mélanogenèse a été récemment mis en évidence, suggérant une possible explication de la plus faible pigmentation généralement observée sur les paumes et les plantes.

**Dermatomyosite :** (130) La dermatomyosite est une maladie auto-immune, responsable de l'atteinte de l'endomysium des capillaires et des artérioles principalement au niveau du tissu cutané et musculaire.



**Physiopathologie de la dermatomyosite**

### **Atteinte cutanée : mécanisme**

Contrairement à l'atteinte musculaire, le mécanisme exact de l'atteinte cutanée de la dermatomyosite et la présence d'une incontinence pigmentaire reste inexpliqué.

### **Génétique**

L'étude génétique des patients atteints de dermatomyosite a montré qu'il existait un lien entre le terrain génétique des enfants et l'évolution de la maladie. Ainsi Pachman et al. ont démontré que la présence de l'allèle TNF $\alpha$ -308 était corrélée à un risque d'évolution vers la chronicité et vers l'apparition de calcinose.

L'étude du complexe majeur d'histocompatibilité semble montrer qu'il existe une plus forte prévalence de HLA-DQA1\*0501 chez les enfants atteints de dermatomyosite, sans que celle-ci ne soit corrélée à une évolution particulière de la maladie.

Il n'y a pas d'atteinte familiale.

### **Lupus cutané : (113)**

La physiopathologie des lupus cutanés reste un puzzle dont il manque encore de nombreuses pièces.

Les lupus cutanés résultent vraisemblablement, comme le lupus systémique, d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement, ayant pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation.

Cette réponse immunitaire est essentiellement localisée au niveau de l'interface dermoépidermique, ce qui suggère l'existence de cibles antigéniques situées à la surface des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée cutanée de la maladie sont pour la plupart inconnus, à l'exception des UVB et à un moindre degré des UVA.

Récemment, des données ont précisé les mécanismes par lesquels l'apoptose kératinocytaire induite par les UV pourrait déclencher des poussées, voire l'apparition de la maladie.

L'apoptose est un mécanisme génétiquement programmé par lequel une cellule meurt sans entraîner de nécrose, c'est-à-dire sans réaction inflammatoire.

Très souvent, ce mécanisme est déclenché par la stimulation d'un récepteur membranaire, appelé Fas (Apo-1, appartenant à la superfamille des récepteurs au tumor necrosis factor [TNF]), par un Fas-ligand présent notamment sur les cellules du système immunitaire, essentiellement les lymphocytes T.

Les kératinocytes sont capables d'exprimer cette molécule Fas, notamment après irradiation UV. Il a récemment été montré que les kératinocytes des patients lupiques pourraient ainsi être beaucoup plus sensibles à l'apoptose induite par les UV. Les kératinocytes entrant en apoptose se mettent à exprimer à leur surface des vésicules contenant des autoantigènes intracellulaires qui étaient jusqu'à présent masqués au

système immunitaire. La mauvaise élimination de ces autoantigènes favoriserait leur présentation aux lymphocytes T autoréactifs et la rupture de la tolérance sur un terrain génétique prédisposé.

Toutefois la fréquence du déclenchement par l'exposition solaire des lésions pigmentaires lupiques est très difficile à évaluer.

En effet, les données de l'interrogatoire des malades ne sont pas toujours fiables, du fait notamment du caractère retardé de l'apparition des lésions lupiques par rapport à l'exposition solaire et de la prise de conscience individuelle très variable des différentes expositions solaires possibles.

Les résultats des tests de provocation varient en fonction des techniques utilisées et de la population étudiée en raison de facteurs génétiques.

Sa corrélation avec la présence sérique d'anticorps anti-Ro n'a pas été mise en évidence dans toutes les études.

La radiothérapie par rayons X peut être également un facteur déclenchant de lésions de lupus cutané.

Des nouvelles études ont objectivé la présence de chromophores anormaux suspectés dans le lupus érythémateux systémique, lequel chromophore qui expliquerait cette photosensibilité génératrice de taches pigmentaires.

## **11- Hypermélanoses post inflammatoires**

Dans ce cas, les macules pigmentées ont été précédées par d'autres lésions et il ne s'agit que de séquelles pigmentaires de dermatoses variées.

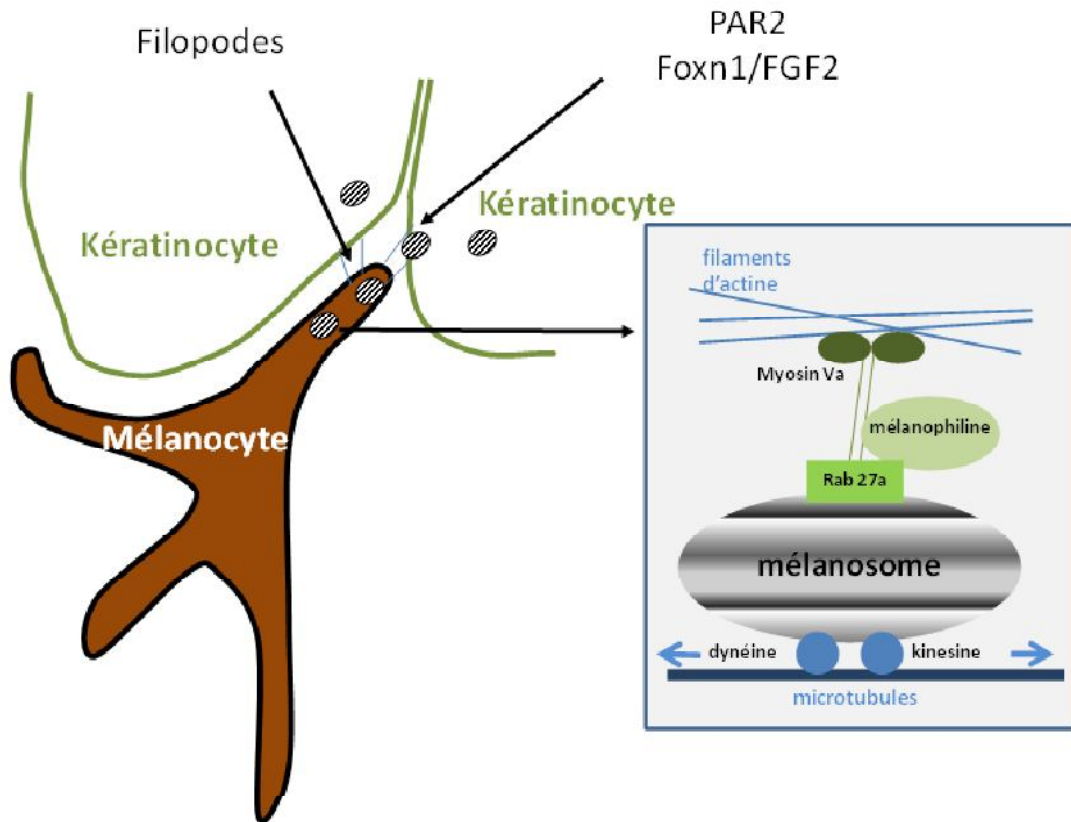
Les séquelles pigmentaires des dermatoses inflammatoires surviennent préférentiellement chez les sujets à forte pigmentation. Il existerait une susceptibilité génétiquement déterminée qui détermine la réponse chromatique individuelle (hypo- ou hyperpigmentation) de la peau à une agression ou une maladie.

Le rôle important du récepteur PAR-2 (protease activated receptor-2) dans la pigmentation de la peau a été prouvé par l'étude de *Scott et al.* (2003), qui a montré que PAR-2 favorise la pigmentation cutanée en augmentant l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes, ainsi que la sécrétion de PGE (2) et PGF (2alpha) par ces mêmes cellules. Le PGE (2) et PGF

(2alpha) libérés stimulent la formation de dendrites mélanocytaires par le biais des récepteurs EP1, EP3, et FP. PAR-2 est activé par le clivage de sérine protéases telle que la trypsine. Au niveau de l'épiderme, les agonistes de PAR-2 provoquent la pigmentation par l'augmentation de l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes. D'autre part, les auteurs ont montré que des inhibiteurs de PAR-2 diminuent la pigmentation en inhibant l'absorption des mélanosomes. L'inhibition de PAR-2, par rétrocontrôle, va inhiber la transcription de TRP-1 (Transient Receptor Potential) et diminuer la transcription de TRP-2. Une diminution de l'activité de ce récepteur est observée au cours de l'inflammation et de la

cicatrisation et peut provoquer des anomalies pigmentaires POST-INFLAMMATOIRES, liées à une altération de l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes, indépendamment de la mélanogenèse et du nombre de mélanocytes.

*Magee et al. (2004)* ont montrés que PAR-2, ainsi que la trypsine, sont exprimés à des taux plus élevés et ont des localisations différentes dans les peaux fortement pigmentées par rapport aux peaux faiblement pigmentées, d'autre part, les peaux fortement pigmentées ont une capacité plus importante pour le clivage de protéase spécifique de PAR-2. Ces résultats montrent que l'expression et l'activité de PAR-2 sont corrélées avec la couleur de peau, ce qui suggère l'implication de PAR-2 dans les phénotypes de coloration de peaux ethniques ; expliquant ainsi leur prédisposition à développer une hypermélanose post inflammatoire. (64)



**Figure 32 : Rôle du PAR2 dans la melanogenése**

Reference:

[http://cedef.org/document/pdf.2012/cours\\_semiologie/cedef\\_pigmentation\\_cutanee.pdf](http://cedef.org/document/pdf.2012/cours_semiologie/cedef_pigmentation_cutanee.pdf)

## **D) Aspects cliniques**

### **1) Hypermélanoses génétiques**

#### **1-1 HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES CIRCONSCRITES**

##### *1-1-1 Hypermélanoses épidermiques*

##### *Taches café au lait*



**Figure33: tache café au lait**

<http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus-dermatologie/Cycle1/Imageries>

LA TACHE CAFÉ AU LAIT peut être présente à la naissance ou apparaître dans les premières années de vie. Environ 2 % des nouveau-nés en ont une ou plus. Ce chiffre grimpe à 30% chez les nouveau-nés de race noire. Cette prévalence augmente de beaucoup durant l'enfance de sorte qu'en moyenne 25% des enfants de un à quinze ans (toutes races confondues) en ont une ou deux. La prévalence diminue ensuite chez les adultes. (94)

Bien que les taches café au lait puissent être un signe de maladies générales, dans la plupart des cas (quand elles sont peu nombreuses) elles ne sont associées à aucune maladie; 10 à 20 % des sujets sains ont une à deux TCL.

Cependant, plus le nombre de taches café au lait augmente chez un enfant (surtout s'il a la peau blanche), plus le risque de syndromes neurocutanés s'accroît, ce qui nous pousse à en faire l'évaluation.

Par ailleurs, il n'existe pas d'association prouvée entre une tache café au lait et le mélanome.

**Histologiquement**, les TCL correspondent à une hypermélaninose épidermique, avec parfois présence de macromélanosomes et un nombre normal de mélanocytes.

**Cliniquement** il s'agit de macules brun clair ou bistre, de couleur homogène, arrondies ou ovalaires (Figure 33), Leurs limites sont en général nettes et leurs contours sont réguliers ou déchiquetés. Parfois, de petites lésions émiettées, de contours irréguliers sont baptisées TCL, mais la nature réelle de ces lésions n'est pas certaine. Leur taille est le plus souvent de l'ordre de 1 à quelques centimètres de grand axe, mais elles peuvent varier de quelques millimètres à de vastes plaques de 20 centimètres ou plus. Lorsqu'elles sont millimétriques, elles passent parfois pour des éphélides.(41)

Cette dénomination d'éphélides est d'ailleurs utilisée (à tort) pour désigner les TCL axillaires de petite taille observées dans la neurofibromatose (NF) de type 1. De siège ubiquitaire, elles sont préférentiellement localisées sur le tronc et respectent les muqueuses Elles sont parfois présentes dès la naissance, mais peuvent apparaître peu après ou ne pas être remarquées tout de suite si bien que des découvertes plus tardives sont possibles. Lorsqu'elles sont multiples, au cours d'une NF par

exemple, elles augmentent en nombre au cours des premières années de vie. Elles sont habituellement uniques ou en petit nombre, la majorité des sujets porteurs de TCL ayant le plus souvent moins de 3 lésions, ceci dit quand les taches café au lait sont suffisamment inhabituelles en nombre ou en topographie il faut rechercher systématiquement des syndromes complexes dont les lésions cutanées ne sont que la partie visible de l'iceberg. (115)

*(Tableau5)*

Taches café au lait isolées	10 à 20 % des adultes ont une TCL. Les TCL isolées sont souvent de petite taille et en nombre inférieur à 3.
Taches café au lait syndromique :  La possibilité d'une TCL syndromique est évoquée en cas de TCL multiples ou ayant un aspect clinique inhabituel et devant certaines associations polymalformatives.	<p><b>TCL petites, multiples : rechercher des anomalies neurologiques, cardiologiques, dysmorphiques et cutanées :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 NF1</li> <li>2 syndrome de Legius</li> <li>3 syndrome de Noonan</li> <li>4 syndrome cardio-facio-cutané</li> </ol> <p><b>TCL systématisée de grande taille : rechercher des anomalies endocriniennes et/ou osseuses</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5 syndrome de McCune-Albright</li> </ol> <p><b>Autres maladies avec TCL inconstantes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6 ataxies télangiectasies</li> <li>7 syndrome de Silver-Russell</li> <li>8 syndrome de bloom</li> <li>9 anémies de Fanconi</li> <li>10 scléroses tubéreuses de Bourneville</li> <li>11 NF2</li> </ol>

**Tableau5 (14,131) : Taches café au lait isolées ou syndromiques.**

**1) TCL petites, multiples : rechercher des anomalies neurologiques, cardiologiques, dysmorphiques et cutanées :**

**1-1 la neurofibromatose (maladie de recklinghausen).**

Il s'agit d'une phacomatose diagnostiquée chez l'enfant généralement à l'adolescence , cliniquement elle se caractérise par la présence de taches café-au-lait (TCL) petites et multiples (La présence de plus de 6 TCL de plus de 0,5 cm de diamètre doit faire fortement suspecter une neurofibromatose de type 1) , associées à des neurofibromes cutanés et sous-cutanés (Figure2) et à des hamartomes iriens. (115) (Figure 34)

Ainsi, la présence de taches café au lait chez l'enfant prépubertaire, est un des critères du diagnostic de la neurofibromatose de von Recklinghausen ; maladie la plus fréquente des phacomatoses avec un cas sur 3000 naissances, elle se révèle souvent à l'adolescence. Elle correspond à la neurofibromatose de type I (NF1), soit 90% des cas, et elle est due à une anomalie du chromosome 17. On décrit également une forme de type II (NF2) beaucoup plus rare, qui est due à une anomalie du chromosome 22. La transmission est de type autosomique dominant. (157)



**Figure 34 : maladie de recklinghausen (Taches café au lait associées a des neurofibromes cutanés et sous**

**cutanés)**[http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6a/NF-1-Tache\\_cafe-au-lait.jpg/180](http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6a/NF-1-Tache_cafe-au-lait.jpg/180)



**Figure 35** : Caractéristiques cliniques du syndrome Noonan-NF1

### 1-2 syndrome de Legius

Le syndrome de Legius, ou « NF1-like », est une maladie autosomique dominante qui partage de nombreuses caractéristiques avec la neurofibromatose type 1 c'est un diagnostic différentiel chez l'enfant ; la différence réside sur le plan cutané en l'absence de neurofibromes cutanés et sous cutanés( Figure 36) . Ce syndrome associe des taches café au lait, des lentigines axillaires et une macrocéphalie. (25)



**Figure 36** Taches café au lait au cours du syndrome de Legius (mutation du gène SPRED1).[http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://www.edimark.fr/images/photheque/basse\\_def/ide-partie1-miseaupoint-5bd.jpg&imgrefurl](http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://www.edimark.fr/images/photheque/basse_def/ide-partie1-miseaupoint-5bd.jpg&imgrefurl)

### 1-3syndrome de Noonan

Le syndrome de Noonan est une affection génétique qui se caractérise par l'association d'une dysmorphie faciale caractéristique, d'un retard

statural, d'une cardiopathie (essentiellement une sténose des valves pulmonaires) et par la présence de taches café au lait multiples (Figure 35, 37) et inconstantes se localisant préférentiellement au niveau de la face et du torse. (137)



**Figure 37** : syndrome de nooma

#### 1-4 Le syndrome Cardio-Facio-Cutané

Le syndrome CFC est une maladie sporadique phénotypiquement très proche du syndrome de Noonan. Les caractéristiques cliniques associent une dysmorphie faciale caractéristique (avec front haut, rétraction

bitemporale, hypoplasie supraorbitaire), des anomalies ectodermiques (avec eczéma, ichtyose, hyperkératose, taches café au lait, cheveux et sourcils fins, épars et fragiles) (figure 38), une cardiopathie et un retard mental avec parfois présence d'anomalies neurologiques. (9)



**Figure 38** : Caractéristiques cliniques du syndrome Cardio-Facio-Cutané (9)

**2) TCL systématisée de grande taille : rechercher des anomalies endocriniennes et/ou osseuses**

**Syndrome de McCune- Albright (135)**

Le syndrome de McCune-Albright (SMA) est classiquement défini par une triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches cutanées « café au lait » et une puberté précoce (139).

Les taches « café au lait » apparaissent en général durant la période néonatale, mais c'est le plus souvent la PP ou la DFO qui attirent tardivement l'attention médicale. En dehors du problème esthétique possible, cette hyperpigmentation ne présente pas de caractéristiques pathologiques.

Dans la majorité des cas, les taches sont présentes dès la naissance, mais peuvent devenir plus apparentes avec la progression du syndrome.

Le traitement dépend des tissus affectés et de l'étendue des lésions.

Ceci dit devant une tache café au lait de plusieurs centimètres, aux bords déchiquetés, unilatérale (linéaire ou segmentaire) (Figure 39), distribuée selon les lignes de Blaschko (phénomène cutané extrêmement rare qui apparaît chez l'être humain et qui produit des marbrures avec des motifs caractéristiques sur la peau) (Figure 2) , il faut rechercher Le syndrome de McCune-Albright (SMA), car la prise en charge de cette pathologie dépend de la précocité du diagnostic.



**Figure 39 : syndrome de McCune- Albright (présence de lignes de blaschko sur l'imageA). (31)**

### ***3) Autres maladies avec TCL inconstantes***

#### ***3-1 Ataxie-télangiectasie (163)***

Maladie récessive autosomique associant Ataxie cérébelleuse ,déficit immunitaire avec infections récurrentes et télangiectasies de la conjonctive, des paupières, du nez, les taches café au laits sont inconstantes

#### ***3 2 Le syndrome de Silver Russell (75)***

Le syndrome de Silver Russell est plus un phénotype qu'une maladie génétiquement homogène.

Le diagnostic repose essentiellement sur les signes cliniques; la présence d'un nanisme intra utérin associé à des taches café au lait doit faire évoquer le syndrome de silver russell. (Figure 40)

On ne connaît pas précisément l'incidence de ce syndrome mais elle se situe entre 1/50.000 à 1/100.000 naissances vivantes et plus de 500 cas sont rapportés dans la Littérature.



**Figure 40** nouveau né atteint de syndrome de silver russell (75)

### 3-3 syndromes de bloom (148)

Le syndrome de Bloom (SB) associe une forte instabilité génétique se caractérisant notamment par un taux élevé d'échanges entre chromatides soeurs, et une prédisposition au développement de tous les types de cancers. La fréquence du SB dans la population générale n'est pas connue, probablement du fait de la rareté de la maladie. Dans la population Juive Ashkénaze la fréquence a été estimée à environ 1 sur 48 000 naissances.

Les caractéristiques cliniques constantes du SB sont un retard staturo-pondéral équilibré pré- et post-natal et une prédisposition au cancer. D'autres signes cliniques tels qu'une dolichocéphalie, une photosensibilité se manifestant notamment par un érythème « en masque de loup » de la face, la co-existence de taches café au lait sur la peau, et un déficit immunitaire plus ou moins sévère se traduisant par une sensibilité importante aux infections banales des zones ORL et du tractus gastro-intestinal, sont fréquemment retrouvés.

### *3-4 anémie de Fanconi (Tableau1)*

Bien qu'on y observe fréquemment des TCL, l'anémie de Fanconi est en réalité plus souvent associée à une leucomélanodermie (présence en même temps d'une hypochromie et d'une hyperchromie). Le tableau clinique associé aux lésions cutanées (Figure 41) un syndrome malformatif avec des anomalies squelettiques, rénales (agénésie, rein en « fer à cheval »,...), oculaires, un retard staturopondéral et une pancytopénie avec fragilité chromosomique.

La survenue fréquente de cancers (carcinomes spinocellulaires cutanés, hépatome) contribue à la gravité du tableau. (148)



**Figure 41** taches café au lait chez un sujet atteint de l'anémie de fanconi (Aspect en feuille de sorbier)

*3-5 scléroses tubéreuses de Bourneville (tableau 1)*

La **sclérose tubéreuse de Bourneville** est une maladie autosomique dominante, elle se manifeste par le développement de tumeurs bénignes dans de nombreux organes (c'est pour cela qu'elle est dite « multisystémique »). Elle comporte des manifestations cutanées, cardiaques, cérébrales et rénales.( Figure 42)

La sclérose tubéreuse de bourneville se caractérise à l'enfance par la présence d'atteinte cutanée à type de taches café au lait ou parfois de taches hypomélaniques ou achromiques sur la peau, visibles siégeant sur le tronc et la racine des membres (aspect en feuille de sorbier). (139)



**Figure 42** la scléreuse tubéreuse de bourneville

[http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://rms.medhyg.ch/loadimg.php%3FFILE%3DRMS/RMS\\_155/RMS\\_155\\_1095/print\\_RMS\\_idPAS\\_D\\_ISBN\\_pu2008-17s\\_sa05\\_art05\\_img002](http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://rms.medhyg.ch/loadimg.php%3FFILE%3DRMS/RMS_155/RMS_155_1095/print_RMS_idPAS_D_ISBN_pu2008-17s_sa05_art05_img002).

Le diagnostic différentiel des TCL est représenté par le nævus de Becker, le nævus spilus, les nævus plans congénitaux, les hyperpigmentations post inflammatoires et le chloasma sur la face.

### ***Éphélides (162)***

Elles sont encore appelées « taches de rousseur », plus fréquentes chez les sujets roux ou blonds à phototype clair, elles sont absentes à la naissance et elles apparaissent en général dans les 3 premières années de la vie et augmentent en nombre avec l'âge, puis ont tendance à disparaître. Les sujets porteurs d'un grand nombre d'éphélides ont, en général, une photosensibilité marquée.

**Histologiquement**, on y trouve une hypermélaninose épidermique dans les kératinocytes, le nombre de mélanocytes étant normal.

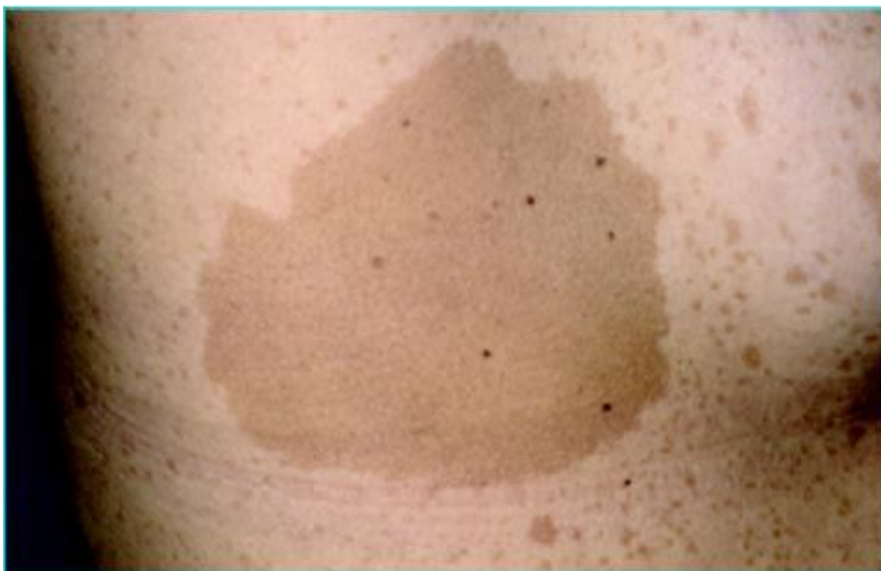
Il s'agit de petites macules (1 à 3 mm) de teinte brun clair ou ocre. Leur coloration s'accroît après exposition solaire et elles s'éclaircissent à distance de l'exposition (Figure 43). Elles siègent aux zones photoexposées (face, dos des mains, décolleté, partie haute du dos) et respectent les muqueuses.

Elles ne sont pas associées à une maladie plus générale, les « éphélides » axillaires (*axillary freckling*) de la neurofibromatose des auteurs anglo-saxons correspondant en réalité à des petites TCL (signe de Crowe). Il faut les distinguer des lentigines, plus foncées (la distinction avec une lentigine solaire peut être difficile), des TCL, plus grandes, et des nævus jonctionnels, dont la teinte ne varie pas en fonction de l'exposition solaire.(Figure 44)



**Figure 43** éphélides

<http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://storage.canalblog.com/59/08/783342/64619440.jpg&imgrefurl=http://trinithe.canalblog.com/tag/%>



**Figure 44** Tache café au lait et éphélides. (106)

### **Lentigines ou lentigo (127)**

Il s'agit de macules pigmentées généralement de petite taille (moins de 5 mm), brunes ou noires, et dont la couleur n'est pas modifiée par l'exposition solaire saillant parfois légèrement et qui apparaissent surtout sur zones découvertes dès la seconde enfance. Elles peuvent siéger sur la peau, les ongles et les muqueuses (labiales, buccales, conjonctivales, vulvaires, vaginales, péniennes). Les limites de ces lésions rondes ou ovales sont nettes, sauf lorsqu'elles sont situées sur les muqueuses.

**Parmi les lésions muqueuses**, il faut distinguer les macules mélanotiques (nombre normal de mélanocytes) des vrais lentigos muqueux (nombre accru de mélanocytes) (140). Les lentigos situés dans la cavité buccale et sur la conjonctive oculaire sont des précurseurs, ou du moins des marqueurs de risque, de mélanome. La présence de lentigines vulvaires chez la femme ou péniennes chez l'homme est un des marqueurs du **syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba** (qui comporte aussi des trichilemmomes, des syringomes, des lipomes multiples, des malformations vasculaires, des verrues, un acanthosis nigricans, un retard mental avec macrocéphalie, des malformations vasculaires du système nerveux central, des anomalies squelettiques, une polypose intestinale et des tumeurs thyroïdiennes) et dont les rapports avec **la maladie de Cowden** sont discutés en raison d'une anomalie génique commune dans le gène PTEN.

Le **syndrome de Laugier et Hunziker** associe des lentigines labiales, de la cavité buccale (Figure 45) et souvent génitales, unguéales (stries nigricantes) et palmoplantaires. (150)



**Figure 45** lentigines labiales dans le syndrome de laugier et hunziker

Les lentigines du syndrome de Peutz-Jeghers prédominent également sur la muqueuse buccale (palais, langue, muqueuse jugale) et les lèvres (Figure 46), mais touchent aussi la face (région périorale et périorbitaire) et les régions palmoplantaires. Elles sont présentes dès la naissance ou apparaissent dans la première enfance et elles sont associées à une polypose intestinale.

Un cas associé à une hémangiomatose intestinale, responsable de saignement itératif, a été décrit. Le syndrome se transmet de manière autosomique dominante et comporte un risque accru de cancers gastro-intestinaux, pancréatique et gynécologiques.

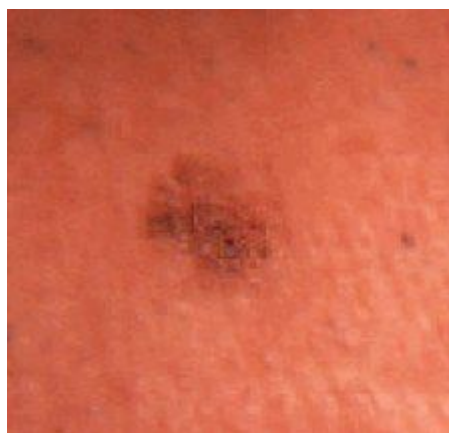
Le syndrome de Peutz-Jeghers doit être distingué du **syndrome de Cronkhite-Canada**, qui associe des lentigines du dos des mains et des pieds, une pigmentation brun clair de la paume des mains et des doigts, une alopécie, une dystrophie unguéale et une polypose intestinale avec malabsorption (38). En revanche, il n'existe pas de lentigines muqueuses.



**Figure 46** Lentigines labiales et péribucales  
au cours d'un syndrome de Peutz- Jeghers.

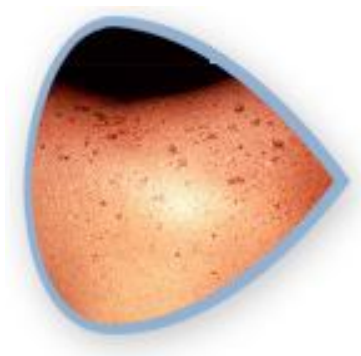
**Les lentigos cutanés** peuvent être isolés, régionaux ou généralisés et ils prennent parfois une disposition particulière : métamérique, hémicorporelle, ils peuvent être présents dès la naissance ou apparaître plus tard. Ils correspondent histologiquement à une hyperplasie lentigineuse des mélanocytes épidermiques, avec parfois présence de grains de mélanine géants (macromélanosomes). Leur diagnostic différentiel clinique est représenté par les éphélides, plus claires et dont la coloration est accentuée par le soleil, et surtout les nævus (*jonctionnel plan*), les mélanomes à extension superficielle et les kératoses séborrhéiques planes. L'urticaire pigmentée peut être écartée par la présence du signe de Darier (turgescence de la macule pigmentée après frottement). Sur le visage, il faut aussi les distinguer des mélanoses de Dubreuilh. On distingue plusieurs formes cliniques de lentigo, en fonction de l'aspect et du nombre des lésions ainsi que de leur topographie :

1- le **lentigo simple** correspond au type de description ci-dessus (Figure 47);



**Figure 47 lentigo simple**

2- les **lentigos solaires** qui sont des macules pigmentées brun clair, lisses, souvent de plus grande taille (jusqu'à 3 cm) (Figure 48) que les lentigos simples, qui apparaissent sur les zones photoexposées des sujets âgés. Il faut les distinguer des mélanoses de Dubreuilh.



**Figure 48 lentigos solaires**

3- le **lentigo réticulaire** (*ink spot lentigo* ou *reticulated melanotic macule*) est une lésion unique brun foncé, siégeant souvent sur le haut du dos parmi de nombreuses éphélides. Il s'agit d'une macule irrégulière,

stellaire, mesurant 4 à 6mm (Figure 49). Histologiquement, il s'agit d'une hypermélaninose épidermique localisée, plus marquée au sommet des papilles dermique qui sont allongées, ce qui rapproche le lentigo réticulaire des macules mélanotiques des muqueuses. Le diagnostic clinique évoqué est souvent celui de mélanome (Figure 50) (84) ;( Certains signes sont évocateurs de mélanome devant une lésion cutanée pigmentée: (A, B, C, D, E)

- **A**symétrie.
- **B**ords irréguliers en "carte de géographie"
- **C**ouleur hétérogène.
- **D**iamètre supérieur à 5 mms.
- **E**volution récente d'un naevus: taille, couleur, ulcération

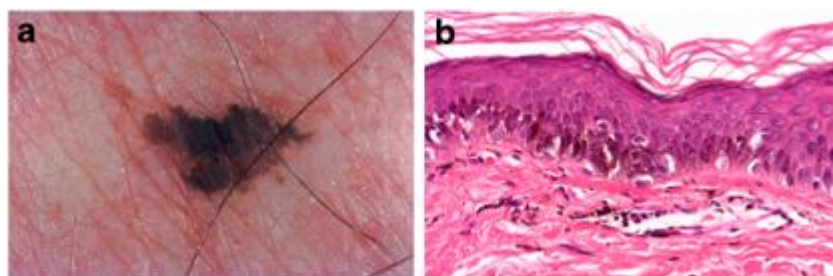


**Figure 49 : lentigo reticulare.**



**Figure 50 lentigo malin**

-4 **les lentigos postpsoralène-ultraviolet-A (-PUVA)** apparaissent après un coup de soleil, après une photothérapie prolongée, après fréquentation des salons de bronzage ou après exposition aux radiations ionisantes. Ces lentigos ont souvent un aspect stellaire, irrégulier, différent des lentigos simples (Figure 51). Un aspect clinique très proche a pu être observé dans certaines lésions pigmentées survenant au cours d'albinisme oculocutané chez le Noir (mais le nombre de mélanocyte était normal) et au cours d'une variété rare d'épidermolyse bulleuse. Les lentiginos du xeroderma pigmentosum ressemblent également à cette forme clinique. (52)



**Figure 51 : lentigo PUVA**

**Les lentiginoses** sont définies par la présence de lentiginos soit en nombre augmenté, soit de distribution particulière sur la peau et/ou les muqueuses. Les lentiginos se caractérisent cliniquement par des macules hyperpigmentées homogènes, ronde ou ovale, le plus souvent de petite taille (1 à 5 mm), pouvant atteindre plus de 3 cm pour les lentiginos induites par les ultraviolets. Elles peuvent se répartir sur tout le tégument, paumes et plantes comprises, ainsi que sur les muqueuses et les conjonctives.

**Histologiquement**, elles correspondent à une accumulation de mélanine dans la couche basale associée à une hypermélanocytose épidermique sans groupement en thèques et à un allongement des crêtes épidermiques. La présence occasionnelle de macromélanosomes et une hypermélanose dermique papillaire sont parfois notées.

-5 **lentiginose acrale** : les lésions prédominent sur les paumes et les plantes (Figure 52). Cette forme clinique s'observe surtout chez le Noir. Le diagnostic différentiel doit être fait avec le syndrome de Cronkhite-Canada



**Figure 52** **lentiginose acrale**

-6 **lentiginose périgénitoaxillaire** : les lentigos sont confinés aux régions génitales et axillaires. (Figure 53)



**Figure 53** lentiginos axillaires, taches café au lait et neurofibrome dans le cadre d'une neurofibromatose type1

- 7 **lentiginose segmentaire** : il s'agit d'une lésion congénitale ou acquise constituée par d'innombrables macules pigmentées à contour régulier mesurant 2 à 10mm, disposées de manière hémicorporelle ou segmentaire métamérique.

-8 **lentiginose centofaciale neurodysraphique de Touraine** : il s'agit d'une lentiginose qui touche la face, avec de nombreuses lentiginos distribuées en « aile de papillon » sur le nez et les joues, et plus rarement le front, les yeux et la lèvre inférieure. Les muqueuses sont habituellement respectées et des anomalies du raphé médian (palais ogival, spina bifida, synophris, hypertrichose sacrée) ainsi qu'une agénésie dentaire et des anomalies neurologiques (retard mental, comitialité) sont généralement associées.

-9 **lentiginose généralisée** : c'est dans cette situation que le lentigo peut être le signe cutané d'une maladie générale qu'il peut d'ailleurs révéler.

Plusieurs syndromes malformatifs, comportant notamment des malformations cardiaques et/ou vasculaires, peuvent être révélés par une lentiginose généralisée. Un malade ayant une lentiginose généralisée doit toujours être examiné complètement et bénéficier d'une exploration cardiologique comportant au moins un électrocardiogramme et une échocardiographie. Les principaux syndromes associés aux lentiginoses diffuses sont résumés dans le tableau 2. Néanmoins, il existe aussi une forme de lentiginose profuse non associée à d'autres anomalies. Dans ce cas, les lésions peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître plus tardivement. Des formes faisant suite à un exanthème ont été décrites. Le syndrome des lentigines multiples associe aux lentigines des lésions hypo- et hyperpigmentées ressemblant pour les dernières aux TCL.

Cependant, on a rapporté des anomalies cardiaques et des cas de surdité dans la famille des membres atteints de ce syndrome et, de ce fait, ses rapports avec le syndrome LEOPARD (Figure 55) (*Lentigines, Electrocardiographic conductive defects, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of Growth, Deafness sensorineural*) sont discutés. (Figure 54)

Syndrome	Anomalies associées
<b>LEOPARD</b>	Lentiginose ; troubles de la conduction à l'ECG ; hypertélorisme Oculaire ; sténose Pulmonaire ; Anomalies génitales ; Retard de croissance ; surdité ( <i>Deafness</i> ) ; <b>autosomique dominant</b>
<b>LAMB</b>	Lentignes ; myxome Auriculaire ; Myxomes mucocutanés ; nævus Bleu ; autosomique dominant
<b>NAME</b>	Nævus ; myxome Auriculaire ; neurofibrome Myxoïde ; Éphélides ; autosomique dominant
<b>Carney</b>	Lentignes, myxomes cardiaques, cutanés et mammaires, nævus bleu, anomalies endocriniennes et tumeurs testiculaires ; autosomique dominant
<b>Lentiginose et dissection artérielle</b>	Lentiginose diffuse, dissection artérielle (carotides) à un jeune âge avec dégénérescence kystique de la média ; transmission autosomique récessive probable
<b>Tay</b>	Lentignes, vitiligo, tache café au lait, retard de croissance, retard mental, anomalies squelettiques, cirrhose hépatique et hypersplénisme ; autosomique récessif

**Tableau 2. – Principaux syndromes associés aux lentiginoses multiples.**



**Figure 54** Multiples lentiginoses, hypertélorisme, palais ogival et anomalies dentaires chez une jeune fille atteinte d'un syndrome LEOPARD.



**Figure 55** Lentigines et taches café au lait au cours du syndrome LEOPARD  
(mutation du gène PTPN11).

Reference : [Images en Dermatologie; N°1 Mars 2008; Cas clinique; L'exception; D. Bessis](#)

### *Nævus mélanocytaire*

#### *Naevus communs « grains de beauté »*

Les nævus encore appelés naevus pigmentaires ou naevus mélanocytaires, naevus communs ou naevus banaux mais plus communément aussi « grains de beauté ». Il s'agit de tumeurs cutanées développées à partir des mélanocytes qui se regroupent en amas ou thèques dans l'épiderme et/ou le derme.

### **1 NÆVUS (OU HAMARTOME) DE BECKER**

Le **nævus de Becker**, mélanose de Becker ou hamartome de Becker, peu fréquent, est une tache plus ou moins pigmentée, découverte par un médecin américain Samuel Becker né en 1929 à Indianapolis, elle apparaît à la puberté ou à l'adolescence consécutivement à une exposition traumatique au soleil durant l'enfance sur un terrain prédisposé (distribution cellulaire anormale au cours de l'embryogenèse).

**Histologiquement**, il s'agit d'un hamartome épidermique et pileux comportant une hypermélaninose épidermique.

**Cliniquement** : Il s'agit d'une macule brune, à contour irrégulier, qui siège le plus souvent sur le thorax ou l'épaule. Elle devient souvent visible après une exposition solaire. Il existe des formes linéaires et métamériques.

Parfois, les lésions peuvent être multiples. Il existe souvent une hypertrichose sur la lésion. Celle-ci serait due à la présence de récepteurs aux androgènes. Ceci explique également pourquoi cette lésion, qui est généralement acquise, devient apparente surtout après la puberté après un ou deux ans, la zone atteinte, qui peut prendre une grande extension, se couvre de poils. (Figure 56)



**Figure 56: naevus de becker**

reference [www.naevus.info](http://www.naevus.info)

Il faut distinguer l'hamartome de Becker du syndrome de Becker qui associe à la lésion cutanée différentes anomalies du développement, en général ipsilatérales (hypoplasie mammaire, raccourcissement du membre,

scoliose, spina bifida,...). Dans le cas du syndrome du nævus de Becker, le ratio fille/garçon est inversé à 5/2.

## **2 NÆVUS CONGENITAL (19)**

Présent chez le nourrisson ou encore chez le nouveau né le nævus congénital peut prendre des proportions gigantesques pouvant couvrir 80% de la surface corporelle de l'enfant on parle de nævus géant congénital (Figure 58). Ceci dit hormis le problème esthétique, il existe un risque accru de développer un mélanome. Le traitement par greffe de peau est préconisé dès les premiers mois de la vie.

Le **nævus** congénital est présent dès la naissance ou apparaît dans les premières semaines de la vie. Il se présente sous la forme d'une plaque brune homogène, bien délimitée, avec une forme allongée.(Figure 57)



**Figure 57: nævus congénital.**

Reference: <http://www.chu-poitiers.fr/c86f09d0-84a8-4aff-824c-6d015ee75ae0.aspx>



**Figure 58:** Nævus pigmentaire congénital polychrome dorsal

Reference : <http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://www.jim.fr/e>

### **Nævus géant congénital**

Résultat d'une anomalie rare du processus d'embryogenèse, le nævus géant congénital est une zone cutanée où les mélanocytes sont anormalement concentrés, qui peut dépasser dans les cas les plus graves 80% de la surface de la peau ; il est souvent accompagné de multiples grains de beauté de petite taille. À l'exception de quelques rares cas, il ne diminue pas en proportion au cours de la croissance de l'enfant et se couvre souvent de poils.



**Figure 59 : naevus congenital geant**

### **3 NÆVUS DE SPITZ (46)**

Le nævus de Spitz est un nævus nævo-cellulaire bénin (autrefois improprement qualifié de « mélanome » juvénile de Spitz), apparaît surtout chez le grand enfant, son évolution est rapide.

En raison d'atypies cytologiques, il peut être difficile à distinguer d'un mélanome , ce pourquoi on recommande au moindre doute, un prélèvement biopsique (en indiquant à l'anatomopathologiste l'anamnèse et l'âge de patient). Une surveillance clinique du patient est généralement mise en place.

**Cliniquement** Il apparaît en général sur la face (Figure 60) ou les membres inférieurs et de façon rapide (quelques mois), chez le grand enfant, avec une croissance rapide (2 à 6 mois) suivie d'une stabilisation. De couleur rouge à brun-rouge, généralement infracentimétrique et bien limité.



**Figure 60** : naevus de spitz aspect typique en dôme rouge, apparition rapide, surface finement hyperkératosique (46)

### ***Nævus spilus (146)***

Il s'agit de plusieurs nævus nævocellulaires sur une tache café au lait (Figure 61). La lésion peut être acquise ou congénitale. Plusieurs cas de mélanomes survenus sur nævus spilus ont été rapportés, mais cette évolution semble néanmoins exceptionnelle. Des lésions ressemblant à un nævus spilus peuvent se voir au cours de la phacomatose pigmentokératosique, où ces nævus sont associés à des hamartomes épidermiques à différenciation sébacée, des anomalies squelettiques et neurologiques (hémiatrophie musculaire, dysesthésie segmentaire...).

**Cliniquement** il s'agit d'une macule brun clair homogène (à type de TCL) parsemée de petites macules (1 à 6 mm) ou papules plus foncées. Il existe des lésions avec une distribution segmentaire ou métamérique.



**Figure 61 : naevus de spilus Aspect typique de naevus spilus ("naevus sur naevus")**

*1-1-2 Hypermélanoses dermiques*

*Tache mongolique*



**Figure 62 : tache mongolique**

Il s'agit d'une macule neonatale plus fréquente chez les Noirs et les Asiatiques. Elle disparaît le plus souvent au cours de l'enfance. Elle n'est habituellement pas le signe cutané d'une maladie ou d'une malformation, bien que sa présence ait été rapportée au cours des gangliosidoses GM1. (56)

**Histologiquement**, ce stigmate cutané est du à l'existence d'un pigment dermique sous jacent du pigment normal épidermique de la peau. De grandes cellules conjonctives particulières dans la couche profonde du derme sous la couche de Malpighi, renferment dans leur gros noyau de fines granulations de pigments. Ces cellules pigmentaires fusiformes ou étoilées forment des trainées en parallèle à la surface de la peau. (136)

**Cliniquement** : Il s'agit d'une macule gris bleuté (L'accumulation des mélanocytes dans le derme, donne une teinte bleutée par translucidité à travers le collagène qui les recouvre), homogène, arrondie ou en nappe, et à bordures nettes (Figure 62) . Elle est non pileuse et ne disparaît pas à la vitropression , de taille variable (une à plusieurs dizaines de centimètres),elle siège préférentiellement dans la région lombaire des nouveau-nés, elle disparaît au cours de l'enfance. (22)

### **Nævus d'Ota et d'Ito et autres mélanocytoses dermiques acquises (55)**

Il s'agit de naevus bleu apparentés aux naevus mongolique apparaissant à l'adolescence, ne disparaissant pas avec l'âge.

**Histologiquement** : on retrouve habituellement une « grenzzone », dépourvue de mélanocytes sous l'épiderme, et une prolifération mélanocytaire dermique avec le plus souvent une « maturation » cellulaire

en profondeur. Leur involution adipeuse, voire leur disparition est possible. Malgré tout, le mécanisme de la disparition progressive des nævus observée chez les sujets âgés n'est pas, à ce jour, complètement élucidé. À côté de ces phénomènes d'involution dermique, des mécanismes de régression d'origine immunologique sont évoqués (phénomène de Sutton). Enfin il n'est pas exclu, compte tenu du rôle de l'exposition solaire dans l'apparition des nævus et de l'accroissement de celle-ci dans la population occidentale contemporaine, que la différence du nombre de nævus entre sujets jeunes et âgés ne soit en partie que le reflet de ces changements sociologiques.

Il s'agit de macules pigmentées bleu-gris planes avec parfois quelques papules. Ces lésions prennent une distribution en règle unilatérale, n'apparaissant quelquefois qu'à l'adolescence, qui ne disparaissent pas avec l'âge, à la différence des taches mongoliques. Ces lésions sont beaucoup plus fréquentes chez les Asiatiques.

Leur siège est évocateur du diagnostic :

**Le nævus d'Ota** siège dans le territoire de la branche supérieure du nerf trigéminé et peut ainsi toucher le front, les structures oculaires (conjonctive, cornée, iris, rétine) et les muqueuses aérodigestives supérieures.

**Le nævus d'Ito** siège sur le moignon de l'épaule, mais peut comporter une atteinte oculaire similaire à celle du nævus d'Ota.

Il existe d'autres mélanocytoses dermiques acquises, parfois appelées **hamartomes mélanocytaires dermiques**, dans des localisations particulières telles que la région médiodorsale ou aux extrémités.

On peut aussi citer **les macules cérulodermiques multiples** qui peuvent se voir au cours de la neurofibromatose de type I.

## **2-1 HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES DIFFUSES**

Certains syndromes polymalformatifs génétiquement déterminés comportent des lésions de mélanocytose dermique plus diffuses.

Ainsi, la **phacomatose pigmentovasculaire** associe des lésions de mélanose dermique, oculaire et parfois méningée à une angiomatose cutanée et/ou viscérale . Elle est plus fréquente chez les Asiatiques. Elle est considérée par certains auteurs comme un phénomène du nævus jumeau (*twin nevus*). (B3)

**La mélanose neurocutanée** se manifeste par des nævus pigmentaires géants congénitaux, des lentigos et une mélanocytose méningée (Figure 63). Le risque de survenue de mélanome méningé est très élevé. Il existe une atteinte du système nerveux central avec hydrocéphalie, oligophrénie et signes de localisation. Un cas de mélanocytose dermique profuse acquise a été rapporté chez un enfant qui a développé de multiples macules bleutées. Le malade est décédé à l'âge adulte d'un mélanome. (93)



**Figure 63 : melanose neurocutanée.**

Il existe plusieurs observations de syndromes rares qui se caractérisent par des troubles pigmentaires sans anomalie viscérale associée :

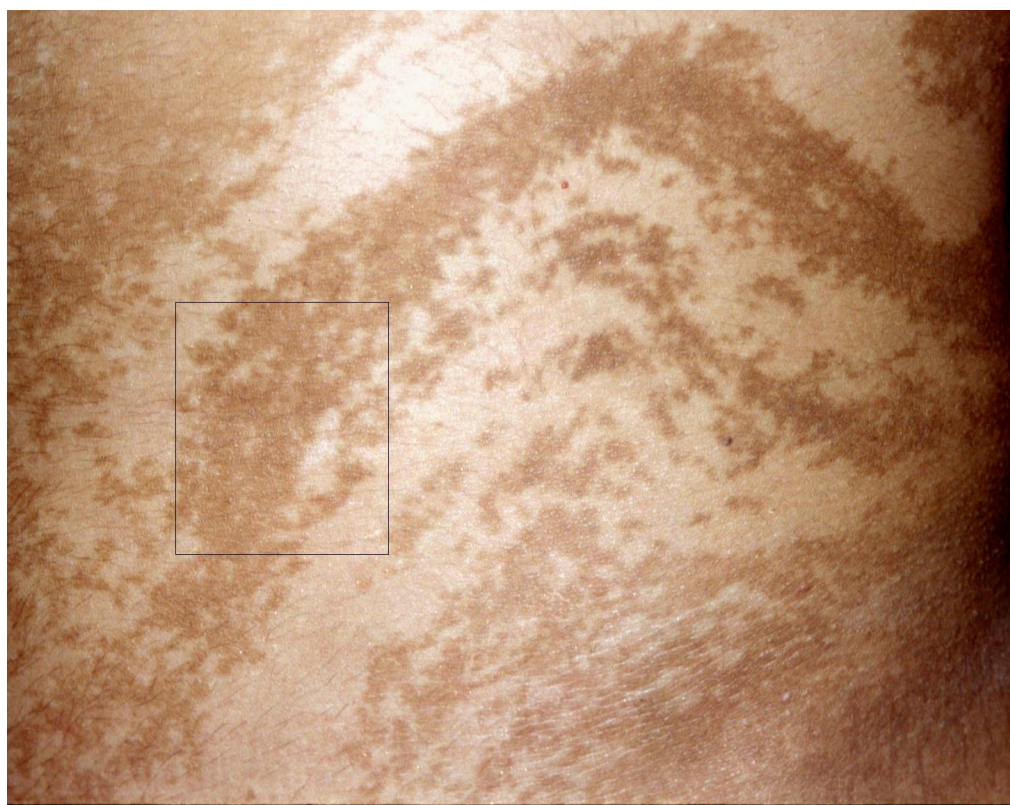
Il s'agit du **syndrome de Cantù** (macules brunes de la face, des avant-bras et des pieds (Figure 64) et kératodermie apparaissant à l'adolescence) de transmission autosomique dominante.



**Figure 64 : syndrome de Cantu**

Ainsi que le **syndrome de Becker** (macules brunes ou pigmentation plus diffuse de la nuque et des avant-bras présentes dès la jeune enfance, différant du syndrome du nævus de Becker), ainsi que d'autres observations isolées de pigmentation diffuse, secondairement leucomélanodermique, apparaissant dès l'enfance. Plusieurs cas de mélanocytose diffuse congénitale, caractérisée par une hyperpigmentation du tronc et des membres apparaissant dans la période postnatale, ont été rapportés. La pigmentation prédomine sur l'abdomen et le dos et a un aspect réticulé aux plis et aux organes génitaux. Histologiquement, on trouve une hypermélaninose épidermique. (69)

## **2-2 HYPERMÉLANOSES GÉNÉTIQUES LINÉAIRES ET RÉTICULÉES**



**Figure 65 : hypermélanose reticulée (3)**

Certaines maladies génétiques réalisent des hypermélanoses dermiques par fuite de la mélanine vers le derme. Il en est ainsi dans **l'incontinentia pigmenti** de Bloch et Sulzberger qui touche presque exclusivement les filles. La maladie se caractérise par l'apparition, dans les premiers jours de la vie, d'une éruption vésiculobulleuse tout à fait caractéristique par sa disposition selon les lignes de Blaschko (Figure 65). Cette éruption vésiculeuse sera suivie par des lésions verruqueuses, puis une pigmentation brun grisâtre ou bleue. Hyperpigmentation : stade 3 au cours de l'incontinentia pigmenti (Figure 66)

C'est le stade le plus spécifique. Il est observé dans plus de 90% des cas (98% des cas dans les séries de Carney 9 et Landy et Donnai 3, 80% des cas dans la série de Phan et al 25, 90% des patients dans celle de Hadj-Rabia et al 13). Il débute habituellement après l'âge de 6 mois (décrit entre 12 et 26 semaines), parfois après l'âge de 2-3 ans mais peut-être présent dès la naissance. Il peut être découvert sans notion antérieure des deux premiers stades qui ont pu, soit passé inaperçus, soit s'être déroulés *in utero*. Il est caractérisé par une hyperpigmentation figurée en tourbillon, en jet d'eau, en confettis, ou de disposition linéaire reproduisant les lignes virtuelles de Blaschko. Les lésions concernent essentiellement le tronc et les membres (65% des patients), le tronc seul dans 27% des cas 9.

Les mamelons, les aisselles et l'aîne sont fréquemment touchés par l'hyperpigmentation 3. De façon intéressante, les zones hyperpigmentées ne correspondent généralement pas aux endroits précédemment impliqués par le stade erythemato-vésiculeux et ne représentent donc pas, a priori une pigmentation post-inflammatoire 2. Une des caractéristiques

essentielles des lésions hyperpigmentées est leur régression progressive voire leur disparition complète après la puberté. Il n'est toutefois pas rare d'observer à l'âge adulte cette hyperpigmentation (44% des cas adulte dans la série de Hadj-Rabia et al 30) au niveau des mamelons, des plis axillaires et inguinaux en particulier. Elles permettent le diagnostic tardif de formes frustrées de l'enfant, le dépistage des formes familiales et par conséquent guident le conseil génétique.

La disposition des lésions et la précession par les phases vésiculeuses et verruqueuses imposent le diagnostic. Les cas masculins sont exceptionnels, car cette dermatose, transmise en dominance liée à l'X, est habituellement létale chez les hommes. La maladie comporte également des anomalies de tous les phanères, des yeux, du système nerveux central et plus rarement des os et du cœur. La possibilité de survenue de tumeurs unguéales kératosiques douloureuses après la puberté doit être connue des dermatologues, car l'aspect histopathologique peut mimer un carcinome spinocellulaire, alors que le comportement biologique est bénin.

**Le syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn** comporte également une hypermélanose dermique. Ce syndrome associe une hypermélanose réticulée prédominante à l'abdomen et dans les régions périorbitaire et périorale, une kératodermie palmoplantaire, des troubles de la thermorégulation et des anomalies dentaires.

Les troubles pigmentaires débutent en général vers l'âge de 2 ans et s'atténuent après la puberté. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. D'autres maladies sont caractérisées cliniquement par une

hyperpigmentation réticulée. Le syndrome de Zinsser- Engman-Cole (ou dyskératose congénitale) associe une hyperpigmentation réticulée, souvent poïkilodermique, des dystrophies unguéales, des troubles oculaires (ectropion, cataracte, obstruction lacrymale), une leucoplasie de la muqueuse buccale, une dysphagie, un dysfonctionnement médullaire et une prédisposition aux cancers. Les troubles pigmentaires de la dyskératose congénitale débutent dans les 10 premières années de la vie et prédominent sur la nuque, la partie haute du tronc et la partie proximale des membres supérieurs. Histologiquement, la maladie se caractérise par de nombreux mélanophages dans le derme papillaire, dont la présence pourrait résulter d'une dermite de l'interface avec agression et dégénérescence vacuolaire de la membrane basale. Il s'agit le plus souvent d'une maladie récessive liée à l'X, et de fait la plupart des cas observés survenaient chez l'homme. Néanmoins, quelques cas féminins ont été rapportés. La dermatopathie pigmentaire réticulée se caractérise par une hyperpigmentation réticulée du tronc et une alopecie non cicatricielle du cuir chevelu, des sourcils et des régions axillaires ainsi qu'une **onychodystrophie** avec formation de **pterygium**. La **maladie de Dowling-Degos**, de transmission autosomique dominante, se caractérise par une hyperpigmentation réticulée qui prédomine aux plis, des lésions à type de comédons et des cicatrices acnéiformes péri-orales. Une hyperpigmentation réticulée des plis axillaires est également classiquement présente au cours du **syndrome de Weary-Kindler**. L'acropigmentation de Kitamura pourrait ne représenter qu'une variante de la maladie de Dowling- Degos ou alors être une maladie autonome. Elle est plus fréquente chez les Japonais et se

caractérise par des macules pigmentées atrophiques, prenant une disposition réticulaire sur le dos des mains et des pieds. **Le syndrome de Mendes da Costa** est rare et a été décrit chez une famille hollandaise. Il touche les garçons qui développent des bulles tendues, distribuées de manière irrégulière sur le tronc et les membres, vers l'âge de 3 mois à 2 ans.

Peu de temps après l'apparition des bulles, apparaissent une alopecie et une pigmentation réticulée avec une atrophie maculeuse de la face et des membres. Quelques observations d'hyperpigmentations réticulées métamériques ont été rapportées. Les dyschromies, qu'elles soient universelles, symétriques ou segmentaires, sont en fait des leucomélanodermies puisqu'elles associent une hyper- et une hypopigmentation réticulées. **La papillomatose confluente et réticulée de Gougerot et Carteaud** se caractérise par des verrucosités de la nuque et du tronc ayant tendance à s'étendre et à confluer de manière réticulée. La cause de la maladie est inconnue, certains auteurs ayant voulu incriminer *Malassezia furfur* comme agent étiologique. Plusieurs cas de guérison ont été rapportés après traitement par tétracyclines.



**Figure 66 : Taches pigmentaires reticulées au cours de l'incontinentia pigmenti**

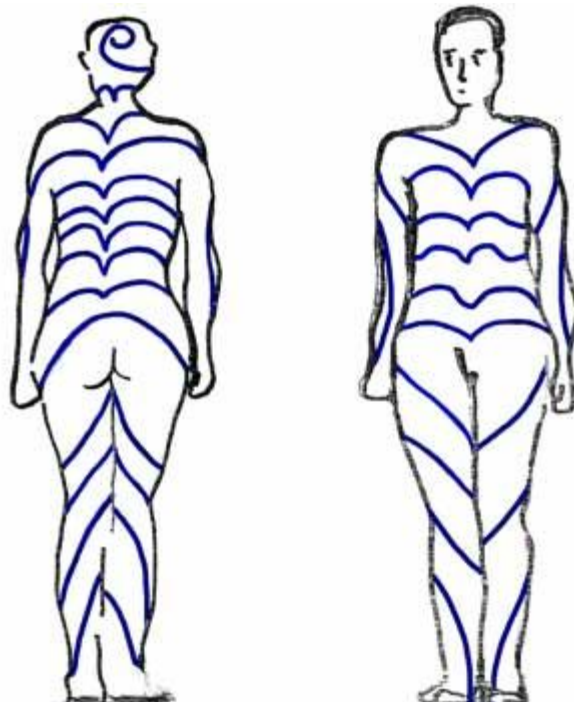
Il faut savoir reconnaître les lésions pigmentées qui prennent cette disposition particulière, en « S » incurvé sur les membres, en « V » sur le tronc et avec des trajets plus tourbillonnants sur le cou et la face. Elles suivent les lignes de migration embryonnaires de Blaschko (d'après le nom du dermatologue allemand qui les a pour la première fois décrites). On pense aujourd'hui que ces troubles pigmentaires selon les lignes de Blaschko reflètent un mosaïcisme génétique et qu'ils en sont le marqueur cutané. Les bandes pigmentées peuvent être fines, comme au cours de l'incontinentia pigmenti (cf supra) ou épaisses comme au cours du syndrome de McCune-Albright. Les autres maladies qui comportent des

troubles pigmentaires selon les lignes de Blaschko. Happle distingue encore trois autres aspects cliniques qui refléteraient un mosaïcisme cutané : (153)

- le motif à damier (*checkerboard pattern*) : il se caractérise par des bandes hyperpigmentées successives, de part et d'autre de la ligne médiane;

- le type « phylloïde » : l'arrangement des troubles pigmentaires évoque un ornement floral ou un tableau du Jugendstil. Il existe une séparation médiane dorsoventrale ;

- le type en plaque étendue (*patchy pattern*) : il s'agit d'une volumineuse lésion pigmentée, sans séparation médiane, comme au cours des nævus congénitaux géants ou au cours de la mélanose neurocutanée.



Lignes de blaschko

## 2) Hypermélanoses métaboliques

Des hyperpigmentations sont fréquentes au cours des maladies de surcharge :

**1-Hémochromatose juvénile type 2** : Les troubles de la pigmentation s'observent aussi bien au cours des hémochromatoses primaires que secondaires. Sur le plan histologique coexistent une hémosidérose et une hypermélanose. Le taux sérique de ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine sont très élevés et le diagnostic peut être confirmé par une recherche d'une mutation du gène de l'hémochromatose et/ou une biopsie hépatique. La peau a une couleur brune avec un reflet métallique grisâtre caractéristique, presque noir, ce qui lui confère un aspect sale, mal lavé. L'accentuation de la pigmentation cutanée débute et prédomine aux zones exposées et dans les plis. (28)

**2-La maladie de Wilson** : Une hyperpigmentation a été rapportée au cours de cette maladie, une maladie génétique secondaire liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme et se manifestant par des atteintes du foie et du système nerveux, elle touche l'enfant entre 10-14 ans, le diagnostic peut être posé par le dosage de la ceruléoplasmine dans le sang et par une biopsie du foie. L'hyperpigmentation prédomine au niveau des membres inférieurs (92)

**3-Maladie de Gaucher** : Une hyperpigmentation prédominante à la face, ressemblant au chloasma (taches brunes sur le visage), une hyperpigmentation symétrique des membres inférieurs, à bordure inférieure nette et à bordure supérieure irrégulière, peut se voir au cours

de la maladie de Gaucher (déficit en bêtaglucosidase). Une atteinte des muqueuses buccales et conjonctivales est possible. Il s'y associe d'autres signes dermatologiques comme des pétéchies cutanéomuqueuses et des télangiectasies de la partie supérieure du tronc et du visage. (77)

**4-Niemann-Pick** : Une hyperpigmentation diffuse prédominante à la face.(102)

**5-Lipoprotéïnose** : Une hyperpigmentation a été rapportée au cours d'une lipoprotéïnose, il s'agit d'une maladie pulmonaire rare, caractérisée par une accumulation intra-alvéolaire de surfactant dont le diagnostic repose sur le lavage alvéolaire, cette hyperpigmentation siège au niveau de la face et des membres supérieurs et elle est non liée à une photosensibilité.

**6-Les porphyries** : (accumulation de porphyrine dans l'organisme) porphyrie cutanée tardive, variegata et congénitale érythropoïétique, peuvent donner lieu à une hyperpigmentation qui prédomine aux zones découvertes. La porphyrie cutanée tardive du sujet infecté par le VIH peut se manifester exclusivement par une pigmentation prédominante aux zones exposées, sans autre signe de porphyrie.

La photosensibilisation est précoce, dès les premiers mois de la vie. C'est une éruption érythémato-oedémateuse au niveau des zones découvertes (face, dos des mains et des avant-bras), secondairement vésiculobulleuse, évoluant par poussées. Aux bulles, de contenu clair, parfois hémorragique, parfois fluorescent en lumière ultraviolette (UV), succèdent des érosions et des lésions croûteuses postbulleuses qui laissent des cicatrices déprimées, hypo- ou hyperpigmentées. (117)

**7-L'amylose maculeuse** : concerne le plus souvent les individus d'origine maghrébine, elle se manifeste habituellement par une macule prurigineuse au niveau de la partie haute du dos (Figure 67), tout comme la notalgie paresthésique qui en représente le principal diagnostic différentiel dans cette topographie.

*L'amylose maculeuse* peut être généralisée et se manifester par une hyperpigmentation diffuse. (152)



**Figure 67 : amylose maculeuse.**

L'amylose maculeuse apparaît comme une ou plusieurs plaques hyperpigmentées jaunes à brunâtres, prurigineuse, mal délimitées, de surface épaissie, ondulée, parfois réticulée. Elle se situe en regard de saillies osseuses du tronc (omoplates ++, rachis) ou des membres.

Des hyperpigmentations peuvent se voir par ailleurs au cours d'autres affections métaboliques : (143)

**1-La cirrhose biliaire primitive** : mélanodermie diffuse

**2-Insuffisances rénales évoluées** : une mélanodermie diffuse, grisâtre, qui prédomine aux régions découvertes et respecte les muqueuses

### **3) Hypermélanoses endocriniennes**

Plusieurs pathologie endocriniennes peuvent occasionner des hypermélanoses de type addisonien faites de : mélanodermie diffuse qui Prédomine aux zones habituellement pigmentées, aux zones soumises à des frottements ou des traumatismes répétés et dans les plis palmoplantaires.

Une atteinte de toutes les muqueuses est possible et la présence de taches ardoisées dans la cavité buccale est un signe classique de la **maladie d'Addison** (53)

Cette hypermélanose se voit aussi au cours du : (97)

-**syndrome de Cushing**

-**syndrome de Nelson**

- **l'acromégalie**

-**Phéochromocytome**

-**syndrome carcinoïde**

-**l'hyperthyroïdie** : dans cette maladie, on a également rapporté des hyperpigmentations périorbitaires (signe de Jellinek) et à type de chloasma ou mélasma, encore appelé chez l'adulte« masque de grossesse », Il s'agit

d'une hyperpigmentation pas tout à fait symétrique du visage, qui touche le front en respectant la lisière du cuir chevelu. La pigmentation est inhomogène (brun clair ou foncé), parfois diffuse, parfois sous forme de plusieurs macules bien limitées dont la surface peut être normale ou un peu squameuse. La pigmentation est nettement accentuée par l'exposition solaire.

-Une hyperpigmentation des organes génitaux a été rapportée dans **l'hyperplasie congénitale des surrénales (59)**

-**Adenome hypophysaires**: occasionnent parfois des lentiginoses systemiques.

#### **4) Hypermélanose carencielle**

De nombreux états de carence alimentaire, sélective ou globale, peuvent être responsables de troubles pigmentaires. Ce diagnostic doit toujours être évoqué chez **les enfants dénutris**, ceci dit les enfants particulièrement du tiers monde souffrent le plus souvent de :

##### **Carences en vitamines :**

1-La pellagre (**déficit en vitamine PP**) :

Les signes cutanés sont les premiers à apparaître dans plus de 80 % des cas.

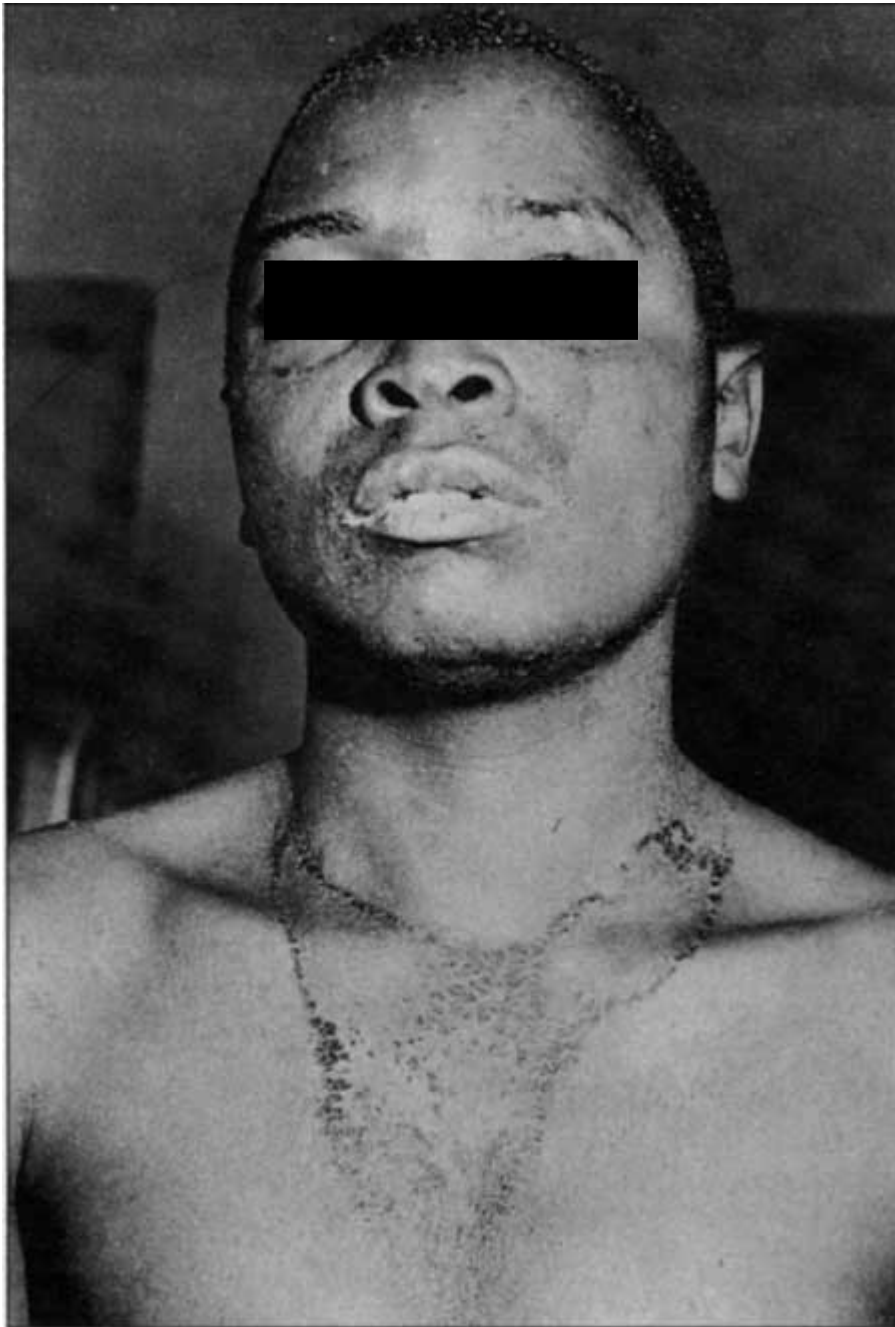
Au début, il s'agit de lésions érythémateuses (violacées ou pigmentées sur peau noire) apparaissant sur les zones découvertes ou photoexposées de façon bilatérale et symétrique avec des limites nettes (Figure 68). Les zones de prédilection sont : la face, le décolleté, les avant-bras, le dos des

mains et des pieds, et la face antérieure des jambes chez les filles. Ces érythèmes deviennent sombres et peuvent être le siège de vésiculo-bulles et d'œdèmes intenses et cuisants. Plus tard, la pigmentation s'accroît et la présence de ces lésions sur le visage et le cou constitue le « masque pellagreux » et le « collier de Casal » (Figur 69). La peau devient parcheminée, sèche et atrophique. Après plusieurs semaines d'évolution, on observe une desquamation furfuracée. (116)

C'est à cette étape précoce de l'atteinte purement cutanée qu'on parle d'érythèmes pellagroïdes, et il est souhaitable de poser le diagnostic de cette affection à ce stade avant l'apparition des signes digestifs et neuropsychiatriques qui font la gravité de cette maladie.



**Figure 68** Dermatose affectant les zones exposées dans la pellagre



**Figure 69** Collier de Casal dans la pellagre

**2-La carence en folates et/ou en vitamine B12** Une carence en vitamine B2 peut aussi se voir en cas de régime alimentaire déséquilibré, comportant essentiellement des lipides et des sucres au détriment des protéines, lors d'ingestions massives d'acide borique et lors de la photothérapie néonatale, elle s'accompagne d'une hypermélanose diffuse ou localisée au dos des mains et des doigts et sur les ongles (mélanonychie diffuse ou striée)(Figure (70,133), une atteinte conjonctivale et une hyperpigmentation vulvaire ont été décrites.



**Figure 70 : mélanonychie**

**3-La carence en vitamine C (scorbut)** Les enfants les plus exposés sont : Les adolescents qui se nourrissent exclusivement dans les «fast food» et dont le régime alimentaire est totalement dépourvu de crudités peuvent aussi en être atteints.

Les enfants asiatiques suivant un régime « macrobiotique », c'est-à-dire uniquement à base de riz.

Et bien évidemment dans les pays les plus pauvres de la planète le scorbut atteint parfois 25 % de la population. Cette carence peut également s'accompagner d'un purpura périfolliculaire.

4-**L'avitaminose A** s'accompagne de papules folliculaires kératosiques et pigmentées et d'une pigmentation conjonctivale. Parfois une hyperpigmentation diffuse peut être observée.

**Le kwashiorkor** Le kwashiorkor résulte d'une carence protéique, alors même que l'apport calorique global est correct. Il touche les enfants entre 6 mois et 3 ans. Le terme provient d'un dialecte ghanéen et signifie « maladie de l'enfant sevré quand son cadet vient de naître » En effet, tant que l'enfant est alimenté par le lait maternel apportant une alimentation équilibrée, il n'y a pas de déséquilibre protéique. Après le sevrage, l'enfant adopte la nourriture carencée en protéines des adultes et développe la maladie. Le kwashiorkor touche surtout les populations d'Afrique tropicale et équatoriale dont l'alimentation est principalement basée sur les féculents. Dans les pays développés, la plupart des cas sont le fait de malades ayant une malabsorption et notamment une mucoviscidose, s'accompagne d'une hyperpigmentation. On observe fréquemment une dépigmentation cutanée qui débute le plus souvent dans la région périorale et sur la face antérieure des jambes. Elle est secondaire à la perte de pigment mélanique et à l'atrophie cutanée. On peut aussi voir des plaques violines bien limitées, légèrement surélevées, d'aspect cireux, siégeant aux endroits de traumatismes préalables et dans les zones de macération telles que la région fessière. Ces plaques pigmentées évoluent progressivement vers la desquamation. L'alternance de zones de peau claire et pigmentée forme

ainsi une mosaïque qui ressemble à un semis de taches de peinture écaillée désigné par l'expression enamel paint spots chez les Anglo-Saxons.

**Les syndromes de malabsorption** comme la maladie coeliaque ou la maladie de Whipple peuvent donner lieu à une hyperpigmentation diffuse.  
(58)

### **5) Hypermélanoses par agent physique(147)**

**La chaleur** histologiquement l'hyperpigmentation mélanique causée par la chaleur correspond à nombre normal de mélanocytes avec une incontinence pigmentaire importante, elle provoque, ainsi une pigmentation réticulée tout à fait caractéristique des zones exposées (par exemple à une couverture chauffante). Il s'agit de l'« érythème des chaufferettes ».

**La radiothérapie** peut être responsable d'une hyperpigmentation des champs d'irradiation.

**Les ultraviolets** peuvent induire deux types d'hyperpigmentation :

- un assombrissement transitoire (quelques heures)
- un bronzage retardé plus durable

**Les traumatismes répétés** occasionnent une pigmentation accrue au site du traumatisme prenant sa forme ainsi que sa taille, la couleur foncée ou claire de la dite pigmentation dépend du type de peau ainsi que de l'irritation itérative qu'a subit la zone en question.

## **6) Hypermélanoses toximédicamenteuses et chimiques**

Selon la nature et la hauteur du dépôt du pigment, on peut ainsi observer des hyperpigmentations brunes (hydantoïnes) ou gris-bleu (antipaludéens de synthèse, minocycline).

Les plus classiques sont les pigmentations gris-bleu localisées ou généralisées à la minocycline, les hyperpigmentations cutanéomuqueuses aux antipaludéens de synthèse, les hyperpigmentations aux phénothiazines.

Certains médicaments peuvent donner des tableaux originaux comme la bléomycine qui induit des bandes pigmentées digitiformes du tronc (pigmentation flagellée).

L'érythème pigmenté fixe (Figure 71) est une toxidermie tout à fait caractéristique par son évolution et mérite une mention particulière. Au stade initial, c'est une macule ronde ou ovale érythémateuse ou érythématobulleuse. Dans un deuxième temps, la lésion évolue vers une pigmentation résiduelle, qui peut être considérée comme une pigmentation postinflammatoire (78). Une récurrence à chaque nouvelle prise du médicament des lésions aux mêmes endroits est caractéristique. La lésion peut siéger partout sur la peau et les muqueuses, préférentiellement aux extrémités et sur les organes génitaux externes. Il existe aussi une forme cutanéomuqueuse généralisée qui peut faire discuter une nécrolyse épidermique toxique. Les principaux médicaments responsables d'érythème pigmenté fixe sont les barbituriques, les préparations qui contiennent de la phénolphtaléine et la tétracycline.

Les phytophotodermatoses et la dermite en « breloque » sont des réactions phototoxiques laissant des séquelles pigmentaires après contact de la peau avec des plantes (furocoumarine) ou du parfum (5-méthoxypsoralène de l'huile de bergamote). La phytophotodermatose (d'Oppenheim) survient souvent après un contact de la peau humide (après un bain par exemple) et le végétal, ce qui facilite le contact avec la substance photosensibilisante.

Après une phase initiale, érythémateuse et bulleuse, linéaire ou de configuration bizarre, reproduisant toujours le contact avec le végétal, survient une hyperpigmentation séquellaire particulièrement durable (quelques semaines à quelques mois). La mélanose de Riehl correspond à une pigmentation brun-gris de la face, parfois squameuse, mal limitée, prédominant sur le front et les régions temporales. La dermatose peut s'étendre sur la nuque, au scalp, sur le thorax et parfois sur les mains et les avant-bras. La pigmentation résulte d'une incontinence pigmentaire. On pense aujourd'hui qu'il s'agit d'une dermite de contact pigmentogène, les produits cosmétiques étant le plus souvent en cause. La poïkilodermie de Civatte et l'érythroïse péribuccale pigmentaire de Brocq sont également des dermatoses faciales pour lesquelles un mécanisme phototoxique à un cosmétique est évoqué. La poïkilodermie de Civatte touche surtout la femme de la cinquantaine et se manifeste par une pigmentation rouge-brun, finement réticulée, des faces latérales des joues et du cou, en respectant notamment le triangle sous-mentonnier. Dans l'érythroïse péribuccale pigmentaire de Brocq, une pigmentation rouge-brun se développe de manière plus ou moins symétrique autour de la bouche, en respectant le

pourtour direct. L'ochronose exogène se manifeste par des macules pigmentées bleu foncé, plus ou moins confluentes, siégeant en général sur la face. Elle est due le plus souvent à l'utilisation de dépigmentant à base d'hydroquinone qui bloque localement l'acide homogentisique oxydase, ce qui entraîne une accumulation tissulaire d'acide homogentisique qui polymérise en une substance colorée. (89)

Enfin, les mélanoses toxiques de causes professionnelles sont rares aujourd'hui. Elles se voyaient surtout chez les ouvriers manipulant pendant plusieurs années des dérivés du goudron, et elles étaient dues aux propriétés phototoxiques de l'anthracène ou du phénanthrène contenu dans ces produits.

Ainsi, les aspects histopathologiques sont également variables : hypermélaninose, incontinence pigmentaire, dépôt d'hémosidérine ou dépôt d'une substance exogène, peuvent, selon la molécule, s'observer isolément ou coexister.



**Figure 71** Macules rondes hyperpigmentées au cours d'un érythème pigmenté fixe à la phénophtaléine.

## 7) Hypermélanoses infectieuses

### *a- Infection virale*

**Infection par le VIH** : les hypermélanoses sont possibles quel que soit le stade de l'infection par le VIH, elles sont fréquentes, polymorphes, parfois révélatrices de l'infection. La plupart de ces troubles pigmentaires ont en commun une évolution chronique ou prolongée et un caractère volontiers rebelle aux traitements classiques et sont souvent photodistribuées.(79)

**Zona** : est une dermatose virale fréquente, due au virus de l'herpès zoster, le même virus que la varicelle, elle se manifeste par des vésicules et des pustules regroupées en bande suivant un méramère sensitif avec des croûtes sur des placards érythémateux.. Les croûtes tombent au bout de sept jours laissant parfois des cicatrices inesthétiques (Figure 72), il s'agit dans ce cas là, d'une mélanodermie post inflammatoire. (B25)



**Figure 72** Zona en cours de cicatrisation.

**Varicelle :** Il s'agit d'une dermatite virale fébrile diffuse due à un herpès virus, qui guérit, généralement, de façon spontanée en 7 à 15 jours, souvent elle laisse des cicatrices très profondes suite au grattage. Leurs caractéristiques est qu'elles sont bien rondes, comme tracées au compas et que leur fond est bien plat rappelons des formes géométriques régulières de couleur légèrement foncée. (B25)

#### **b- Infection mycotique**

**Les mycoses tropicales** qui peuvent provoquer des hyperpigmentations sont : tinea nigra, keratomycosis nigricans palmaris,... **pityriasis versicolor.** est une mycose superficielle, liée à la prolifération sur la peau d'un champignon qui appartient au groupe des levures du genre *Malassezia* commensal, cette levure vit normalement à la surface de la peau mais dans certaines situations humidité (transpiration, chaleur, immuno-déficit, piscine), elle se multiplie à grande vitesse et occasionne des hyperpigmentations à type de macules jaune chamois ou brunes, à contours souvent géographiques, squameuses lors du grattage, non prurigineuses, siégeant électivement à la partie supérieure du thorax (Figure 73), et sur les épaules, dans de rares cas, il se développe également sur les membres inférieurs, cela dit des démangeaisons peuvent survenir lorsque la maladie est plus active, ces taches deviennent parfois achromiques après une exposition solaire. (168)



**Figure 73** : Pityriasis versicolor du dos à la phase chamois (168)

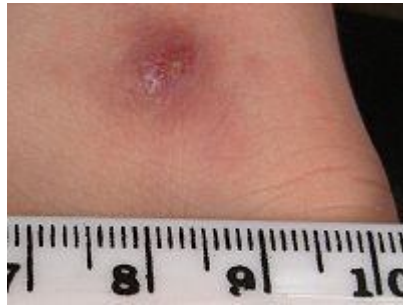
Cette mycose est tout à fait bénigne et le préjudice n'est qu'esthétique.

#### **c- Infection parasitaire**

**La leishmaniose cutanée** : C'est une affection causée par différentes espèces de protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. La transmission en est assurée par de petits diptères hématophages, les phlébotomes.

Au point d'inoculation (piqûre par un phlébotome) apparaît d'abord une ou plusieurs papules indurées indolores, qui se transforment

progressivement en une ou plusieurs lésions arrondies pouvant de 1 à 10 cm de diamètre. Ces lésions s'ulcèrent ensuite puis se recouvrent d'une croûte. Les bords sont enflammés, très riches en parasites. Une forme particulière, dite "Ulcère des chicleros" atteint spécifiquement le cartilage de l'oreille. La guérison nécessite plusieurs mois et laisse une cicatrice indélébile (Figure 74), fréquemment hyperpigmentée. (144)



**Figure 74 : Lésion cicatricielle de Leishmaniose cutanée**

**Le paludisme** est causé par un parasite protozoaire du genre Plasmodium, ceci dit il est possible que dans les régions fraiche de la colonie, les maladies tropicale présentent une évolution parfois différentes de celle tenue par la voie classique.

Parmi les manifestations cutanées rattachées au paludisme, on signale des atteintes purpuriques, zoniformes, herpétiformes ainsi qu'érysipéloïde. Des études ont suggéré ces lésions cutanées sont provoquées soit par embolisation des globules rouges parasités ou de parasites dans le capillaire, soit par une diminution de la résistance locale des capillaires dans les régions à circulation moins intense.

Toutefois l'évolution de ces lésions laisse parfois la place à des cicatrices mélaniques par un mécanisme post inflammatoire. (65)

d- Infection bactérienne

**La tuberculose cutanée :** la primo-infection tuberculeuse cutanée se voit particulièrement chez le nourrisson et le jeune enfant et prédomine aux membres inférieurs, à la face et aux muqueuses orales et génitales. Elle résulte d'une blessure infectante, d'une contamination orale, l'évolution du chancre se fait vers la guérison spontanée parfois laisse une hyperpigmentation au regard de la lésion d'inoculation.

Cependant plusieurs aspects cliniques ont été décrits laissant presque toutes derrière elles des hyperpigmentations post cicatricielle :

Exemple : SCROFULODERMES (ECROUELLES) qui se manifeste par des Nodules (Figure 75), celle-ci s'ulcèrent et finissent par donner des lésions atropho-cicatricielle pigmentées. (47)



**Figure 75 : SCROFULODERMES (ECROUELLES) en cours de cicatrisation.**

**Streptocoque** La plus fréquente des infections cutanées causées par une bactérie est l'érysipèle, due à un streptocoque ayant pénétré l'organisme par voie cutanée ou générale, cette dermo-hypodermite se manifeste par un placard inflammatoire généralement isolé, et il n'a pas tendance à la guérison centrale mais plutôt par les bords, cette cicatrisation est souvent marquée par une hypermélanose étendue de couleur légèrement foncée, de forme géographique irrégulière.

**Staphylocoque :** La porte d'entrée de prédilection du staphylocoque est souvent la peau, son caractère ubiquitaire et la virulence des staphylocoques expliquent la grande fréquence en pathologie communautaire et hospitalière, cela explique aussi le polymorphisme des cicatrices post inflammatoire qu'il peut laisser après guérison.

Pour finir, la liste des infections qui peuvent générer des cicatrices hypermelaniques est longue et de ce fait, nous ne pouvons toutes les citer, nous allons nous contenter des plus fréquentes, cela dit il faut garder en mémoire que toutes les infections cutanées sont aptes à laisser des taches brunes inesthétiques sur la peau.

### **8) Hypermélanoses tumorales et au cours des hémopathies**

**Mastocytoses cutanées** sont les formes les plus fréquentes des mastocytoses, maladie rare liée à l'accumulation et à la prolifération anormale des mastocytes dans un ou plusieurs organes, elles surviennent surtout chez les jeunes enfants chez qui elles sont généralement spontanément régressives avant la puberté. Sur le plan clinique, les mastocytoses cutanées réalisent des tableaux cliniques polymorphes, lié à l'infiltration mastocytaire parmi ces tableaux cliniques nous citerons :

L'urticaire pigmentaire, qui est la forme la plus commune de la mastocytose de l'enfant, se manifeste par de nombreuses macules pigmentées brunes, un peu cuivrées (Figure 76). La turgescence des lésions après frottement (signe de Darier) est tout à fait caractéristique. (154)



**Figure 76 : mastocytose chez l'enfant**

<http://www.google.co.ma/imgres?imgurl=http://ulrikkelevorsengundersen.blogg.no/images/392839-2-12>

### **L'acanthosis nigricans (112,138)**

L'acanthosis nigricans a longtemps été considéré comme une dermatose rare. En fait, son incidence véritable a sans doute été en partie sous-estimée.

Des cas d'acanthosis nigricans bénins ont été observés à tout âge, parfois même dès la naissance.

Dans une étude portant sur l'examen systématique de 1 412 enfants, l'incidence de l'acanthosis nigricans s'est révélée être de l'ordre de 7,1 %. La prévalence exacte était de 5,7 % à l'âge de 11 ans, 9,3 % à l'âge de 12 ans, 6,6 % à l'âge de 13 ans et 6,5 % à l'âge 16 ans.

Le sex-ratio était à peu près égal avec 52,5 % de garçons et 47,5 % de filles.

Les taches cutanées sont constituées d'une hyperkératose orthokératosique hyperpigmentée, typiquement, elle se présente comme un épaissement plus foncé de la peau avec des reliefs cutanés rugueux, de disposition symétrique, non prurigineux atteignant notamment, les aisselles et le cou (Figure 77). D'autres zones peuvent être atteintes comme les plis des genoux et des coudes, les mamelons, le nombril. La peau a une couleur brun-noir et présente un aspect velouté plus épais creusé de petits sillons ressemblant à de petits plis. De loin, elles pourraient ressembler à des zones « sales, mal nettoyées » ou à une pigmentation liée au rasage (aisselles).

À noter qu'il existerait des formes diffuses (tout le visage...). Le préjudice causé par l'acanthosis nigricans est surtout esthétique. Le vécu de cette maladie dépend donc beaucoup de la psychologie du patient.

L'association acanthosis nigricans et cancer est exceptionnelle.

*Acanthosis nigricans bénin.*

Il peut exister à la naissance ou apparaître pendant l'enfance ou l'adolescence. Son extension maximale a lieu à la fin de l'adolescence. Il peut être héréditaire.

Acanthosis nigricans et obésité.

C'est la cause la plus fréquente dans le monde. Les lésions apparaissent le plus souvent après la puberté. Il est dû à une augmentation de l'insuline dans le sang et, si celle-ci continue d'augmenter, l'acanthosis nigricans s'étend. La disparition des lésions cutanées peut survenir avec la perte de poids. L'apparition d'un diabète peut apparaître chez ces personnes.

**Acanthosis et cancer. (Exceptionnel chez l'enfant)**

Surtout lorsqu'il est associé à un adénocarcinome, peut être pigmenté. Une hyperpigmentation peut marquer l'évolution métastatique d'un mélanome. L'analyse sémiologique peut initialement prêter à confusion dans cette situation, car l'appréciation de la couleur normale de la peau peut être difficile puisqu'il faut distinguer cette hyperpigmentation d'une hypopigmentation vitiligneuse, qui est également un marqueur d'évolution du mélanome.

Cliniquement, son apparition est brutale, atteignant de nombreuses parties du corps, notamment les lèvres et l'intérieur de la bouche.



**Figure 77 : Acanthosis nigricans**

### **9) Hypermélanoses d'origine neurologique**

La *linea fusca* (de Haxthausen) correspond à une pigmentation linéaire arciforme du front, de coloration café au lait, qui s'étend d'une tempe à l'autre, en restant à distance de la lisière du cuir chevelu. Il peut exister en même temps des macules pigmentées sur la région intersourcilière et sur les joues. Elle survient presque toujours chez des sujets comitiaux ou ayant présenté une encéphalite. (32)

**Maladie de Schilder** C'est la forme infantile de la sclérose cérébrale centro-lobulaire (encore appelée encéphalite périaxiale diffuse). Elle se caractérise par une démyélinisation bilatérale et symétrique du centre ovale, mais respectant le cortex, **L'adrenoleucodystrophie** est le nom

moderne proposé par BLAW, en 1970, de la maladie décrite pour la première fois par SIEMERLING et CREUTZFELDT et qui associe une dégénération de la substance blanche du système nerveux central et périphérique type maladie de SCHILDER à une insuffisance surrénalienne d'expression clinique variable.

Cependant au cours de ces deux pathologies des auteurs ont rapporté la présence de taches pigmentaires irrégulières siégeant préférentiellement sur le visage, parfois une hyperpigmentation de type addisonienne a été observée. (30)

### **10) Hypermélanoses au cours des maladies systémiques**

L'hyperpigmentation tout à fait particulière en « confetti » de la sclérodémie systémique et des morpheés mérite une mention particulière (Figure 78), car il s'agit d'une manifestation assez fréquente au cours de ces affections. (73)



**Figure 78 : Hypermélanose en confetti au cours de la sclérodémie**

On a même rapporté des sclérodermies systémiques « sans sclérose » associant des télangiectasies faciales, une sclérose du frein de la langue, une atteinte pulmonaire, la présence d'anticorps antinucléaires et une hyperpigmentation.

**Dermatomyosite** est une maladie de système caractérisée par une atteinte musculo-cutanée.

Au niveau de la peau, la poïkilodermie s'observe dans les formes évoluées photosensibles, après l'érythro-œdème. Elle réalise un réseau bigarré érythropigmenté à maille claires associant trois symptômes (Figure 79): une atrophie épidermique, des télangiectasies et une leucomélanodermie (hypo-hyperpigmentation) (119)



**Figure 79 : Poikilodermie au cours de la dermatomyosite**

Lupus cutané se caractérise par des lésions élémentaires : une ou plusieurs plaques bien limitées comprenant trois lésions élémentaires qui se conjuguent: (119)

**. L'érythème :**

Constant de type congestif, s'efface à la vitro-pression prédomine en périphérie des plaques et peut être parsemé de télangiectasies. Il est plus ou moins masqué par une :

**. Hyperkératose :**

Qui se localise aux orifices folliculaires donnant un aspect de piqueté blanc râpeux au toucher : hyperkératose ponctuée. Elle réalise également des squames sèches, adhérentes à la face inférieure desquelles on retrouve, après arrachement des crampons kératosiques caractéristiques.

**. L'atrophie cicatricielle :**

Plus tardive, prédomine au centre des lésions s'accompagne des troubles pigmentaires leuco-mélanodermiques de formes géométriques (Figure 80) avec télangiectasies.



**Figure 80 : Lupus cutané de forme annulaire**

[http://www.cri-net.com/base\\_image/display\\_img.asp?rubrique=lupus&img\\_nbr=24](http://www.cri-net.com/base_image/display_img.asp?rubrique=lupus&img_nbr=24)

## **11) Hypermélanoses postinflammatoires**

L'hyperpigmentation post-inflammatoire, qui est un changement de la couleur de la peau avec foncement lié à l'augmentation de la concentration en mélanine, survient habituellement durant la phase de récupération ou de cicatrisation de la peau exposée à un traitement esthétique ou une agression naturelle (Figure 81). Les peaux du sud sont les plus exposées au risque d'hyperpigmentation (peaux noires, peaux du maghreb, peaux asiatiques, peaux indoues), le cas les taches pigmentaire post acnéique. (6)



**Figure 81 : hypermelanose post acnéique**

Les hypermélanoses de la face après un épisode d'acné chez le grand adolescent, lui porte un réel préjudice esthétique, nécessitant une prise en charge médical.

Citons aussi le cas des dermatites atopiques ou encore des epidermolyse qui au cours de leur cicatrisation laissent des hyperpigmentations.

Parfois, la lésion prend d'emblée un aspect pigmenté, mais cela est exceptionnel (exemple : lichen pigmentaire (Figure 82)).



**Figure 82 : Lichen planus actinicus**

La liste des dermatoses qui peuvent laisser des séquelles pigmentaires est longue, les plus fréquentes étant certaines **dermatoses inflammatoires de l'interface dermoépidermique** (lichen, lupus érythémateux) et infectieuses ou parasitaires.

Histologiquement, il s'agit presque toujours d'une incontinence pigmentaire

On peut y classer :

**La dermatose cendrée de Ramirez** (ou erythema dyschromicum perstans), que certains auteurs rapprochent du lichen pigmentaire (20). La pigmentation observée au cours de cette pathologie résulte d'une hypermélaninose épidermique et d'une incontinence pigmentaire. L'aspect histologique de la bordure active de la lésion est lichénoïde, avec notamment un infiltrat lymphocytaire et une dégénérescence vacuolaire de la membrane basale. La maladie est beaucoup plus fréquente en Amérique du Sud.

La maladie se caractérise par des macules grises, dont la bordure est parfois rouge et papuleuse. Les lésions ont tendance à confluer sur le tronc, les membres et la face. (Figure 83)



**Figure 83 dermatoses cendrées de Ramirez**

**La pigmentation éruptive idiopathique** est une affection qui atteint l'enfant ou l'adolescent, l'histologie est non spécifique puisqu'il existe une hypermélaninose épidermique et/ou une incontinence pigmentaire. On doit classer cette dermatose parmi les mélanodermies postinflammatoires et, pour certains auteurs, elle serait proche du lichen pigmentaire, cette pathologie est caractérisée par des macules pigmentées, souvent ovalaires, du cou, du tronc et des membres. Le début peut être d'emblée pigmentaire ou faire suite à d'autres lésions, érythémateuses, papuleuses, voire achromiques. L'évolution se fait vers une régression spontanée lente. (81)

## **E) Therapeutique**

### **But :**

1- Prévenir la dégénérescence maline de certaines lésions hypermélaniques qui sont dites parfois pré cancéreuse en mélanome.

2- Améliorer la qualité de vie, ainsi que le préjudice esthétique que peuvent occasionner les hypermélanoses surtout lorsque celle-ci touchent le visage particulièrement chez le grand enfant autrement dit l'adolescent, le bénéfice de ces méthodes est donc essentiellement psychologique et social.

### **Moyens :**

#### **1-La prevention**

La première mesure est préventive ; l'exposition solaire est systématiquement néfaste, elle aggrave toutes les causes de pigmentation et peut précipiter la récurrence sur des zones traitées. L'éviction des ultraviolets sera donc rigoureuse, tant pendant la cure que par la suite ; des écrans solaires de haut indice de protection seront appliqués plusieurs fois par jour. Les substances photosensibilisantes seront bannies par le patient (parfums). Les médicaments pris habituellement seront étudiés de près.

➤ **PEAU**

- † **Sujet extrêmement sensible au soleil** (sujet à peau blanc-laiteux, taches de rousseur, cheveux roux, sujet prenant toujours des coups de soleil lors d'expositions solaires, antécédents de cancers cutanés).
- ‡ **Sujet sensible au soleil** (sujet à peau claire, souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond-ventrien ou auburn, sujet prenant souvent des coups de soleil lors d'expositions solaires, mais pouvant avoir un hâle)
- ‡ **Sujets à peau intermédiaire** (peau claire bronçant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions très intenses).
- † **Sujet à peau assez résistante** (peau mate bronçant facilement sans jamais prendre de coups de soleil).

➤ **TYPE D'EXPOSITION**

- ☀☀☀ Exposition extrême (glaciers, tropiques ...)
- ☀☀ Exposition importante (plages, activités extérieures longues ...)
- ☀ Exposition modérée (vie passée au grand air)

➤ **CHOIX SELON SENSIBILITE DE LA PEAU ET EXPOSITIONS**

	☀	☀☀	☀☀☀
†	HAUTE PROTECTION	TRES HAUTE PROTECTION	TRES HAUTE PROTECTION
‡	MOYENNE PROTECTION	HAUTE PROTECTION	TRES HAUTE PROTECTION
‡	FAIBLE PROTECTION	MOYENNE PROTECTION	HAUTE PROTECTION
†	FAIBLE PROTECTION	FAIBLE PROTECTION	MOYENNE PROTECTION

## Guide de choix des produits de protection solaire

### 2- Les actifs dépigmentants :

Composés chimiques, naturels, ou synthétiques, les agents dépigmentants peuvent agir selon plusieurs types de mécanismes :

- Soit en bloquant la voie de synthèse de la mélanine à un niveau donné (inhibition parcompétition enzymatique, blocage des sites actifs, suppression de la synthèse ou de la maturation de la tyrosinase)
- Soit en bloquant le transfert des mélanosomes
- Soit enfin, en détruisant les mélanocytes et donc en diminuant le nombre de mélanocytes (mécanisme de mélanocytotoxicité, plus difficile à contrôler).

Il est généralement admis que les dépigmentants connus agissent par une combinaison de plusieurs de ces modes d'action.

Les dépigmentants sont employés à titre thérapeutique et esthétique. A ce titre, ils entrent aussi bien dans la composition de préparations pharmaceutiques que cosmétiques. Ces deux aspects sont d'ailleurs intimement liés dans la majeure partie des cas.

Il existe, de nos jours, de nombreux produits aux propriétés dépigmentantes, mais peu sont utilisables en cosmétologie en raison de leur tolérance médiocre et de la législation en vigueur.

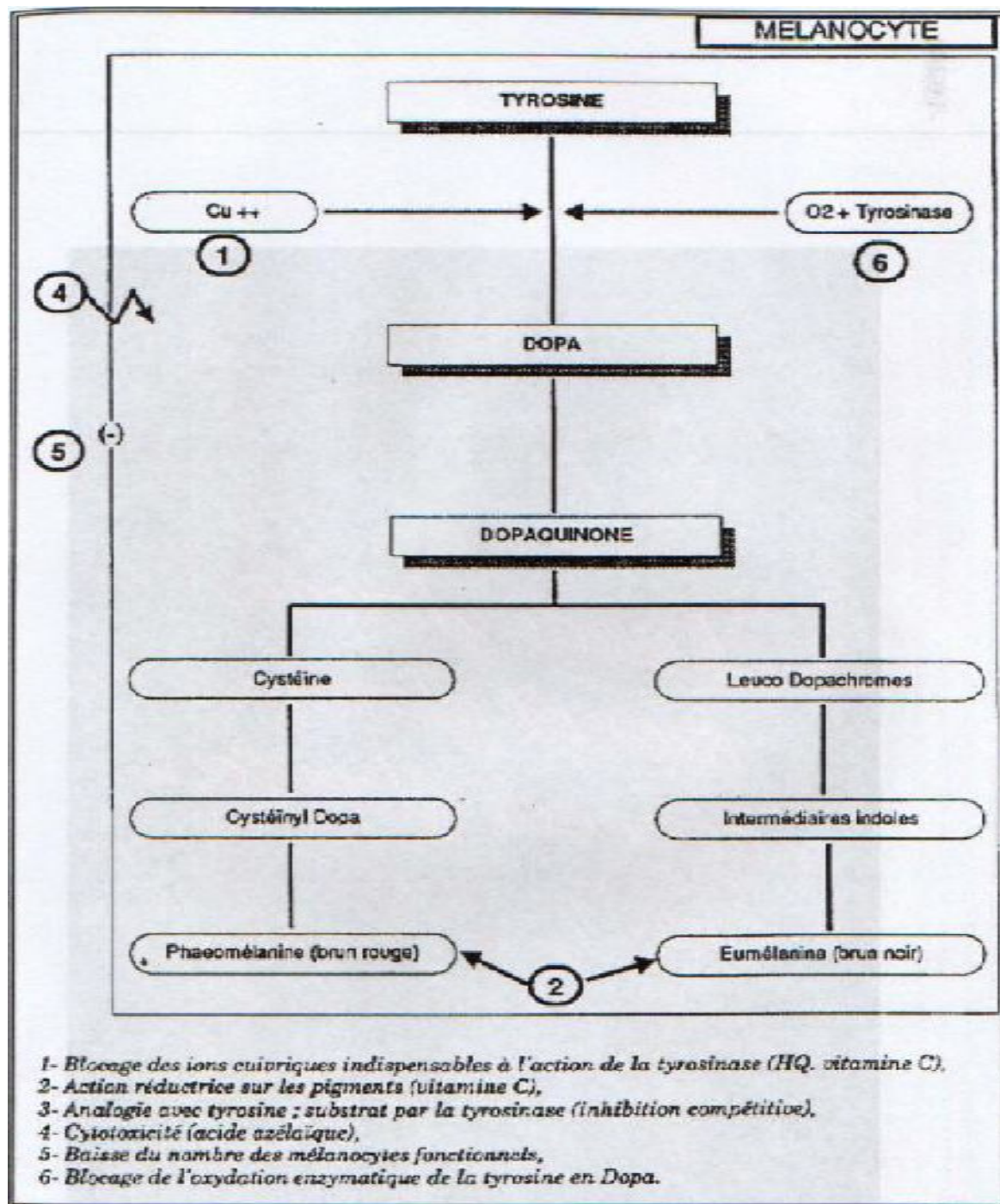
Les différentes stratégies pour limiter les taches sont : (Figure 84)

**1. Renforcer la prévention** : les rayons UVA et UVB contribuent pour beaucoup à la synthèse de mélanine. Tous les fabricants intègrent donc à leurs produits dépigmentants des écrans destinés à limiter l'apparition et la prolifération des taches.

**2. Favoriser la desquamation** : le processus de desquamation permet d'éliminer la mélanine présente dans les couches supérieures de l'épiderme, donc d'éclaircir les taches en faisant disparaître une grande partie de leurs pigments. C'est l'un des principaux modes d'action des acides.

**3. Limiter l'oxydation** : l'oxydation joue un rôle important dans tous les phénomènes de vieillissement et de pigmentation. Il convient donc de la réduire au maximum à l'aide de substances antiradicalaires.

4. **Inhiber la mélanogénèse** : la tyrosinase étant l'enzyme qui induit la synthèse de mélanine à partir de la tyrosine, en l'inhibant on limite la production de mélanine.



**Figure 84 : Mécanismes d'action des dépigmentants sur la mélanogénèse (50)**

## *1-1 Les actifs d'origine synthétique*

### *1-1-1 L'hydroquinone et ses dérivés*

L'hydroquinone est capable de diminuer le contenu épidermique en mélanine par inhibition compétitive de la tyrosinase. Par ailleurs, elle induit des altérations mitochondriales et des dégradations des mélanosomes dans les mélanocytes.

Depuis le 1er janvier 2001, les produits contenant de l'hydroquinone ne peuvent être délivrés que sous contrôle médical, La décision a été motivée par le potentiel carcinogénétique de l'hydroquinone, qui est un dérivé du benzène.

Cependant, l'hydroquinone est encore prescrite dans des préparations magistrales. Elle est souvent associée à la trétinoïne et à des corticoïdes (trio dépigmentant). C'est le principe de la formule bien connue de Kligman, dont plusieurs études contrôlées ont prouvé l'intérêt: (121)

- hydroquinone 5 p. 100 ;
- acide rétinoïque 0,10 p. 100 ;
- acétate de dexaméthasone 0,10 p. 100 ;
- onguent hydrophile.

Certains y adjoignent 0,20 p. 100 d'acide ascorbique, comme anti-oxydant, ou remplacent l'onguent hydrophile par un mélange d'éthanol et de propylène glycol à parts égales.

On l'applique deux fois par jour, pendant au moins douze semaines. Un traitement d'entretien est ensuite nécessaire.

Il est nécessaire de respecter des conditions d'utilisation particulières pour l'hydroquinone : utiliser un dosage faible en première intention, appliquer de petites quantités de produit sur de petites surfaces, éviter les applications trop fréquentes, limiter la durée d'utilisation.

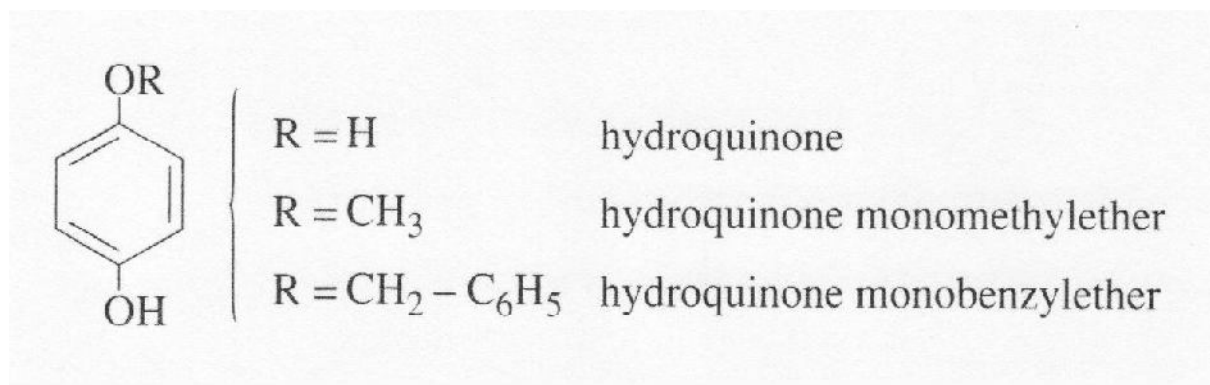
Éviter également l'exposition au soleil pendant le traitement et utiliser un produit antisolaire pendant et après le traitement. L'usage est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans.

Le seul dérivé d'hydroquinone commercialisé au maroc est le méquinol (DCI) ou monométhyl éther d'hydroquinone (MMEH).

Après application locale, il est oxydé en radicaux libres toxiques qui endommagent, de manière sélective, la membrane des lipoprotéines des mélanocytes. D'autre part, la synthèse de mélanine est inhibée par la liaison du principe actif à l'enzyme tyrosinase. On a décrit comme effets secondaires des phénomènes irritatifs, des sensibilisations allergiques, ainsi que quelques hyperpigmentations paradoxales. L'aspect des zones traitées est quelquefois inesthétique, avec une dépigmentation en confettis. Exceptionnellement, une hypomélanose peut être observée à distance du site d'application.

Il ne sera pas employé avant l'âge de 12 ans. On commence par l'utiliser deux fois par jour ; la fréquence d'application diminue ensuite parallèlement à l'amélioration clinique. Son effet est transitoire.

Ceci dit un traitement d'entretien est nécessaire pour éviter la repigmentation.



**Figure 85 : Formule de l'hydroquinone et de ses dérivés**

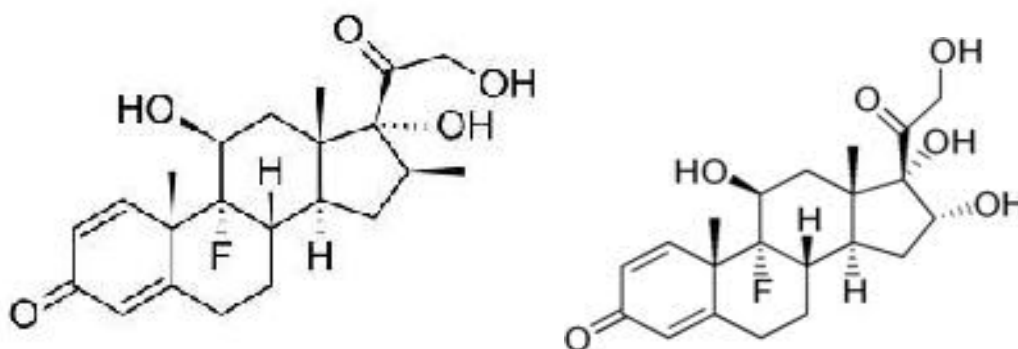
### 1-1-2 Les dermocorticoïdes

L'utilisation topique de certains corticoïdes locaux peut entraîner une dépigmentation cutanée. De ce fait ils ne sont généralement pas utilisés en monothérapie mais en association avec d'autres molécules.

Il s'agit notamment de la triamcinolone et de la bétaméthasone (figure 86). Ces molécules agissent en diminuant le nombre de mélanocytes fonctionnels et donc leur activité.

Cependant, les effets secondaires locaux sont multiples et d'autant plus marqués que le dermocorticoïde est plus puissant et que son utilisation est prolongée. Ainsi, on pourra observer une atrophie cutanée, la survenue de couperose, de pseudocicatrices stellaires, d'ecchymoses, de vergetures, une augmentation du risque infectieux ou encore l'apparition d'un glaucome ou d'une cataracte après application sur les paupières.

Les corticostéroïdes sont interdits en cosmétique.



**Figure 86 : Formule de la Bétaméthasone et de la Triamcinolone**

### 1-1-3 *acide rétinoïque*

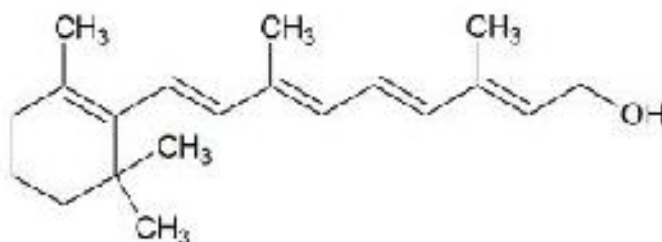
L'intérêt de l'acide rétinoïque (Figure 87) dans le traitement du mélasma et des réactions cutanées liées à l'exposition solaire chez la personne âgée date des années 90. Après traitement, l'examen histologique révèle une diminution de l'hyperplasie mélanocytaire.

Par ailleurs, des études *in vitro* ont démontré que l'acide rétinoïque était capable d'inhiber la mélanogénèse par diminution de l'expression de la tyrosinase et de la TPR2.

L'acide rétinoïque topique, à la concentration de 0,1% et en monothérapie, améliore significativement les hyperpigmentations, cependant il faut se rappeler que l'acide rétinoïque est fortement déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse étant donné son pouvoir tératogène majeur.

Des réactions cutanées plus ou moins sévères (érythèmes avec ou sans desquamation) ont été rapportées suite à son usage.

L'acide rétinoïque est interdit en cosmétique.



**Figure 87 : Formule de l'acide rétinoïque (Vitamine A acide, trétinoïne)**

#### *1-1-4 L'acide azélaïque*

Il est obtenu par dégradation oxydative de l'acide ricinoléique.

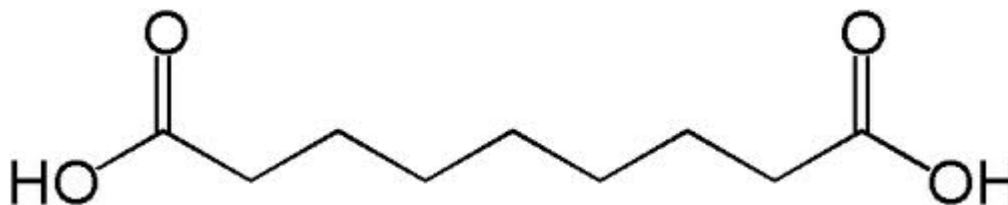
L'application topique d'acide azélaïque (Skinoren®) est sans effet sur la peau normalement pigmentée. En revanche, il est susceptible d'agir sur les mélanocytes hyperactifs ou anormaux.

L'acide azélaïque (Figure 88) aurait une action inhibitrice sur une enzyme membranaire, la thiorédoxine réductase dont le substrat est un inhibiteur de la tyrosinase. (51)

L'acide azélaïque à 20%, à raison de 2 applications par jour, sur de longues périodes, manifeste une efficacité équivalente à celle de l'hydroquinone dosée à 2 ou 4%.

La tolérance est bonne et les effets indésirables les plus fréquents sont des érythèmes transitoires.

L'emploi de l'acide azélaïque en cosmétique est autorisé. Cependant, son association avec l'hydroquinone et les stéroïdes topiques est interdite dans ce domaine.



**Figure 88:** Formule de l'acide 1,7-heptanedioïque, acide nonanedioïque

#### *1-1-5 Le trioxopimélate d'éthyle*

Diéthyl acétone dioxalate, heptane dioïque acide trioxodiester (TPE®)

Le TPE® est obtenu au cours d'une étape de la synthèse de l'acide chélidonique. Il inhibe la formation de mélanine en inhibant la tyrosinase. Après 2 mois de traitement, une diminution de la pigmentation est observée due à une réduction de la quantité de mélanine dans les cellules. Afin d'obtenir une plus grande activité, le TPE® est utilisé sous forme de liposomes à différentes concentrations dans les produits cosmétiques.

Il n'est pas encore employé dans les préparations pharmaceutiques.

Il ne provoque pas d'irritation cutanée. Des tests de mutagenicité et d'hypoallergénicité ont été menés et aucun effet négatif n'a été constaté.

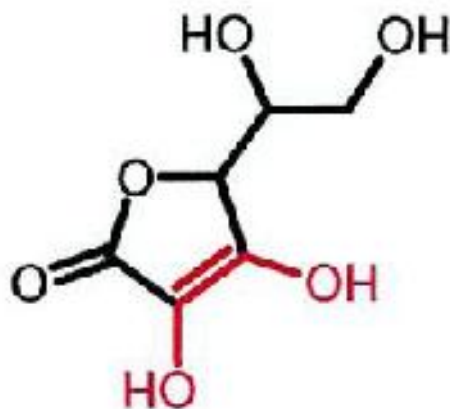
#### *1-1-6 L'acide ascorbique ou vitamine C*

Connue depuis longtemps pour ses effets blanchissants de la peau, la vitamine C (Figure 89) est utilisée en cosmétologie pour éclaircir le teint et atténuer certaines hyperpigmentations.

Cette action est due aux propriétés réductrices de la vitamine C, qui interrompt les oxydations en chaîne qui mènent de la tyrosinase aux mélanines. Par ailleurs, l'acide ascorbique favorise la desquamation.

Le plus utilisé, le *magnésium ascorbyle phosphate* de meilleure efficacité, entraîne une dépigmentation de la peau saine et des hypermélanoses. Il sera hydrolysé au niveau de la peau par les phosphatases cutanées libérant ainsi la vitamine C. (50,123)

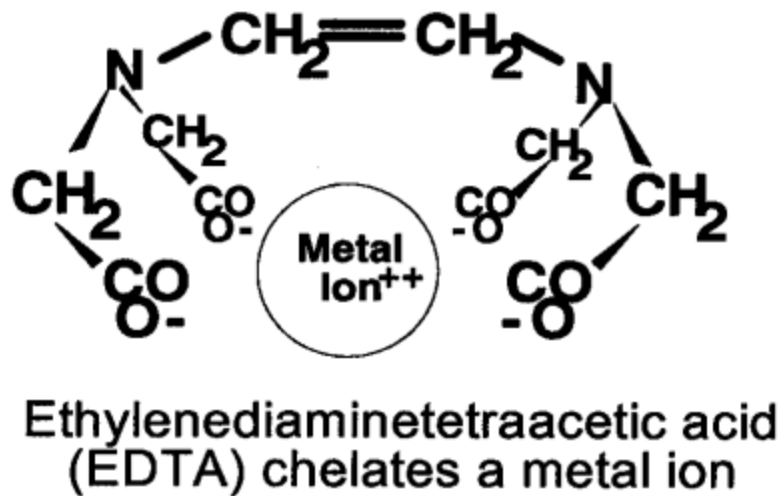
La vitamine C et ses dérivés sont autorisés en cosmétique.



**Figure 89 : Formule de la vitamine C**

#### 1-1-7 L'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA)

L'EDTA (fig.23) est utilisé comme agent chélateur des cations divalents, notamment les ions  $\text{Cu}^{2+}$ , ce qui freine la mélanogenèse, le cuivre étant un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique de la tyrosinase.



**Figure 90 : Formule de l'EDTA**

1-1-8 4-Isopropylcatéchol (4-IPC)

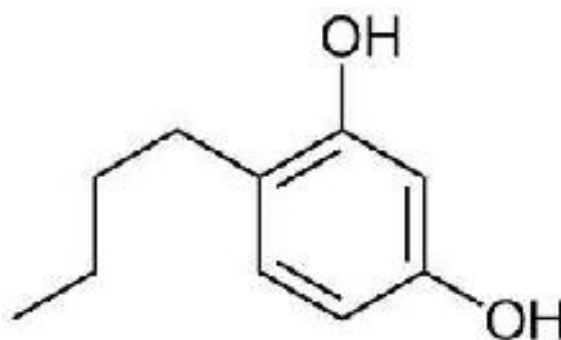
Le 4-IPC est un dépigmentant très efficace. Il a une action sélective sur les mélanocytes qui sont soit détruits, soit inactivés. Il présente des effets secondaires : érythème, brûlures, desquamation, eczéma, dépigmentation dite en « confetti » aux points d'application.

Il est nécessaire de pratiquer un traitement d'entretien pour éviter des récurrences.

1-1-9 4-n-butylrésorcinol

Le 4-n-butylrésorcinol (Rucinol®) (Figure 91) est un inhibiteur des voies de synthèse de la mélanine. Il inhibe d'une part la tyrosinase,

réduisant ainsi la quantité de mélanine produite et d'autre part la TRP-1 impliquée dans les étapes de la synthèse des eumélanines.



**Figure 91: Formule du 4-n-butylrésorcinol**

Actuellement, cette molécule n'est pas interdite en cosmétique.

#### 1-1-10 Diacétyl-boldine

La diacétyl-boldine (Lumiskin®) est synthétisée à partir de la boldine. Elle ralentit la pigmentation en agissant à 2 niveaux :

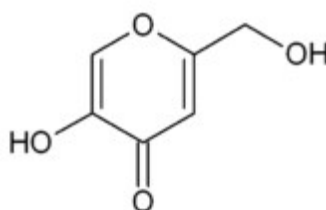
- directement sur l'activité des mélanocytes par blocage de la tyrosinase sous forme inactive. Elle agit sur la concentration de l'ion calcium (Ca<sup>++</sup>). Le calcium joue un rôle dans la mélanogénèse lorsque celle-ci est stimulée par les rayons UV. Une perturbation du flux calcique entraîne une dérégulation de la tyrosinase qui reste sous sa forme pré-tyrosinase inactive ;
- indirectement par perturbation des inter-relations kératinocytes/mélanocytes mises en jeu lors des stimulations UV.

Elle est active en particulier sur les peaux foncées.

## *1-2 Les actifs d'origine fermentaire*

### L'acide Kojique

Obtenu par un procédé de fermentation à l'aide de la souche *Aspergillus oryzae*, l'acide kojique (Figure 92) est un actif largement utilisé dans les soins éclaircissants. C'est un inhibiteur de tyrosinase, qui agit en particulier en chélatant les ions cuivriques. Cette molécule pose actuellement des problèmes d'ordre toxicologique, puisqu'elle s'avère mutagène.

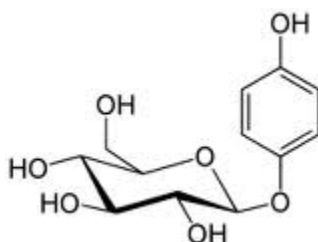


**Figure 92 : Formule de l'acide kojique (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> ; 5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-pyrone)**

## *1-3 Les actifs d'origine végétale*

### *1-3-1 L'arbutine*

L'arbutine (Figure 93) également appelé arbutoside est un hétéroside phénolique. Par hydrolyse sous l'action de l'enzyme émulsine ou des acides dilués à chaud, il donne de l'hydroquinone.



**Figure 93 : Formule de l'arbutine**

L'arbutine possède les mêmes propriétés dépigmentantes que l'hydroquinone. Elle est cependant mieux tolérée que l'hydroquinone.

#### 1-3-2 L'extrait de réglisse

Le réglisse est une plante utilisée dans le traitement des troubles de l'hyperpigmentation.

#### 1-3-3 L'extrait de racine de mûrier du Japon

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).

#### 1-3-4 Les alphahydroxyacides (AHA)

Ces actifs ont de multiples intérêts en cosmétologie : hydratants à faible concentrations (<5%), kératolytiques et donc dépigmentants au-delà. (33) (50)

#### 1-3-5 Les plantes à flavonoïdes

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

En voici quelques exemples :

- L'artichaut
- l'achillée millefeuille
- La matricaire
- La scutellaire
- Le mandarinier

### **3-Les autres méthodes de dépigmentation**

Au delà des agents locaux de dépigmentation il existe de nombreuses autres méthodes pour lutter contre les taches pigmentaires : (27)

- **Le maquillage**, qui n'est pas un véritable traitement, peut aider à dissimuler une zone hyperpigmentée de petite taille (maquillages correcteurs, comme Couvrance® (Avène) et Unifiance® (La Roche Posay).

- **La cryothérapie** est utilisée sur certaines lésions épidermiques, comme les lentigos actiniques. Elle peut donner lieu à des séquelles dyschromiques hypo- ou hyperpigmentées. On préférera le N2O et la neige carbonique à l'azote liquide, trop violent.

- **Les peelings** permettent un décapage épidermique plus ou moins intense. On utilise des acides de fruits (AHA) à forte concentration, principalement l'acide glycolique de 20 à 70% (50). Ils sont réalisables sur peau noire (145), mais avec grande prudence, pour éviter une réaction paradoxale c'est-à-dire une dépigmentation accentuée de la peau. L'acide glycolique est utilisé seul ou en association avec les acides kojique et trichloracétique ; certains y ajoutent 4% d'hydroquinone. Les *peelings* peuvent donner de bons résultats, mais sont à proscrire chez les sujets à peau foncée en raison du risque d'hypermélanose post-inflammatoire

- **La microdermabrasion** est efficace pour les lentigos séniles du dos des mains, du visage et des bras. Elle peut occasionner une hyperpigmentation réactionnelle. Sur les pigmentations non mélaniques (tatouages), elle est utilisée en complément des lasers ou de la chirurgie, pour corriger les cicatrices ; elle est inefficace sur les pigments profonds.

- **Plusieurs lasers** sont utilisés pour le traitement des lésions pigmentées.

Le laser rubis émet une longueur d'onde rouge de 694 nm, sélectivement absorbée par les mélanosomes. L'hémoglobine n'est pas stimulée ; il n'y a donc pas de lésion des capillaires cutanés. Ainsi le risque de formation de cicatrices est faible, et la peau est cliniquement normale après la séance. Ses indications sont identiques à celles des lasers alexandrite (755 nm) et Nd-YAG (1 064 nm). Des lasers non pigmentaires, comme le CO<sub>2</sub> et l'erbium-YAG, sont quelquefois utilisés. Ils sont plus destructeurs et laissent davantage de cicatrices.

Le laser CO<sub>2</sub> ou la lampe flash permettent un resurfaçage léger, qui atténue les dyschromies actiniques.

Enfin, même s'il est moins spécifique et occasionne un purpura transitoire, le laser à colorant pulsé (510 nm) peut également être utilisé pour traiter des hyperpigmentations.

De plus en plus, on a tendance à associer au cours d'un même traitement des lasers différents : on utilise le laser CO<sub>2</sub> pour détruire les mélanocytes, puis l'alexandrite pour éliminer secondairement la mélanine

dermique. La combinaison semble éviter l'hyperpigmentation périphérique fréquemment observée avec les lasers CO2 utilisés seuls.

- **Les lampes pulsées** sont utilisées pour le traitement de grandes zones, en quelques séances.

#### **4-Traitements chirurgicaux**

Le traitement chirurgical peut aller d'une simple biopsie exérèse d'une lésion pigmentaire à une excision complète de la lésion avec recoupe en cas de marges positives, nécessitant parfois des gestes multiples, des hospitalisations répétées et l'usage de techniques d'expansion cutanée.

Aussi le curtage cutané chirurgical trouve sa place au cours de certaines hypermélanoses chez l'enfant.

#### **5-Surveillance**

La surveillance est souvent une alternative préférable à la chirurgie dans certaines lésions pigmentaires. Elle peut se baser sur la mesure des lésions, la réalisation de calques ou de photographies. Les appareillages numériques de vidéodermoscopie permettent une surveillance très précise des lésions les plus atypiques non excisées.

La surveillance doit être systématique chez les individus ayant au moins l'un des facteurs de risque suivant : antécédent personnel ou familial de mélanome, antécédent de lésions pigmentaires atypiques, nombre accru de lésions pigmentaires, ces patients doivent être surveillé régulièrement (autosurveillance et surveillance spécialisée dermatologique)

### **Les indications thérapeutiques :**

Le traitement des hypermélanoses doit être celui de leur cause à chaque fois que cela est possible. Les hypermélanoses diffuses ont une cause médicale qui est souvent accessible à un traitement.

Supplémentation hormonale au cours des hypermélanoses endocriniennes (exemple : régression de la symptomatologie cutanée à l'administration d'une corticothérapie chez l'enfant atteint de la maladie d'Addison)

Supplémentation vitaminique, protéique, régime sans gluten au cours des hypermélanoses carencielles.

Ce qui entraîne aussi la disparition du trouble pigmentaire.

Aussi il est nécessaire de supprimer tous les facteurs potentiellement aggravants : produits photosensibilisants (parfums), exposition solaire, éviter le grattage au cours des dermatoses d'origine virale (varicelle), mettre l'enfant sous anti histaminiques s'il le faut.

Eviter aussi les substances irritantes, qui peuvent entraîner une mélanodermie post-inflammatoire, surtout chez les sujets à peau foncée.

Sans oublier l'arrêt du produit toxique en cause (médicament, produit chimique... respecter les posologies ainsi que les recommandations du médecin traitant, éviter de manipuler des produits chimiques qui peuvent occasionner des hypermélanoses et surtout les mettre hors de la portée des enfants.

-les actifs depigmentants qui ont montré leur efficacité dépigmentante dans le traitement des hypermélanoses cicatriciels et **POST INFLAMMATOIRE** sont :

L'acide rétinoïque, les lasers, Les peelings, L'hydroquinone serait davantage active sur les hyperpigmentations post-inflammatoires, Le méquinol, n-butylrésorcinol

L'acide azélaïque est prescrit au cours **des hypermélanoses toximédicamenteuses et chimiques.**

**TACHES CAFE AU LAIT :** La plupart des taches café au lait isolées s'éclaircissent avec le temps et certaines disparaissent, ce qui n'est pas le cas des taches café au lait associées aux syndromes génétiques. Différents types de laser ont été essayés. Toutefois, les résultats sont décevants dans l'ensemble, car ils sont de courte durée, ceci dit les taches café au lait isolées nécessitent juste une surveillance contrairement à celles associées aux syndromes génétiques (neurofibromatose, syndrome de McCun Albright,...) dont le traitement est avant tout étiologique.

**EPHELIDES :** ont tendance à s'effacer avec l'âge (c'est entre cinq et quinze ans en général qu'elles sont le plus évidentes, donc une simple protection contre les UV suffit, ceci dit l'appréciation des taches de rousseur varie selon les personnes. Si certains leur trouvent un charme fou, d'autres souhaitent les atténuer. Comme pour les **LENTIGINES SOLAIRES**, on propose des traitements à base d'hydroquinone, d'acide ascorbique ou vitamine ou d'acide kojique (crèmes) parfois combinées avec le trétinoïde, ou la destruction par cryothérapie, peeling chimique à l'acide

trichloracétique à 40% ou laser, le pourcentage d'efficacité après un passage est difficile à déterminer car variable selon les études (ou non précisé) et opérateur-dépendant, aussi il a été démontré que l'acide azélaïque est efficace au coues de la mélanose de dubreuilh.

**LE MELANOME ACRAL LENTIGINEUX :** nécessite une exérèse chirurgicale avec une large marge de sécurité d'au moins 2 cm.

**LENTIGINOSES :** entrants dans un tableau syndromique ; le traitement est donc étiologique.

**NAEVUS :** En dehors des cas de doute diagnostique pour un mélanome ou de l'apparition de signes faisant craindre la transformation maligne d'un nævus, l'exérèse n'est pas indiquée.

L'exérèse peut être réalisée dans un but esthétique, sur demande du patient, en raison de la localisation, d'une gêne ou d'une irritation du nævus (zones de friction vestimentaire), même si dans ce dernier cas, il n'existe pas de risque de dégénérescence accru. Il faut peser cette indication en fonction du risque cicatriciel.

On peut parfois proposer une exérèse des lésions situées dans les endroits difficiles à surveiller (espace interorteil, plante, périnée ou cuir chevelu), tout en sachant que le potentiel malin dans ces localisations n'est pas majoré, et que les cicatrices peuvent être douloureuses dans certaines de ces topographies.

Si l'exérèse est réalisée, elle sera toujours complète, avec une marge de 1 à 2mm et analyse histologique de la pièce. Le « *shaving* » des nævus dermiques est une technique chirurgicale plus discutable. Il ne doit en tout

cas jamais être réalisé en cas de suspicion clinique de mélanome, car ce mode d'exérèse est quasi toujours incomplet en profondeur. Il persiste ainsi souvent un contingent de cellules næviques dans le derme profond. Ces cellules résiduelles peuvent donner naissance à une nouvelle lésion pigmentaire, atypique cliniquement, et dont l'image histologique est proche de celle retrouvée dans les mélanomes à un stade précoce. Ce phénomène a été décrit sous le terme de « pseudomélanome d'Ackerman » ou de nævus récurrent ; il peut également survenir lors d'une exérèse classique incomplète ou lors du traumatisme d'un nævus. L'organisation lentigineuse des mélanocytes, l'absence de mitoses, l'existence d'une fibrose cicatricielle et surtout la relecture des lames initiales permettent de rétablir le diagnostic.

**Naevus acral** L'exérèse chirurgicale d'un nævus acral n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique avec un éventuel mélanome. La destruction de telles lésions sous le prétexte qu'elles sont moins facilement accessibles à la surveillance que d'autres doit être mise en balance avec le risque de création de cicatrices douloureuses, notamment sur les plantes.

**NAEVUS DE SPITZ :** Le traitement consiste en une excision complète de la lésion, avec recoupe en cas de marges positives. Elle est habituellement conseillée, surtout en cas de modification récente de la couleur, de la taille ou de la forme. On préconise également un suivi des patients opérés, surtout à l'âge adulte. Les récurrences, même si elles sont rares, surviennent le plus souvent en cas d'exérèse incomplète, dans un délai moyen de 12 mois, et prennent un aspect de « pseudomélanome », ce

qui rend le diagnostic différentiel anatomopathologique encore plus difficile.

**NAEVUS CONGENITAUX :** Le traitement des grands nævus congénitaux est très difficile, et fait encore l'objet de controverses. L'excision chirurgicale doit être proposée lorsqu'elle est techniquement possible sans être trop délabrante. Les alternatives que sont la dermabrasion, le laser CO<sub>2</sub>, le curetage en période néonatale, permettent d'obtenir un résultat cosmétique acceptable (avec cependant une pousse de poils tardive compromettant parfois le bon résultat cosmétique initial). Aucune méthode chirurgicale ne peut être considérée comme anatomiquement complète, et ne peut donc éliminer complètement le risque de transformation en mélanome. Donc avant d'envisager un traitement chirurgical lourd, on doit peser l'impact négatif éventuel des interventions répétées sur le développement psychologique de l'enfant. Pour les nævus congénitaux de taille moyenne ou de petite taille, l'excision systématique n'est pas la règle. Elle doit en revanche être proposée en cas de retentissement psychosocial défavorable de la lésion. Une surveillance régulière, parfois aidée de clichés photographiques peut être proposée. L'évolution naturelle des nævus congénitaux, en termes de taille et de pigmentation, rend évidemment cette surveillance difficile. La biopsie des zones suspectes pourra être proposée au cours de cette surveillance.

**LE NAEVUS DE SPILUS :** Le nævus sur nævus est habituellement bénin, et moins d'une vingtaine de cas de mélanomes associés ont été rapportés. Le risque semblerait plus important dans les formes

dysplasiques ou congénitales. L'exérèse n'est indiquée qu'en cas d'aspect clinique atypique des éléments pigmentés ou de modification de la lésion.

**NAEVUS DE BECKER** Les traitements au laser alexandrite ou à lumière pulsée sont les seuls traitements qui peuvent venir au bout et de l'hypermélanose et des poils qui la couvrent au cours de cette pathologie, L'implantation des poils d'un naevus de Becker est plus profonde que la normale. C'est pourquoi il faut un nombre important de séances avant d'obtenir un résultat efficace. Ne pas s'arrêter en cours de traitement. Prévoir entre 10 et 20 séances étalées sur 2 à 4 ans.

**TACHE MONGOLIQUE :** elle pâlit progressivement et a en principe cliniquement disparu dans la première décennie, ainsi elle nécessite juste une surveillance clinique.

**NÆVUS D'OTA ET D'ITO :** Le traitement, à but essentiellement esthétique, peut reposer sur les lasers émetteurs de longueurs d'ondes sélectives pour les mélanosomes, avec des temps d'impact brefs et une puissance élevée (laser Q-switched)



## *IV. Discussion*



Les hypermélanoses sont très nombreuses ; on les regroupe en deux familles :

- Les hypermélanoses avec facteurs génétiques
- Les hypermélanoses sans facteurs génétiques

### Epidémiologie

#### **A) les hypermélanoses avec facteur génétiques :**

##### ➤ Taches café au lait :

Dans les littératures, on décrit que les taches café au lait peuvent être présente à la naissance ou apparaître dans les premières années de vie, Environ 2 % des nouveau-nés en ont une ou plus. Ce chiffre grimpe à 30% chez les nouveau-nés de race noire, Cette prévalence augmente de beaucoup durant l'enfance de sorte qu'en moyenne 25% des enfants de un à quinze ans (toutes races confondues) en ont une ou deux. La prévalence diminue ensuite chez les adultes, ces taches touchent aussi bien les filles que les garçons, ce qui corrobore à notre série de 8 cas qui porte sur 4 filles et 4 garçons dont 6 ont la peau foncée et 2 l'ont claire.

##### ➤ Les naevi :

Le sexe féminin est prédominant dans notre série.

A ce sujet dans la littérature, on note une prédominance féminine. Chez LATOUCHE (182), sur 61 observations on trouve 42 filles et 19 garçons ; chez LANIER (183), sur 67 observations on note 38 de sexe féminin et 29 de sexe masculin, et chez BELLIER-WAAST (184), 55% de sexe féminin et 45% de sexe masculin.

Dans notre série 17 cas, la localisation est : faciale (2 cas), tronc (9 cas), main (1 cas). Sachant que le naevus peut siéger à n'importe quelle région du corps, on note qu'il y'a une différence de résultats d'un auteur à l'autre ; cependant trois localisations restent prédominantes :

-face et cuir chevelu

-tronc

-membres

➤ Ichtyoses

Les ichtyoses sont des génodermatoses correspondant à une anomalie de la kératinisation, elles sont rares, 1/300 000 naissance.

**- Données épidémiologiques :**

Les incidences sont regroupées dans le tableau suivant :

<b>Ichtyose congénitale</b>	<b>Incidence (cas /nouveau-nés)</b>
<b>-ichtyose vulgaire</b>	1/250 (190)
<b>-ichtyose récessive liée à l'X</b>	1/2000-10000 (191)
<b>-ichtyose lamellaire</b>	1/500000 (192)
<b>-érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche</b>	1/300000 (192)
<b>-érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse</b>	1/300000 (193)
<b>-Bébé collodion</b>	1/50000 (194) 5/50000 (195)
<b>-Foetus Arlequin</b>	1/300000 (196)

Notre étude a concerné 37 cas d'ichtyose dont 6 ont gardé des séquelles pigmentaires.

**- Le sexe :**

Dans la littérature trois parmi les quatre principales ichtyoses congénitales touchent de façon égale les deux sexes, seule l'ichtyose récessive liée à l'X touche le garçon.

➤ *Taches mongoliques :*

Les taches mongoliques sont des taches de naissance qui touche d'après la littérature 95% des nouveau né métisses, 80% des asiatiques ; 70,1% chez les latinos Américains, et 9,1% des blancs, de même que la moitié des nouveau né de descendance hispanique en sont également porteurs. Si on cherche un peu, on s'aperçoit qu'un nourrisson blanc sur dix l'arbore, témoignant ainsi du caractère métissé des populations du monde.

➤ *Le syndrome de weary kindler :*

Le syndrome de Kindler (SK) est une génophotodermatose autosomique récessive rare. La transmission autosomique récessive est un argument diagnostique important, expliquant la fréquence non négligeable des cas familiaux.

➤ *Incontinentia pigmenti :*

L'incontinentia pigmenti est une génodermatose rare de transmission dominante liée à l'X qui affecte surtout les filles, elle touche 1 fille sur 10000. Elle est souvent létale chez les sujets de sexe masculin, caractérisée par une atteinte de certains dérivés ectodermiques : peau, dents, rétine,

système nerveux. Elle a donc été rangée dans le vaste groupe des dysplasies ectodermiques. L'hyperpigmentation linéaire, correspondant à l'incontinence pigmentaire histologique (incontinentia pigmenti) est hautement évocatrice mais non caractéristique. Il est observé dans plus de 90% des cas. Ce qui corrobore à notre série qui faite de 3 cas seul 2 d'entre eux ont manifesté une hypermélanose, aussi notre série est majoritairement féminine correspondant ainsi aux donnés de la littérature.

➤ *Xeroderma pigmentosum* :

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare, la prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) du xeroderma pigmentosum varie de 1 à 4 cas pour 1 000 000 en Europe et aux Etats-Unis à 1 cas pour 100 000 au Japon, dans les pays du Maghreb ou au Moyen-Orient. Le Japon et le Maghreb sont donc les deux régions du monde à forte prévalence. Le XP affecte aussi bien les garçons que les filles, La moitié des personnes atteintes manifeste dès le plus jeune âge des taches pigmentaires avec une légère prédominance masculine cela peut s'expliquer par la tendance des jeunes garçons à vouloir sortir jouer et ainsi s'exposer au soleil plus que les filles. Ceci correspond à notre série qui est faite de 10 cas, 5 parmi eux ont développé des taches pigmentaires soit la moitié avec une légère prédominance masculine (4 garçons pour une fille).

## **B) Les hypermélanoses sans facteurs génétiques :**

### **➤ Métabolique :**

#### **Niemann-Pick** (sur le visage, en pseudo-chloasma)

Notre série comprend 1 cas d'hypermélanose d'origine métabolique portant sur la maladie de Niemann-Pick, il s'agit d'un garçon qui présente des taches café au lait au niveau de la face, le siège de prédilection, d'après les données de la littérature, des pigmentations observées au cours de cette pathologie.

### **➤ Maladies endocriniennes :**

Notre étude met en exergue que 2 enfants de notre série ont gardé des pigmentations mélaniques suite à la maladie d'Addison « maladie bronzée », il s'agit d'une maladie rare, avec une incidence annuelle comprise entre 4 et 6 nouveaux cas par million d'habitants, tendant à croître avec le temps, Il a été démontré que le rapport garçons/filles est de 1/2,5, ce qui correspond à notre série qui est à prédominance masculine, aucune prédisposition raciale n'est associée à cette maladie. L'apparition des hyperpigmentations observées au cours de cette pathologie sont de l'ordre de 97% selon une étude effectuée au pays bas.

<b>Dix des plaintes et symptômes de la maladie d'Addison, les plus fréquemment évoqués</b>	<b>%</b>
Sensation de fatigue ou de faiblesse	99
<b>Augmentation de la pigmentation de la peau ou des muqueuses</b>	<b>97</b>
Perte de poids involontaire	89
Nausées	86
Vertiges en position debout (orthostatiques)	84
Hypotension	82
Sensation de fatigue ou de faiblesse mentale	80
Perte d'appétit	80
Besoin accru de sel	78
Vomissements	70

*Source: Rapport du NVACP, des Pays Bas (Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten)*

➤ **Par agents physiques :**

Pour illustrer ce chapitre, nous avons inclut dans notre série un cas d'engelure qui a gardé des taches pigmentaires séquellaires parmi les 4 cas que comporte notre étude, cependant ce chapitre englobe toutes les hypermélanoses causées par les agents physiques dont le plus important est le soleil qui cause à lui seul 63 % des hypermélanoses parmi toutes les autres causes citées dans notre étude. Une chose demeure immuable, toute exposition au soleil va accentuer la coloration de la peau et de ce fait aggraver le problème d'hyperpigmentation,

Une *exposition répétée au soleil* avec une répétition des coups de soleil augmente le risque de développement de tumeurs cutanées, et surtout du mélanome.

➤ **Toximédicamenteuse et chimique :**

D'après la littérature, chez certains patients, des séquelles cutanées, unguéales et muqueuses peuvent persister à très long terme, sous la forme de macules hyperpigmentées à la suite d'une toxidermie médicamenteuse, notre série en est la parfaite illustration : sur 30 cas, 11 ont développé des taches pigmentaires après guérison, soit 37%, avec une prédominance chez les enfants ayant une peau foncée.

➤ **Infectieuses**

Notre étude comporte 112 cas d'enfants atteints de dermatoses infectieuses : parasitaires, virales ou encore fongiques, 50 parmi eux ont gardé des séquelles pigmentaires, soit 44%, avec une prédominance masculine, rappelons le, notre étude comporte une série du Pityriasis vesicolor qui peut être à l'origine de cette prédominance masculine, ceci s'explique par le fait que les garçons ont plus tendance à aller à la plage et aux piscines publiques là où le germe du pityriasis sévit, et ce plus que les filles.

Nous constatons aussi que les enfants à peau foncée développent plus des taches pigmentaires post infectieux, aussi rappelons le, notre série comporte 54 d'enfants atteints de gale ainsi que 9 cas de zona, se sont des infections qui provoquent des sensations de grattages ceci s'ajoute à la

nature de la peau foncée de ces enfants, ce qui favorise l'apparition des taches mélaniques.

Cependant un autre constat s'impose concernant notre série c'est la notion d'infections trainantes dues à une discipline médicale et hygiénique insuffisante, aggravées par le niveau socioéconomique bas des parents.

De ce fait, ces constats correspondent aux données de la littérature qui rassemble les facteurs favorisant l'apparition des taches pigmentaires après un épisode infectieux en trois facteurs :

*1- Facteurs qualité :*

La peau noire "marque facilement" parce qu'elle contient des cellules qui fabriquent du pigment mélanique plus foncé (eumélanine) en plus grand nombre et sur toutes les couches de l'épiderme. Au contraire d'une peau blanche qui en fabrique que sur la première couche de cet épiderme.

Sous l'influence de traumatismes dus à des grattages des tâches brunes et des zones plus foncées apparaissent.

*2- Facteurs discipline thérapeutique :*

Généralement les dermatoses infectieuses demandent une hygiène corporelle et environnementale particulière ou quel cas, l'infection persiste pouvant s'aggraver, les instructions médicales sont pourtant simple et facile à appliquer : -éviter l'exposition au soleil

-appliquer des crèmes protectrice contre le soleil :

Les recommandations de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) peuvent vous servir de guide.

	Exposition extrême (glaciers, tropiques, etc.)	Exposition importante (plage, activités extérieures longues, etc.)	Exposition modérée (vie passée au grand air)
<b>Sujet extrêmement sensible au soleil - Peau blanche, laiteuse, taches de rousseur, ou prenant toujours des coups de soleil, antécédents de cancers cutanés</b>	Très haute protection FPS de 50+.	Très haute protection FPS de 50+.	Haute protection FPS de 30 ou 50
<b>Sujet sensible au soleil - Peau claire, souvent avec quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn, sujet prenant souvent des coups de soleil mais pouvant bronzer</b>	Très haute protection FPS de 50+.	Haute protection FPS de 30 ou 50	Moyenne protection FPS de 15, 20 ou 25
<b>Sujet à peau intermédiaire - Peau claire bronçant facilement, ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions intenses</b>	Haute protection FPS de 30 ou 50	Moyenne protection FPS de 15, 20 ou 25	Faible protection FPS de 6 ou 10
<b>Sujet à peau assez résistante - Peau mate bronçant facilement sans jamais prendre de coups de soleil</b>	Moyenne protection FPS de 15, 20 ou 25	Faible protection FPS de 6 ou 10	Faible protection FPS de 6 ou 10

- Hygiène corporelle et de la literie

- traitement spécifique (antibiotiques locaux, généraux, antiseptiques, anti inflammatoires...) avec respect des posologies.

Ceci permet de prendre en charge correctement ces dermatoses et d'éviter parfois l'installation des hypermélanoses.

### *3- Facteurs socioéconomique :*

Les parents issus de milieu défavorisé se trouvent parfois dans l'incapacité de suivre les recommandations du médecin par manque de sensibilisation, d'alphabétisation ou encore par manque de moyens.

➤ **Inflammatoires**

Notre étude porte sur 81 cas, 43 parmi eux ont développé une hypermélanose soit 53%.

La cause inflammatoire couvre à elle seule 32% de la totalité des hypermélanoses, soit le un tiers d'après la littérature, toute inflammation cutanée peut laisser des séquelles pigmentaires.

Ceci étant, notre série inclut la dermatite atopique dont les complications médicamenteuses secondaires au traitement par dermocorticoïdes concernent 63% des patients de notre série, les règles de prescriptions sont pourtant simples et doivent être rappelées à chaque consultation, aussi la prescription des dermocorticoïdes au cours des surinfections vient aggraver la symptomatologie et favorise ainsi l'apparition de pigmentation séquellaire.

Ce qui nous amène à comprendre la réticence de certaines écoles à utiliser les dermocorticoïdes pour leurs effets dépigmentant. Car certes celle-ci peuvent être très efficace quand elles sont utilisées correctement, par contre elles peuvent avoir l'effet inverse et devenir ainsi pigmentantes au cours d'une mauvaise observance c'est ce qu'on appelle « l'effet rebond des dermocorticoïdes »

*Aspects clinique*

Généralement les hypermélanoses se manifestent par les lésions cutanées à type de taches plates ou saillantes brun clair, bistre, marron foncé parfois noirâtre, de couleur homogène ou hétérogène, leurs limites peuvent être nettes ou floues, leurs contours sont réguliers ou déchiquetés.

Parfois, il s'agit de petites lésions émiettées, leur taille peut aller de 1 à quelques centimètres de grand axe, mais elles peuvent varier de quelques millimètres à de vastes plaques de 20 centimètres ou plus, prenant parfois la moitié du corps, les hypermelanoses peuvent revêtir plusieurs aspects qui changent progressivement ou non avec la croissance de l'enfant, selon leur causes elles peuvent être isolées, réticulées ou encore diffuse, la présence de poile peut être noter au cours de certaines hypermelanoses.

Cependant les hyperpigmentations peuvent résulter d'une anomalie qualitative ou quantitative des constituants normaux de la peau, ou alors de la présence d'une substance anormalement présente dans la peau, de ce fait par abus de terminologie, les termes d'hypermélanose et d'hyperpigmentation sont souvent utilisés indifféremment. Pourtant, même si l'hypermélanose est une cause fréquente d'hyperpigmentation, ce terme implique une augmentation du contenu en mélanine, ou alors une répartition anormale de celle-ci dans la peau, alors que l'hyperpigmentation est un terme plus général.

L'hyperpigmentation peut résulter d'un excès de mélanine (hypermélanose), d'un dépôt cutané de fer (hémossidérose), d'un dépôt cutané de carotène (caroténodermie) ou d'un dépôt cutané d'une substance habituellement absente de la peau. (*Tableau*), donc il est important de ne pas attribuer à chaque tache cutanée le terme d'hyperpigmentation.

**Diagnostic différentiel des hyperpigmentations en fonction de la couleur des lésions : lésion jaune, ocre et gris-bleu.**

<b>Pigmentation jaune ou jaune-orange</b>	Caroténodermie Ictère (il existe une hypermélanose associée à l'hyperbilirubinémie au cours des cirrhoses biliaires) Dépôt de certaines substances exogènes : mépacrine, dinitrophénol, acide picrique, trinitrotoluène, acide nitrique...
<b>Pigmentation jaune doré, rouge foncé ou ocre : hémossidérose</b>	Purpura dermatologique (maladie de Schamberg, lichen aureus,...) Lymphome cutané à type de dermite purpurique et pigmentaire Stase et insuffisance veineuse (dermite ocre) Toxidermie Pseudochromidrose (plus souvent noire) Hémochromatose (l'hypermélanose associée domine le tableau) Anémie hémolytique congénitale et drépanocytose Pigmentation séquellaire des cryoglobulinémies Hémorragie en flammèche (parfois noire) Taches ardoisées de la phtiriasse pubienne (bleutée) Dermopathie diabétique
<b>Pigmentation métallique : dépôt métallique</b>	Argyrie (bleu-gris, prédomine dans les zones photoexposées) Chrysocyanose (bleu-gris avec une note pourpre) Hydrargie (gris-brun, sur les zones d'application du produit) Coloration bismuthique (bleu-gris, atteinte gingivale)
<b>Pigmentation gris-bleu : mélanocytose dermique, incontinence pigmentaire et certain dépôt exogène</b>	Tache mongolique Nævus d'Ota et d'Ito et autres mélanocytoses dermiques acquises localisées Mélanocytose dermique diffuse Incontinentia pigmenti Syndrome de Nægeli-Franceschetti-Jadassohn Hémochromatose Mélanodermie postinflammatoire Érythème pigmenté fixe (barbiturique, phénoiphthaléine, tétracycline...) Toxidermie : minocycline, phénothiazine, chlorpromazine... Carence alimentaire chronique Tréponématose endémique Erythema dyschromicum perstans Mélanome métastatique avec mélaninurie

### -Traitement :

#### 1) Traitement étiologique :

Les données de la littérature stipulent que la prise en charge des taches pigmentaires doit être d'abord celle de sa cause, quand cela est possible, ce qui correspond à notre étude qui comporte 2 cas de maladie d'Addison chez qui nous avons constaté une nette amélioration des taches pigmentaires dès l'administration de la corticothérapie.

#### 2) Produits dépigmentants

De nos jours la recherche ne cesse de développer de nouveaux actifs dépigmentants afin d'offrir une efficacité toujours meilleure, mais ceci à un cout, afin que tous les enfants puissent bénéficier des traitements anti taches nous préconisant l'utilisation essentiellement de la dermocorticothérapie (hypermélanoses post inflammatoire, infectieuses, toxicomédicamenteuses...) qui représente le meilleur rapport qualité prix en tant qu'agent dépigmentant.

Cela étant les dermocorticoïdes nécessitent une prévention primaire et secondaire les mesures préventives sont importantes basées sur la photoprotection. Cette protection vis-à-vis de la source émettrice d'UVB (soleil, lampe) impose l'utilisation d'écrans solaires totaux et de vêtements protecteurs (masque, casque, lunettes...). Au cours de certaines pathologie (xeroderma pigmentosum) nous avons eu recours à la protection des lieux de vie des UV (domicile, école...) est également possible grâce à des filtres solaires appliqués sur les vitres. L'utilisation d'un dosimètre mesurant la présence et l'intensité des UVB est possible.

La carence en vitamine D dans ces cas doit être prévenue. S'ajoute à cette protection, une surveillance rigoureuse des règles de prescriptions de cette molécule car son effet puissant est favorisé par la pénétration qui augmente dans les dermatoses où l'altération de la barrière épidermique est importante (dermatite atopique), d'autant plus que l'absorption est proportionnellement plus importante chez l'enfant en raison d'un rapport surface/poids élevé, sans omettre l'effet réservoir (accumulation des dermocorticoïdes dans le stratum cornéum puis relargage) de cette molécules c'est pour toutes ces raisons qu'il est conseillé de limiter la prescription de corticoïdes.

Dans les revue de la littérature la dépigmentation est vite apparue comme un effet secondaire de la corticothérapie locale, d'autant plus gênant esthétiquement que la peau est plus pigmentée, localement, leur pouvoir immunosuppresseur favorise les infections en particulier par des virus (herpes), champignon ( mycoses) ou parasites (gale), ceci correspond à notre série de dermatite atopique faite de 67 cas qui ont tous présenté un épisode de surinfection suite à l'utilisation erronée de cette molécules.

Aussi, les phénomènes de tachyphylaxie et rebond constituent un piège classique de l'utilisation non contrôlée des dermocorticoïdes.

Accessoirement nous avons eu recours à la cryothérapie et au peeling pour traiter certains cas de notre série qui présente des taches café au lait, et chez qui les crèmes dépigmentantes n'ont pas eu l'effet escompté, ceci correspond aux données de la littérature qui mettent la lumière sur des résultats le plus souvent décevants car transitoires ou partiels, même suite

à plusieurs tentatives de traitement par laser (Q-switched rubis, vapeur cuivre) réalisées sur un nombre non négligeable de patients.

### 3) Traitement chirurgical

Ce mode thérapeutique concerne particulièrement les taches pigmentaires à tendance degenerative à savoir les naevus.

En effet dans les revues de littérature l'attitude actuelle est d'intervenir aussi précocement que possible dans le but surtout d'éviter la transformation maligne en mélanome.

ZAAL et al (188) rapportent dans leur étude 17 cas de naevus congénital géants traités par l'expansion cutanée et concluent en l'importance de cette méthode dans le traitement des naevi congénitaux du cuir chevelu et de la face avec des résultats cosmétiques très acceptables. Ils préconisent l'indication de cette technique pendant les premiers mois voire semaines de vie.

MICHEL et al (189) ont étudié les résultats du traitement par le laser CO2 superpulsé chez 14 patients entre 1998-1999. Ils ont remarqué que le traitement par le laser CO2 a permis de traiter les naevi à tout âge, de traiter leur périphérie et de traiter les satellites.

Ce traitement présente quelques avantages :

- \*Suites simples
- \*Temps de cicatrisation raccourci
- \*Cicatrices esthétique
- \*Traitement des naevi satellites

\*La précocité du traitement laser n'est pas indispensable

\*Il permet d'obtenir un éclaircissement cutané satisfaisant.

En revanche, il expose, chez les nouveau-nés, à des complications infectieuses avec une prise en charge s'apparentant à celle des brûlés du 2<sup>ème</sup> degré superficiel.

Finalement, MICHEL et al insistent sur l'intérêt de la surveillance à long terme pour évaluer les risques de repigmentation et de transformation maligne.

Dans notre série les cas de naevi géants congénitaux ont été traité localement puis adressé au service de chirurgie plastique et esthétique pour éventuelle correction surtout les naevi du visage et de la main, alors que les naevi satellites, ils ont subis un suivi continu pour apprécier leur évolution, et chez la majorité des cas on a constaté une régression de leur taille avec l'âge.

#### 4) La surveillance -

Certaines taches pigmentaires essentiellement ne siègent pas souvent dans des zones visibles et n'ont aucun potentiel de dégénérescence ou d'extension donc dans ces cas là, une simple surveillance s'impose.

Dans notre série les quelques cas qui ont suscité une surveillance sont

-Les taches café au lait isolé.

-Les naevus satellites.



## *V. Conclusion*



Les hypermélanoses sont des taches cutanées brunes dues à une anomalie des mélanocytes.

En effet c'est dans l'épiderme issu de l'ectoderme embryonnaire, et plus précisément dans la couche de renouvellement, que se trouvent les mélanocytes, une armée de cellules responsables de la synthèse des mélanines.

Celle-ci s'effectue en permanence, mais sera fortement stimulée sous l'effet des rayons ultraviolets B. Les mélanines ont un pouvoir d'absorption des ultraviolets ; elles protègent ainsi la peau agressée par les radiations solaires ce qui se traduit par un bronzage plus ou moins intense.

Au delà de son rôle protecteur, la mélanine est responsable de l'apparition de taches pigmentaires. Elles sont dues à des dérèglements au niveau de la synthèse de mélanine. Les causes de ces dérèglements sont multiples ;

Parmi les hypermélanoses, on peut distinguer celles qui sont circonscrites et celles qui sont généralisées. Les premières correspondent en général soit à des tumeurs cutanées et elles peuvent être l'expression cutanée de syndromes complexes, comportant notamment des anomalies cardiaques, soit à des formes pigmentées de dermatoses inflammatoires et/ou infectieuses. Les hypermélanoses diffuses sont souvent le signe d'une maladie générale, le plus souvent métabolique ou endocrinienne ou la conséquence d'une prise médicamenteuse.

La démarche diagnostique devant une hypermélanose est anatomo-clinique, éventuellement aidée de certains examens complémentaires, ceci dit l'aspect clinique de la tache cutanée peut d'emblée nous orienter vers le diagnostic étiologique ou vers des examens complémentaires spécifiques :

Lorsque le pigment est situé dans l'épiderme, la teinte visible va du brun clair au noir. Il peut s'agir d'une hypermélanocytose (augmentation du nombre des mélanocytes, comme dans les lentigos) ou d'une hypermélaninose (production accrue de mélanine, comme dans les éphélides et les taches café-au-lait).

Lorsque le pigment est plus profond et infiltre le derme, la lésion aura un aspect bleuté : le nævus d'Ota et les taches mongoliques correspondent à l'activité de cellules mélanocytaires dont la migration embryonnaire a été arrêtée dans le derme (hypermélanocytose dermique)

Les hypermélanoses sont en général isolées et ne rentrent dans le cadre d'aucune pathologie en particulier ceci dit parfois elles peuvent être révélatrices de maladies générales menaçant ainsi le pronostic vital de l'enfant, ce qui justifie les biopsies effectuées devant une tache hypermélanique cliniquement atypique.

Le traitement des hypermélanoses doit être celui de leur cause à chaque fois que cela est possible, Cependant le traitement préventif et curatif des taches brunes doit impérativement passer par une protection solaire optimale.

Nous vivons en effet dans un monde qui ne semble pas bien tolérer les “imperfections” et pour de nombreuses personnes, un excès de pigmentation cutanée cause un préjudice esthétique. Particulièrement si la pigmentation se situe sur le visage, sur les mains ou qu'elle attire le regard.

Le bénéfice des traitements symptomatiques des taches brunes chez l'enfant est donc essentiellement psychologique et social, mais on doit peser l'impact négatif éventuel des interventions répétées sur le développement psychologique de l'enfant.

Hormis le préjudice esthétique et moral, se cache parfois derrière les hypermélanoses des pathologies pouvant affecter le patrimoine développemental et/ou vital de l'enfant, ainsi la prise en charge de la maladie en question (la neurofibromatose, syndrome de McCune Albright...) s'avère primordiale comparativement aux conséquences symptomatiques des « taches brunes », et de ce fait leur traitement se voit relégué au second plan.

C'est dans cette optique que la recherche ne cesse de se développer des nouveaux actifs dépigmentants et autres moyens de dépigmentation afin d'améliorer la qualité de vie des patients.



## *VI. Résumé*



## **Résumé :**

**Titre :** Les hypermélanoses chez l'enfant.

**Rapporteur :** Pr Jabourik

**Auteur :** Hosni Sarah

**Mots clés :** Hypermélanoses, enfant, étiopathogénie, aspects cliniques, traitement.

L'hypermélanose se définit par l'accentuation anormale de la pigmentation de la peau, localisée ou généralisée, par augmentation de la quantité de mélanine qu'elle contient.

Généralement les hypermélanoses sont isolées et n'occasionnent qu'un préjudice esthétique, mais parfois elles peuvent révéler des pathologies systémiques graves surtout chez l'enfant.

La démarche diagnostique devant une hypermélanose est anatomoclinique, éventuellement aidée de certains examens complémentaires.

Cela étant, les hypermélanoses sont très nombreuses ; on les regroupe en deux familles :

Les hypermélanoses avec facteurs génétiques sont les lentigines, la tache mongolique et les éphélides qui sont accentuées par le soleil.

Les hypermélanoses sans facteurs génétiques peuvent être dues à des affections hormonales telles que la maladie d'Addison, à des affections par carence nutritionnelle ou à une insuffisance hépatique. D'autres sont d'origine externe : médicaments, agents infectieux, soleil.

Une hypermélanose peut aussi être due à une maladie cutanée : mélanome malin, séquelles de psoriasis ou d'eczéma.

Cliniquement ces hypermélanoses peuvent se manifester sous plusieurs formes : isolée, réticulée, ou encore diffuse.

Enfin le traitement d'une hypermélanose est d'abord celui de sa cause, s'il est possible. Dans les autres cas, le traitement est symptomatique faisant appel aux agents dépigmentants, associés à une protection efficace contre les UV par des filtres solaires, ainsi que d'autres moyens thérapeutiques.

Nous rapportons dans notre étude une série de 305 cas, portant sur les hypermélanoses d'origine génétique : 84 cas, métabolique : 1cas, endocrinienne : 2cas, physique : 4cas, toxicomédicamenteuse : 30cas, infectieuse : 102cas, post inflammatoire : 81cas, et enfin faisant suite à une maladie de système : 1cas. On note 179 garçons et 126 filles, dont l'âge varie entre 0-15ans avec une moyenne de 7ans.

## **Summary**

**Title:** Hypermelanosis of child.

**Reporter:** Pr Jabourik

**Author:** Hosni sarah

**Keywords:** child, hypermelanosis, etiopathogenesis, clinical aspects, treatment.

The hypermelanosis is defined by the accentuation of the abnormal skin pigmentation, localized or generalized, by increasing the amount of melanin it contains.

Hypermélanosis are generally isolated, and just cause disfigurement, but sometimes they may reveal serious systemic diseases especially in children.

The diagnostic approach to hypermelanosis is a clinicopathological, possibly aided by some additional tests.

That said, many are hypermélanosis, can be grouped into two families:

The hypermélanosis with genetic factors are lentigines, Mongolian spot and freckles which are intensified by the sun.

The hypermélanoses without genetic factors may be due to hormonal disorders such as Addison's disease, The hypermélanoses without genetic factors may be caused by hormonal disorders such as Addison's disease, nutritional deficiency diseases or liver failure, others are external: drugs, infectious agents, sunlight.

A hypermelanosis can also be caused by skin disease: melanoma, sequelae of psoriasis or eczema.

Clinically these hypermélanoses can take many forms: isolated, cross-linked, or diffuse.

Finally the treatment of hypermelanosis is the first of its cause, if possible. In other cases, treatment is symptomatic using the depigmenting agents, associated with protection against UV sunscreens, and other therapeutic.

We report in this study a series of 305 cases, involving the hypermélanoses of genetic origin: 84 cases, Metabolic: 1 case, endocrine: 2 cases, physical: 4 case, toxic and drug: 30cas, infectious: 103cas, post inflammatory: 81cas, and finally following a systemic disease: 1 case. There 179 boys and 126 girls, ranging in age between 0-15years with an average of 7 years.

## ملخص

**العنوان:** بقع زيادة الصباغ لدى الأطفال

**المقرر:** الأستاذة الجابوري

**المؤلف:** سارة حسني

**الكلمات الأساسية:** الأطفال، بقع زيادة الصباغ، الأسباب، المظاهر السريرية، العلاج.

بقع زيادة الصباغ هي استفحال تصبغ غير طبيعي للبشرة، موضوعي أو معمم، بسبب زيادة كمية من الميلانين التي تحتوي عليها البشرة.

عموما تكون بقعة زيادة الصباغ منعزلة، ولا تسبب إلا تشويها جسديا، لكن في بعض الاحيان إنها قد تكشف عن أمراض جهازية، لكن في بعض الأحيان تكشف عن أمراض جهازية خطيرة خاصة عند الاطفال.

نهج تشخيص بقع زيادة الصباغ يعتمد خاصة على المعطيات التشريحية والسريرية، وأحيانا قد يستعين بالاختبارات الاضافية.

إن بقع زيادة الصباغ متعددة ويمكن حصرهم في مجموعتين:

بقع زيادة الصباغ ذات أسباب وراثية وهي التصبغات، بقع منعزلة ثم النمش والتي تتفاقم خلال تعرضها إلى أشعة الشمس.

بقع زيادة الصباغ دون أسباب وراثية وقد تكون بسبب الاضطرابات الهرمونية مثل مرض أديسون أو نقص في التغذية أو الفشل الكبدية البعض الآخر، قد يكون ذوي أسباب خارجية:

الأدوية، التعفونات ثم الشمس.

وقد تحدث بقع زيادة الصباغ بسبب وجود مرض جلد: سرطان الجلد، الصدفية أو الأكزيما.

سريريا يمكن لبقع الصبغ أن تتخذ أشكالا عديدة: معزولة، مخططة أو منتشرة.

أخيرا علاج بقع زيادة الأصباغ تتم أولا عن طريق علاج سببها، إذا كان ملك ممكن.

في حالات أخرى علاج بقع زيادة صباغ يعتمد عن علاج أعراضها وذلك بالاستعانة بأدوية مضادة للبقع مقترنة بحماية جيدة ضد أشعة الشمس وغيرها من الإمكانيات العلاجية.

تقدم في هذه الدراسة سلسلة تطوي على 305 حالة: بقع زيادة الصباغ ذات أصل وراثي 84 حالة، ذات أصل ايضي: حالة واحدة، ذات أصل غددي: حالتين ذات أصل مادي: 4 حالات، ظهور بقع زيادة الصباغ بسبب مخدرات أو أدوية: 30 حالة، بسبب أمراض تعفننية: 102 حالة بسبب إلتهابات: 81 حالة، وأخيرا بسبب أمراض جهازية واحدة. تحتوي دؤاستنا على 179 فتيات و 129 فتيات، تنراوح أصغرهم بين 0-15 سنة بمتوسط 7 سنوات.



## *VII. Bibliographie*



- [1] **Aberdam E, Barak E, Rouleau M, de LaForest S, Berrih-Aknin S, Suter DM, Krause KH, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Aberdam D.** A pure population of ectodermal cells derived from human embryonic Stem Cells. 2008 Feb;26(2):440-4.
- [2] **Aberdam D, Gambaro K, Medawar A, Aberdam E, Rostagno P, de la Forest Divonne S, Rouleau M.** Embryonic stem cells as a cellular model for neuroectodermal commitment and skin formation. C R Biol. 2007 Jun-Jul; 330(6-7):479-84.
- [3] **Abimelec P, Rybojad M, Cambiaghi S et al. Late,** painful, subungual hyperkeratosis in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1995 ; 12 : 340-342
- [4] **Amit M, Itskovitz-Eldor J.** Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. *J Anat.* 2002 Mar; 200(Pt 3):225-32.
- [5] **Andreev VC, Petkov I.** Skin manifestations associated with tumors of the brain. *Br J Dermatol* 1975 ; 92 : 675-678
- [6] ***Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 136, numéro 6-7 pages 495-500 (juin 2009)**
- [7] **Anthony Du Vivier, Phillip H. McKee** Atlas de dermatologie clinique 1996 : 148
- [8] **Aoki H, Motohashi T, Yoshimura N, Yamazaki H, Yamane T, Panthier JJ, Kunisada T.** Cooperative and indispensable roles of endothelin 3 and KIT signalings in melanocyte development. *Dev Dyn.* 2005 Jun; 233(2):407-17.

- [9] **Armour, C. M. and J. E. Allanson** (2008). "Further delineation of cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations." *J Med Genet* **45**(4): 249-54.
- [10] article publié dans la revue n° 188 de [France-dermato](#)
- [11] **B A Eipper**, « *Existence of a common precursor to ACTH and endorphin in the anterior and intermediate lobes of the rat pituitary* », dans *Journal of Supramolecular Structure*, vol. 8, n° 3, 1978, p. 247-262
- [12] **Balus L, Fazio M, Amantea A et al.** **Maladie de Dowling-Degos** et maladie de Verneuilh. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 705-708
- [13] **Balloti R, Ortonne JP** – Contrôle de la mélanogenèse : les mécanismes moléculaires de mieux en mieux connus. *Cosmétologie* 1997 ; 16 :32-35
- [14] **Bandler M.** **Haemangiomas** of the small intestine associated with mucocutaneous pigmentation. *Gastroenterology* 1960 ; 38 : 641-645
- [15] **Barré-Sinoussi F.** HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996 ; 348 : 31-35
- [16] **Barbarit I-** les dépigmentants : des corticoïdes à l'acide kojique. These Doct. Pharm, 1999, Nantes
- [17] **Barnhill RL, Fitzpatrick TB, Fandrey K, Kenet RO, Mihm MC Jr, Sober AJ.** Color atlas and synopsis of pigmented lesions. New York : McGraw-Hill, 1995 : 1-255

- [18] **Bastiaens, M. et al.** The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet* **10**, 1701-1708 (August 1, 2001).
- [19] **Becuwe C., Dalle S., Ranger S., Balme B. et Thomas L.** Nævus pigmentaires. Encycl. Méd. Chir. (Éd. scientifiques et médicales. Elsevier SAS, Paris) Dermatologie, 98-590-A-10, 2003, 13 p.
- [20] **Berger RS, Hayes JJ, Dixon SG.** Erythema dyschromicum perstans and lichen planus: are they related? *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 438-442
- [21] **Bertolotto C., Balloti R.** La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse ; *Cosmétologie*, 1999, 24 : 20-22
- [22] **BOGART MM, BIVENS MM, PATERSON JW, RUSSELL MA.** Blue naevi : a case report and review of the literature. *Cutis*, 2007, 80: 42-44
- [23] **Borradori L, Sonnenberg A.** Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 411-8.
- [24] **BOUZOUITA A.** Traitement des mélasmas résistants. *J Med Esth Chir Dermatol*, 1999, 26: 223-230.
- [25] Braun R, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A, Saurat J, Thomas
- [26] **Castanet J, Ortonne JP** – *Lésions pigmentées*. Paris Elsevier, 1998.
- [27] **Chavigny C.** Dépigmentants : de nouvelles voies en perspective ; *Parfums Cosmétiques Actualités (PCA)*, 2000, 155 : 44-53

- [28] **Chevrant-Breton J, Simon M, Bourel M et al.** Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis: study of 100 cases. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 161-165
- [29] **Civatte J, Bazex J.** La prévention des effets nocifs des rayons ultraviolets. *Bull Acad Natle Méd* 1997 ; 181 : 1825-1850
- [30] **Clark Lambert W.** Genetic diseases associated with DNA and chromosomal instability. *Dermatol Clin* 1987 ; 5 : 85-108
- [31] **Claudia E Dumitrescu, Michael T Collins.** McCune-Albright syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 3, 12. 2008
- [32] **Claeys A, Pouaha J, Truchetet F,** annales de dermatologie et venerologie 2010 ; 137 : 482-484
- [33] **Coiffard C. Coiffard L.** Dépigmentants : ces molécules qui blanchissent la peau ; *Porphyre*, 1998, 347 : 16-18
- [34] **Collège des enseignants en dermatologie de France,** pigmentation cutanée, biogenèse des melanosomes, mai 2011 : 4
- [35] **Coraux C, Hilmi C, Rouleau M, Spadafora A, Hinrasky J, Ortonne JP, Dani C, Aberdam D.** Reconstituted skin from murine embryonic stem cells. *Curr Biol*. 2003 May 13;13(10):849-53.
- [36] **Cribier B, Grosshans E.** Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Encycl Med Chir. (Paris), Derrnatologie*, 12-220i\ -10, 1994,9 P.

- [37] **Dale BA, Kimball JR, Fleckman P, Herbert AA, Holbrook KA.** Child syndrome: lack of expression of epidermal differentiation markers in lesional ichthyotic skin. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 442-449
- [38] **Daniel ES, Ludwig S, Lewin KJ et al.** The Cronkhite-Canada syndrome. *Medicine* 1982 ; 61 : 293-309
- [39] **Daniel F** – Troubles de la pigmentation cutanée. Paris, Masson, 1996.
- [40] **David E. Fisher et al.** Cell 9 mars 2007
- [41] **DeBella K et coll.** Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 608-14
- [42] Braun R, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A, Saurat J, Thomas L. Dermatoscopie des lésions pigmentées. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 : 187-202
- [43] **Dessars B. et AL.** BRAF translocation in large congenital melanocytic nevi *J Invest Dermatol* 2007; 1468-1470
- [44] **De Schepper S, Boucneau JMA, Westbroek W et al.** Neurofibromatosis type 1 protein and amyloid precursor protein interact in normal human melanocytes and colocalize with mélanosomes. *J Invest Dermatol.* 2006;126:653-9.
- [45] **DOCIU I, GALACTIO-NITELEA O, SIRJITA N, MURGU V.** Centrofacial lentiginosis. *Br J Dermatol*, 1976, 94 : 39-43.

- [46] **Drs F. CAUCHIE, E. EHRSAM, B. MAERENS, M. MAERTENS & E. PIÉRARD**, dermatologie 1997 p18
- [47] **Dr DENGUEZLI**, atlas de dermatologie, faculté de médecine de Sousse, tunisie, tuberculose cutané, 2007, P 3-4-6
- [48] **Dr Jean-Luc Senécal**, sclerodermie au quebec, 2007, p 4,5
- [49] **Dr. Kilmer McCully** The Homocysteine Revolution 1997 p 43
- [50] **Dr Marion Josse, Dr Céline Couteau, Pr Laurence Coiffard**  
Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, Nantes «  
Hyperpigmentations, dépigmentants et éclaircissant : le point en 2004  
». BEDC Vol.12 – N°5 p. 100-103
- [51] **Dr Marion Josse, Dr Céline Couteau, Pr Laurence Coiffard**  
Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, Nantes  
«Hyperpigmentations, dépigmentants et éclaircissant : traitements et  
solutions cosmétiques (II) ». BEDC Vol 12 – N°7 p150-154
- [52] **Dr Mounira AMOR-GUERET** Le portail des maladies rares et des  
médicaments orphelins, Février 2004
- [53] **Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease.** *Br Med J* 1963 ; 2 :  
887-891
- [54] **Du J, Miller AJ, Widlund HR, Horstmann MA, Ramaswamy S, Fisher DE.** MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. *Am J Pathol.* 2003 Jul; 163(1):333-43.

- [55] **Elder D, Elenitsas R.** Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In : **Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr** eds. *Lever's histopathology of the skin.* Philadelphia : Lippincott Raven Publishers, 1997 : 625-684
- [56] **Esterly NB, Weissbluth M, Caro WA.** Mongolian spots and GM1gangliosidosis (letter). *J Am Acad Dermatol* 1990;22 : 320
- [57] **Esterly NB, Weissbluth M, Caro WA.** Mongolian spots and GM1gangliosidosis (letter). *J Am Acad Dermatol* 1990;22 : 320+  
**Granstein RD, Sober AJ.** Drug- and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 1-18
- [58] **Fantry GT, James SP.** Whipple's disease. *Dig Dis* 1995 ; 13 : 108-118
- [59] **Feingold KR, Elias PM.** Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 1-20
- [60] **Flageul B,** mastocytose cutanée, encyclopédie orphanet, octobre 2006  
p : 4
- [61] **Jacques Young, Philippe Caron,** ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE, Vol 68 - N° SUP1 P. 9-11 - juin 2007
- [62] **Janku F., Novotny J., Julis I. et al.** Kit receptor is expressed in more than 50% of early stage malignant melanoma : a retrospective study of 261 patients *Melanoma Res* 2005; 15: 251-256
- [63] **J.D. Simon et al.** *Pigment Cell Research*, 2004, 17: 262-269

- [64] **J. LAMBERT**, keratin actualités en recherche dermatologique N° 8 – 2004: 8: 7-8
- [65] **J.LAMBION**, lesions eresipeloides d'origine malarienne, 1996, P 93
- [66] **J L Roberts**, « *Steps involved in the processing of common precursor forms of adrenocorticotropin and endorphin in cultures of mouse pituitary cells* », dans *Biochemistry*, vol. 17, n° 17, 1978-08-22, p. 3609-3618
- [67] **Jeanmougin M, Cesarini JP, Leroy D, Loesche C, Amblard P, Leonard F et al.** Soleil et peau. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 1333-1382
- [68] **Happle R, Steijlen PM.** Phacomatosis pigmentovascularis gedeudet als ein Phänomen der Zwillingsflecken. *Hautarzt*1989 ; 40 : 721-724
- [69] **Happle R, Koopman RJ.** Becker nevus syndrome. *Am J Med Genet* 1997 ; 68 : 357-361
- [70] **Heimann P., Vassart G.** Etude génotypique et phénotypique du naevus congénital (de taille moyenne et large) Thèse ; Université libre de Bruxelles ; Faculté de Médecine
- [71] **Hewitt J.** La peau, ses fonctions, ses lésions, ses relations pathologiques, vol 1. Paris: glaxo, 1976:90 P.
- [72] **Holbrook K, Underwood R, Vogel A, Gown A, Kimball H.** The appearance, density and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by the antimelanoma monoclonal antibody, HMB-45. *Anat Embryol* 1989; 180: 443-455.

- [73] **Inachi S, Mizutani H, Ando Y, Shimizu M.** Progressive systemic sclerosis sine scleroderma which developed after exposure to epoxy resin polymerization. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 344-346
- [74] **Gambaro K, Aberdam E, Virolle T, Aberdam D, Rouleau M.** BMP-4 induces a Smad-dependent apoptotic cell death of mouse embryonic stem cell-derived neural precursors. *Cell Death Differ.* 2006 Jul; 13(7):1075-87.
- [75] **Gastrointestinal Complications of Russell-Silver Syndrome : A Pilot Study ; Jeff Anderson et al ; American Journal of Medical Genetics** 113:15-19 ;2002
- [76] **Goding CR.** Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in the melanocyte lineage. *Genes Dev.* 2000 Jul 15;14(14):1712-28.
- [77] **Goldblatt J, Beighton P.** Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 331-334
- [78] **Granstein RD, Sober AJ.** Drug- and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981 ; 5 : 1-18
- [79] **Gregory N.** Clinical manifestations of photosensitivity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 630-633
- [80] **Griffiths CE, Finkel LT, Ditre CM et al.** Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma : a vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*, 1993, 129 : 415-421.

- [81] **Grosshans E, Basset A, Stuebner P, Strobel M.** Diagnostic d'une mélanodermie maculeuse acquise. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1972 ; 79: 686-692
- [82] **Guenou H, Nissan X, Larcher F, Feteira J, Lemaitre G, Saidani M, Del Rio M, Barrault CC, Bernard FX, Peschanski M, Baldeschi C, Waksman G.** Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study. *Lancet*. 2009 Nov 21; 374(9703):1745-53.
- [83] **Guide familial des maladies** publié sous la direction du **Dr André H. Dandavino** - Copyright Rogers Média, 2001 : 12
- [84] **Kaddu S, Soyer HP, Wolf IH, Rieger E, Kerl H.** Retikulare lentigo. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 181-185
- [85] **Karaulanov E, Knöchel W, Niehrs C.** Transcriptional regulation of BMP4 synexpression in transgenic *Xenopus*. *EMBO J*. 2004 Feb 25;23(4):844-56
- [86] **Kieselstein M, Herman G, Wahr Man J, et al:** Mucocutaneous pigmentation and intestinal polyposis(Peutz-Jeghers syndrome) in family of Iraqi jews with polycystic Kidney disease. With a chromosome study. *1sr j Med sci* 5 : 81, 1969.
- [87] **Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T.** Mycosis fungoides with marked hyperpigmentation. *Dermatology* 1996 ; 192 : 360-363
- [88] **Laboratoire La Roche Posay ;** Plaquette interne MELA D

- [89] **Lawrence N, Bligard CA, Reed R, Perret WJ.** Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1207-1211
- [90] **Lee HO, Levorse JM, Shin MK.** The endothelin receptor-B is required for the migration of neural crest-derived melanocyte and enteric neuron precursors. *Dev Biol.* 2003 Jul 1;259(1):162-75.
- [91] **Lee G, Kim H, Elkabetz Y, Al Shamy G, Panagiotakos G, Barberi T, Tabar V, Studer L.** Isolation and directed differentiation of neural crest stem cells derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2007 Dec; 25(12):1468-75.
- [92] **Leu ML, Strickland GT, Wang CC et al.** Skin pigmentation in Wilson's disease. *JAMA* 1970 ; 211 : 1542-1543
- [93] **Levene A.** Disseminated dermal melanocytosis terminating in melanoma. *Br J Dermatol* 1979 ; 101 : 197-205
- [94] **Le Médecin du Québec**, volume 39, numéro 12, décembre 2004
- [95] **Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins Orphanet** version 4.7.11 - Dernière mise à jour : 2012-06-19
- [96] **LJ. Russel, JJ. DiGiovanna, GR. Rogers, Steinert, N. Hashem, JG. Compton, et al.** Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 279-83
- [97] **Liddle GW, Givens JR, Nicholson WE et al.** The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res* 1965 ; 25 : 1057-1061

- [98] **Litt JZ, Pawlak WA.** Drug eruption reference manual 1997. London : Parthenon publishing group, 1997
- [99] **L. Kanerva et coll Am. J. Dermatopathol.**, 1983, 5,555.
- [100] **Lorette G, Larrègue M.** Pratique de la dermatologie pédiatrique. Paris: doin, 1989: 1-4.
- [101] **Lumbroso S, Paris F, Sultan C; European Collaborative Study.** Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of
- [102] **Mardini MK, Gergan P, Akltar M et al.** Niemann-Pick disease: report of a case with skin involvement. *Am J Dis Child* 1982 ; 136 : 650-651
- [103] **Masunaga T, Shimizu H, Ishiko A, Nishikawa T.** Evaluation of immunoelectron microscopic techniques in the study of basement membrane antigens. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 107-11.
- [104] **May P. and May E.** *Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein.* *Oncogene* 1999; 18:7621-7636.
- [105] **Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al.** Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 946-954
- [106] **Médecine thérapeutique / Pédiatrie.** Volume 10, Numéro 5, 289-93, septembre-octobre 2007, Dossier.
- [107] **Michael W. King, Ph.D** / IU School of Medicine / miking at iupui.edu: 2009 p: 12

- [108] **Montagna W. et Carlisle K.**, *The architecture of black and white facial skin.* *J Am Acad Dermatol*, 1991. P. 929-937
- [109] **Morgane Dairien, Clémence Delon, Mathilde Eymery, Emilie Roux**, La photosensibilité, 11 avril 2011 : 5
- [110] **Munnich A, Ogler H, Saudubary JM.** In : Les vitamines. Aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques. Paris: Masson, 1987: 333.
- [111] **M. Huber, I.Rettler, K.Bernasconi, E.Frenk, SP. Lavrijsen, M.Ponec, et al.** Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995 ; 267 : 525-8
- [112] **Nomachi K, Mori M, Matsuda N.** Improvement of oral lesions associated with malignant acanthosis nigricans after treatment of lung cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989 ; 68 : 74-79
- [113] **Norris DA, Bennion SD, David-Bajar K.** Pathomechanisms of cutaneous lupus erythematosus. In : Wallace DJ, Hahn BH eds. Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia : Lea and Febiger, 1997 : 549-567
- [114] **Ortonne JP.** Anomalies de la pigmentation cutanée ; In : *Traité de médecine Médecine Sciences Flammarion*, 1996, Paris : 731-737
- [115] **Ortonne JP, Brocard E, Floret D, Perrot H, Thivolet J.** Valeur diagnostique des taches café au lait (TCL). *Ann Dermatol Venereol* 1980 ; 107 : 313-327

- [116] **Panizzon R.** Hautsymptome bei Störungen des Vitaminund Mineralhaushalts. *Ther Umsch* 1995 ; 52 : 257-263
- [117] **Pascual C, Garcia-Patos V, Bartralot R et al.** Pigmentation cutanée, seule manifestation d'une porphyrie cutanée tardive chez un malade séropositif pour le VIH1. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123: 262-26
- [118] **Potterf SB, Furumura M, Dunn KJ, Arnheiter H, Pavan WJ.** Transcription factor hierarchy in Waardenburg syndrome: regulation of MITF expression by SOX10 and PAX3. *Hum Genet.* 2000 Jul;107(1):1-6.
- [119] **Précis de dermatologie JH SAURAT, manifestations cutanées des collagénoses, octobre 2007, p 11.**
- [120] **Prendiville YS, Manfield LS.** Skin signs of nutritional disorders. *Semin Dermatol* 1992 ; 11 : 87-8.
- [121] **Prescrire Rédaction** « 18-1-3. Patients sous corticoïde » » *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (326) (suppl. interactions médicamenteuses).
- [122] **Prescrire Rédaction** « Peau noire, masques blancs » *Rev Prescrire* 1991 ; 11 (108) : 305
- [123] **Pr Marie-Claude Martini** Faculté de Pharmacie, Lyon « Dépigmentation et dépigmentants ». *BEDC Vol. 11 – N°2 p.46-50*
- [124] **P. BAHADORAN** – Hôpital de l'Archet II – Service de dermatologie « Les Hyperpigmentations ». *Nouv. Dermatol.* 2005 ; 24 : 253-261

- [125] **P. Drané, S. Alvarez, A. Meiller, E. May** L'activation de la protéine p53, un événement déterminant de la réponse cellulaire aux radiations ionisantes. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2002 - vol.26 - n°3 p 140-141*
- [126] **P. Jean Phillippe Lacour, Lorette.G,** Progrès en pédiatrie 22, dermatologie pédiatrique, 2007 : 67
- [127] **Rahman SB, Bawan J.** Lentigo. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 229-239
- [128] **R. DUCLUZEAU,** envenimation, composition P 9, mars 2003
- [129] **R E Mains,** « *Common precursor to corticotropins and endorphins* », dans Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 74, n° 7, 1977-07, p. 3014-3018
- [130] **Reed AM.** Immunogenetic associations in childhood dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2000 ; 2 : 212-5.
- [131] réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 202\_Décembre 2010 P 40
- [132] **Rhodes A.** Naevus spilus. *Pediatr Dermatol* 1996 ; 13 : 250-252
- [133] **Ridley CM.** Pigmentation of fingertips and nails in vitamin B12 deficiency. *Br J Dermatol* 1977 ; 97 : 105-106
- [134] **Riederer, P., Sofic, E., Rausch, W.D., Schmidt, B., Reynolds, G.P., Jellinger, K. and Youdim, M.B.** (1989) Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *JNeurochem*, 52, 515-520.

- [135] **RingelMD, Schwindinger WF, Levine MA.** Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine* 1996 ; 75 : 171-184
- [136] **Robert Gessain,** contribution à l'étude des TEPEHUA de HUEHUETLA, tache pigmentaire congénitale, 1947, volume 36 : 10
- [137] **Sarkozy A, Conti E and Dallapiccola B.** (2003) correlation between PTPN11 gene mutation and congénital heart defects in noonan and LEOPARD syndrome 704-708
- [138] **Schweitzer WJ, Goldin HM, Bronson DM et al.** Acanthosis nigricans associated with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 951-953
- [139] **Stéphanie Christen-Zaech, Maxime Vernez** Syndromes néoplasiques héréditaires avec atteinte cutanée, *Rev Med Suisse* 2008;4:1095-1102
- [140] **SextonFM, MaizeJC.** Melanotic macules and melanoacanthomas of the lip. *Am J Dermatopathol* 1987 ; 9 : 438-444
- [141] **Sébastien Corre et Marie-Dominique Galibert,** médecine sciences Volume 22, numéro 1, janvier 2006, p. 62-67
- [142] **Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munich A et al.** Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti: the international incontinentia pigmenti consortium. *Nature* 2000 ; 405 : 466-472

- [143] **Smith AG, Shuster S, Comaish JS et al.** Plasma-immunoreactive beta-melanocyte-stimulating hormone and skin pigmentation in chronic renal failure. *Br Med J* 1975 ; 1 : 658-659
- [144] **Soto J, Toledo JT.,** « *Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis* », dans *Lancet Infect Dis*, vol. 7, n° 1, 2007, p. 7
- [145] **Szabo G. et al.,** *Racial differences in the fate of melanosomes in human epidermis.* *Nature*, 1969. 222(198) : p. 1081-1082
- [146] **Tadini G, Restano L, Gonzalès-Perez R et al.** Phacomatosis pigmentokeratolica. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 333-337
- [147] **Lipsker D et Grosshans E.** *Hyperpigmentations. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-580-A-10, 1999, 15 p.*
- [148] **Texier L, Maleville J.** La symptomatologie cutanée de l'anémie pernicieuse de Fanconi. Rapports avec la dyskératose
- [149] **Thomas S, Wheeler J, Hall A.** Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360(9334):678-82.
- [150] **Veraldi S, Cavicchini S, Beneli C et al.** Laugier-Hunziker syndrome: a clinical, histopathologic and ultrastructural study of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 632-636
- [151] **Vincent C, Revillard JP, Galland M.** Serum beta2-microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* 1978 ; 21 : 260-268

- [152] **Wang CK, Lee JY.** Macular amyloidosis with widespread diffuse pigmentation. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 135-138
- [153] **Winter T, Gall H, Krone W, Sterry W.** Neurofibrom mit kontrolateraler streifenformiger Hyperpigmentierung entlang der Blaschko-Linien. *Hautarzt* 1997 ; 48 : 51-54
- [154] **wolff K, Komar M, Petzelbauer P** clinical and histopathological aspects cutaneous mastocytosis, *Leuk Res* 2001; 25: 519-28.3
- [155] [www.archimede.bibl.ulvalal](http://www.archimede.bibl.ulvalal)
- [156] [www.biologiedelapeau.fr/spip.php?mot104](http://www.biologiedelapeau.fr/spip.php?mot104)
- [157] [www.docteurinfo.com/+319-neurofibromatose+.html](http://www.docteurinfo.com/+319-neurofibromatose+.html), mise à jour juin 2012.
- [158] [www.globale-dermatologie.com/les-lentigos-solaires-pour-les-professionnels.html](http://www.globale-dermatologie.com/les-lentigos-solaires-pour-les-professionnels.html)
- [159] [www.lookfordiagnosis.com/cases.php?term=Aberrations+Chromosomiques&filter=deletion%7Cgene&values=0.058283%7C0.011640&lang=4&from=40](http://www.lookfordiagnosis.com/cases.php?term=Aberrations+Chromosomiques&filter=deletion%7Cgene&values=0.058283%7C0.011640&lang=4&from=40) ; Cas Rapportés : (Aberrations Chromosomiques )
- [160] [www.medecine.sante-dz.org/cours/angiologie/livedo.htm](http://www.medecine.sante-dz.org/cours/angiologie/livedo.htm) Cours de médecine, Cours de Angéiologie
- [161] [www.mediadico.net](http://www.mediadico.net)
- [162] **www.MedicineNet.com** Freckles Causes, Types, Removal and Skin Bleaching on

- [163] [www.orpha.net/data/patho/pub/fr/AtaxieTelangiectasie-FRfrPub104v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/pub/fr/AtaxieTelangiectasie-FRfrPub104v01.pdf), octobre 2006
- [164] [www.textes.easybayes.org/mosaicisme/lignes-de-Blaschko.php](http://www.textes.easybayes.org/mosaicisme/lignes-de-Blaschko.php)  
**Marc Jeanpierre** Les mutations en mosaïque suivent les lignes de Blaschko
- [165] [www.tsf.pt/PaginaInicial/Interior.aspx?content\\_id=2052796& page=1](http://www.tsf.pt/PaginaInicial/Interior.aspx?content_id=2052796& page=1):  
**news for a doctor**
- [166] **Ying QL, Stavridis M, Griffiths D, Li M, Smith A.** Conversion of embryonic stem cells into neuroectodermal precursors in adherent monoculture. *Nat Biotechnol.* 2003 Feb; 21(2):183-6.
- [167] **Y P Loh**, « *Immunological evidence for two common precursors to corticotropins, endorphins, and melanotropin in the neurointermediate lobe of the toad pituitary* », dans *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 76, n° 2, 1979-02, p. 796-800
- [168] **Z. Ben Said, L. Boussofara\*, W. Saidi, N. Ghariani, M. Denguezli, C. Belajouza, R. Nouira** Service de dermatologie, centre hospitalo-universitaire Farhat-Hached, 4000 Sousse, Tunisie. 7 avril 2010

## *Serment d'hyppocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## بقع زيادة الصباغ

(بصدد 174 حالة)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: سارة حسني**

المزداة في: 18 يوليوز 1986 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأطفال – بقع زيادة الصباغ – الأسباب – المظاهر السريرية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة المنصوري

أعضاء

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: امبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال