

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 202

**LES TACHES HYPOCHROMIQUES
CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Azzeddine LAARAJE

Né le 07 Octobre 1985

De L'École Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Taches hypochromiques – Aspects cliniques – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. T. BENOACHANE

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل واء وسقم



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-ptisiologie |
| 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. BENSALID 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-ptisiologie |
| 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 OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 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. YAHYAOUI 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. OUZZANI 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. AZZOUZI 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. BENSOUDA 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 Amocrane*
- 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
- 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*
- 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 Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid
- 164. Pr. BELMAHI Amin

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
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. LAZRAK 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 OTMANY Azzedine 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 Ennoufouss 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
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI El Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 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 Abdeloiihab* | 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. OUIJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 326. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 327. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 329. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| 330. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 331. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 332. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |
| 333. Pr. ZRARA Ibtisam* | Anatomie Pathologique |

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- | | |
|----------------------------------|---|
| 334. Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 335. Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 337. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 338. Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 340. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 341. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 342. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 343. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 344. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 345. Pr. EL HANCHI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 348. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 349. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 350. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 352. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 353. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 354. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 355. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 356. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 357. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 358. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 359. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 360. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 365. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 367. Pr. AZIZ Noureddine* | Radiologie |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |

369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
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. KENDOOUSSI 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*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie

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

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
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *

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
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale

485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne

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 *

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

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
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 Abbès	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 devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.*

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ :*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED JANATI IDRISI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A MES TRÈS CHERS PARENTS :

Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez enduré durant mes longues années d'études.

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné.

Puisse ALLAH vous accorder sante, bonheur et longue vie.

A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes amour et respects les plus dévoués.

*A MES CHERS FRÈRES : Adnan, Youssef, soukaina, siffeddine,
Fadoua, Simo, Ismail et lamie*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie d'avoir toujours été à mes cotés et j'espère que
vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon grand affection pour
vous.*

*Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

A TOUTES LA FAMILLE : LEULEU ET BOUAZAZA

Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Votre aide m'a toujours été précieuse.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde que vous méritez.

A MA CHERE SIHAM REZGANI :

Trouvez ici les expressions de ma tendresse, mon respect et de mon affection inaltérable.

Que dieu te protège.

A MON FRERE LE LIEUTENANT MEDECIN

MOUNIR REDA

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour
toi et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de
réussite.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

MES CHERS AMIS ET COLLEGUES :

*El Yadari, Boucaid, Krimou, Bhairis, Malki, El Mehdaoui,
Nafiaa, Kreit, Belhend.*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et
de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long de
mes études.*

*Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles,
et des camarades serviables et marrants.*

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être
physique, psychique et social.*

A la mémoire de nos chouhadas tombés sur le champ d'honneur.



Remerciements



*-A notre maitre, Président de thèse,
Monsieur le Professeur A. Bentahila
Professeur de Pédiatrie.*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

-A notre maître, Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur F. Jabouirik

Professeur de Pédiatrie.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

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

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

*-A notre maitre et Juge de thèse,
Monsieur le professeur Benouachane
Professeur de Pédiatrie*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour
vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

*-A notre maitre et Juge de thèse,
Mme le Professeur F. Mansouri.
Professeur d'anatomie pathologie.*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est
pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de
thèse.*

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.



Plan



INTRODUCTION	1
RAPPEL HISTOLOGIQUE	3
I-ORIGINE EMBRYONNAIRE DES CONSTITUANTS CUTANE.....	4
II-ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA PEAU.....	5
A-L'épiderme.....	5
B-La jonction dermo-épidermique.....	6
C-Le derme.....	6
D-L'hypoderme.....	6
E-Les annexes cutanés.....	6
RAPPEL SUR LA MELANOGENESE	8
I-INTRODUCTION.....	9
II-MELANOCYTOGENESE.....	11
III-MELANINES ET LEUR ROLES.....	12
IV-MELANOGENESE.....	16
A-Tyrosinase.....	16
B-Tyrosinase-related-protein 1.....	16
C-Tyrosinase-related-protein 2.....	17
V-BIOGENESE DES MELANOSOMES.....	17
VI-TRANSPORT DES MELANOSEMES.....	19
VII-TRANSFERT KERATYNOCYTAIRE.....	20
VIII-SIGNALISATION INTRACELLULAIRE ET ACTIVITE DE LA TYROSINE.....	22
IX-CONTRÔLE DE LA COULEUR DE LA PEAU.....	24
X-REGULATION DE LA MELANOGENESE.....	25

A-Rayons ultraviolets.....	25
B-Effets directs des ultraviolets.....	26
C-Effets indirectes des ultraviolets.....	26
XI-FACTEURS DE CROISSANCE.....	28
XII-ACTION DES FIBROBLASTES	29
DIAGNOSTIC POSITIF	30
I-ASPECTS CLINIQUES	31
II-CONDUITE DE L'EXAMEN CLINIQUE	32
III-EXAMEN A LA LUMIERE DE WOOD.....	34
IV-EXAMEN HISTOLOGIQUE.....	37
DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	39
Hypomélanoses diffuses génétiquement déterminées.....	40
I-ALBINISMES OCULOCUTANES	41
A-Définition et classification	43
B- Épidémiologie	44
C-Les différents types d'albinisme.....	46
D-Aspects pratiques	50
II-HYPOMELANOSSES DIFFUSES GENETIQUES DUES A UNE ANOMALIES DES MELANOSOMES.....	52
A-Syndrome d'Hermansky-Pudlak	52
B-Syndrome de Chediak-higashi.....	54
C-Syndrome de Griscelli-Prunieras.....	55
III-HYPOMELANOSSES SECONDAIRES A DES MALADIES METABOLIQUES.....	60
A-Phénylcétonurie	60
B-Homocystinurie.....	60

C-Maladie de Menkes	61
IV-AUTRES HYPOMELANOSSES GENETIQUES DIFFUSES	63
A-Le syndrome PAID : (partial albinism with immunodeficiency)	63
B-Le syndrome d'Elejalde :	63
C-Le syndrome de Cross : (OMIM 257800).....	63
D-Le syndrome de Vici : (OMIM 242840).....	63
V-AUTRES	64
Hypomélanoses circonscrites génétiquement déterminées	65
I-SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE.....	65
II-PIEBALDISME.....	67
III-SYNDROME DE WAARDENBURG	69
IV- HYPOMELANOSE ET MOSAICISME PIGMENTAIRE	70
V-HAMARTOME ACHROMIQUE	72
VI-HYPOPIGMENTATION DES POILS ET DES CHEVEUX.....	73
Hypomélanoses circonscrites acquises	75
I-VITILIGO DE L'ENFANT	76
A-Caractéristiques épidémiologiques	76
B-Lésion élémentaire du vitiligo	76
C-Classification	78
D-Caractéristiques cliniques.....	78
E-Maladies associées	80
F-Évolution.....	82
G-Retentissement psychologique du vitiligo	82
II-DEPIGMENTATION PAR AGENTS PHYSIQUES ET/OU CHIMIQUES.....	83
A-Hypomélanose par agents physiques	83

B-Hypomélanose par agents chimiques (voir encadré).....	83
III-TUMEURS BLANCHES	85
A-Mélanome achromique	85
B-Halonævus ou phénomène de Sutton.....	86
C-La papulose à cellules claires	88
D-La lentiginose blanche	88
E-Mycosis fongoïde hypopigmenté	89
F-Autres tumeurs blanches.....	90
IV-HYPOMELANOSE D'ORIGINE INFECTIEUSE.....	92
A-La lèpre tuberculoïde	92
B-La pinta	92
C-Onchocercose.....	93
D-Le pityriasis versicolor.....	95
V-HYPOMELANOSE MACULEUSE PROGRESSIVE ET CONFLUENTE ..	97
VI-PITYRIASIS ALBA	99
VII-HYPOMELANOSSES POST INFLAMMATOIRE.....	100
VIII-HAMARTOME ANEMIQUE ET TACHES DE BIER.....	101
TRAITEMENT	104
Moyens thérapeutiques	105
I-PHOTOPROTECTION CUTANEE	106
A-L'éducation à l'exposition solaire	106
B-Protection vestimentaire	107
C-Les produits de protection solaire (pps).....	108
II-PHOTOETHERAPIES ET PHOTO-CHIMIO-THERAPIES PAR ULTRAVIOLETS.....	111
A-Quel type photothérapie ?	111

B- Apport de la photothérapie au cours du vitiligo	113
C-Suivi.....	113
III-CAMOUFLAGE CORRECTIF EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE	114
IV-TRAITEMENT DES ACHROMIES PAR TRANSPLANTATION DE MELANOCYTES	116
A-Greffes tissulaires	117
B-Greffes cellulaires par transplantation de mélanocytes et kératinocytes non cultivés en suspension	117
C-Intérêt de la photothérapie post-greffe	121
E-Indications	122
V-TRAITEMENT MEDICAL	124
A-Infection.....	124
1-Lèpre	124
2-Pityriasis versicolor	124
3-Syphilis et pinta.....	125
4-Kala-azar.....	125
B-Vitiligo.....	125
CONCLUSION.....	127
RESUME	130
REFERENCE	134



Introduction



Parmi les troubles pigmentaires que l'on peut observer, l'hypochromie est sans doute l'un des plus affichant et souvent motif de consultation dermatologique. Les difficultés thérapeutiques souvent rencontrées, le regard des autres et l'impact psychologique qui en résultent font de cette affection un véritable casse-tête pour le praticien.

C'est un symptôme relativement fréquent puisqu'on le trouve chez environ 4% des enfants dans certaines populations [1]. Sur le plan clinique, le degré d'atteinte pigmentaire est facile à identifier surtout c'est la peau est de phénotype bronzé. Il peut s'agir d'une perte partielle de la pigmentation : *hypochromie vraie* ou d'une absence totale de pigment *achromie*, les deux pouvant coexister simultanément.

Ces différences sémiologiques sont la traduction de nombreux processus pathologiques agissant à travers un nombre restreint de mécanismes que sont entre autres la destruction totale des mélanocytes (vitiligo, lupus érythémateux chronique), l'inhibition de la mélanogenèse (usage de corticoïdes topiques, pityriasis versicolore, lèpre et autres affections granulomatoses) et enfin l'accélération du *turn-over* épidermique empêchant l'imprégnation normale des cellules malpighiennes par le pigment mélanique (psoriasis, dermatite séborrhéique, eczématides).

Un autre aspect sémiologique particulier de l'hypochromie est représenté par l'achromie mouchetée ; Généralement due à la persistance périfolliculaire de mélanine, elle ne relève pas d'une étiologie unique. On la rencontre dans l'onchocercose, l'eczéma chronique (siège pré tibial), la sclérodermie systémique et tout prurit localisé chronique.



Rappel histologique



I - ORIGINE EMBRYONNAIRE DES CONSTITUANTS CUTANÉS :

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique.

À la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets, le neurectoblaste superficiel, le mésoblaste intermédiaire et l'entoblaste ou feuillet profond.

Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales ; celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments aussi nombreux que les somites qui, eux, se forment aux dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Les mélanocytes et les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont une origine neuroblastique contrairement à celles du derme du reste du corps.

À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme.

Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment dès la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

Les premiers poils sont lanugineux et les tiges pilaires n'auront leur morphologie définitive qu'après le defluvium postnatal du lanugo fœtal. Les ongles suivent à peu près la même évolution que les poils.

Les glandes sudorales eccrines apparaissent au quatrième mois à partir de bourgeons épidermiques différents des bourgeons pilosébacés et apocrines, d'abord dans les régions palmoplantaires, plus tardivement ailleurs.

II-ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA PEAU

La structure de la peau est complexe, elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (fig.1).

A-L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires.

1-Les kératinocytes

Les kératinocytes représentent 80% de l'ensemble des cellules de l'épiderme, ils se répartissent dans 4 couches qui sont de la profondeur à la superficie : couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée.

2-Les mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques de l'épiderme qui n'appartiennent pas au contingent épithélial : ils dérivent de la crête neurale

3-Les cellules de langerhans

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes.

4-Les cellules de Merkel

B-La jonction dermo-épidermique

Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0,5 à 1 μ d'épaisseur, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques.

C-Le derme

Le derme est un tissu fin, on distingue habituellement deux étages dont seul le premier possède une individualité histophysiologique :

- le derme superficiel situé dans les papilles dermiques et dans une mince bande collagène sous-papillaire
- le derme réticulaire des étages moyen et profond du derme.

D-L'hypoderme

L'hypoderme, présent partout sauf au niveau des paupières, des oreilles, des organes génitaux externes masculins, est constitué d'un tissu conjonctivo-graisseux avec des lobes subdivisés en lobules graisseux.

E-Les annexes cutanées

Les glandes cutanées comprennent les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées. Les phanères cutanés comportent les poils et les ongles. En règle générale, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés

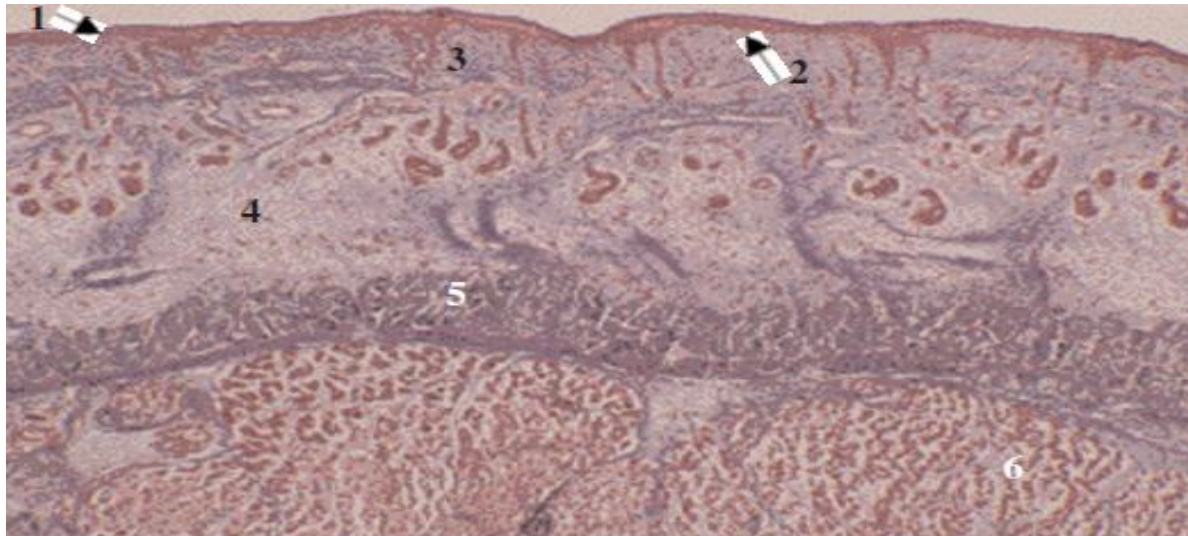


Fig.1 Les 4 régions de la peau. 1 : épiderme, 2 : jonction dermo-épidermique,
 3: derme, 4: hypoderme, 5: aponévrose, 6: tissu musculaire
Peau foetale (plante) à 22SG – trichrome.

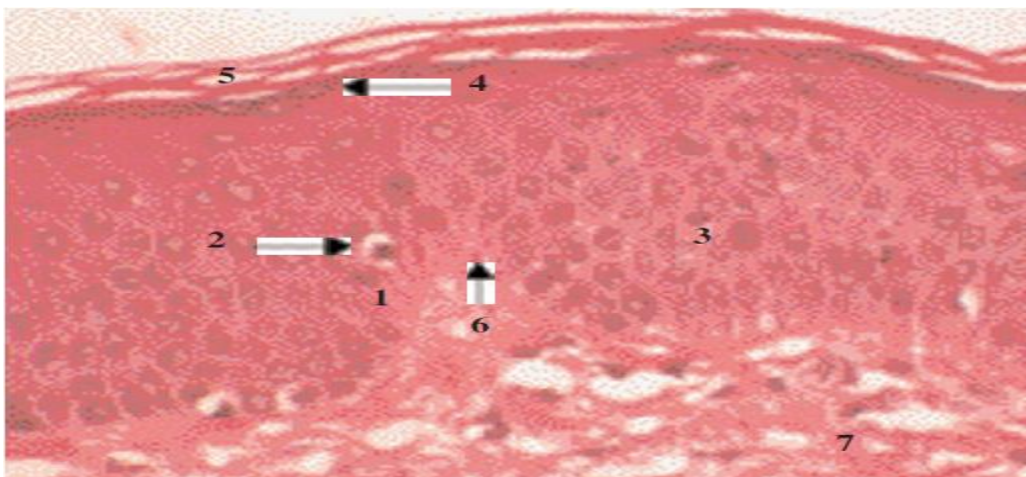


Fig.2 Les mélanocytes de l'épiderme inter folliculaire, 1 = couche basale
 2 = mélanocyte, 3 = couche spineuse, 4 = couche granuleuse, 5 = couche cornée
 6 = jonction dermo-épidermique, 7 = derme.



*Rappel sur la
mélanogènese*



I-INTRODUCTION

La couleur de la peau est le résultat d'un subtil mélange de pigments. Ainsi, les dérivés de l'hémoglobine ou la présence anormale de pigment d'origine endogène ou exogène modifient la teinte du tissu cutané. L'épaississement de l'épiderme peut également entraîner des variations de couleur.

Cependant, l'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique, cette mélanine est produite puis sécrétée par des cellules spécialisées appelées mélanocytes.

Les mélanocytes sont présents dans la peau et les follicules pileux mais se retrouvent également dans certains organes sensoriels tels que la rétine ou l'oreille interne et dans le système nerveux central (leptoméninges).

Dans la peau, ces cellules sont situées dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux. Les mélanoblastes sont les précurseurs des cellules mélanocytaires, ils migrent, durant la vie embryonnaire, des crêtes neurales jusqu'à leurs territoires distaux, puis se multiplient et se différencient en mélanocytes. Ils acquièrent alors la capacité de synthétiser et de transporter la mélanine dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes.

Finalement, ces mélanosomes seront distribués aux kératinocytes adjacents afin de jouer leur rôle physiologique.

L'acquisition d'une pigmentation suffisante et homogène est donc un processus complexe, qui n'est possible que si la mélanocytogenèse (développement embryonnaire du système pigmentaire) s'est déroulée correctement et que l'ensemble des éléments impliqués dans le processus de

pigmentation (mélanogenèse, biogenèse et transport des mélanosomes, et finalement transfert des mélanosomes aux kératinocytes) est fonctionnel.

Ce processus complexe est aujourd'hui mieux appréhendé, notamment grâce à la meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques des hypomélanoses génétiques.

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée, cependant, elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui sont capables de stimuler ou d'inhiber la pigmentation cutanée [2]

II-MELANOCYTOGENESE

Les précurseurs des mélanocytes dénommés mélanoblastes sont originaires de la crête neurale, ils migrent pour rejoindre leurs sites définitifs, l'épiderme interfolliculaire et les follicules pileux (gaine épithéliale externe et épithélium du bulbe pileux).

Des précurseurs des mélanocytes (« mélanocytes souches ») sont présents dans une zone épithéliale du follicule pileux proche de la glande sébacée et de son muscle arrecteur, appelée « bulge », ces cellules jouent un rôle important dans la repopulation en mélanocytes des poils et des cheveux à chaque cycle pileux.

Les mélanocytes s'implantent dans l'assise basale de l'épiderme ainsi que dans l'épithélium folliculaire à proximité des kératinocytes, permettant des interactions entre ces deux populations cellulaires qui sont fondamentales pour l'homéostasie et le fonctionnement de l'unité épidermique de mélanisation, un mélanocyte épidermique interagit en moyenne avec environ 35 à 40 kératinocytes épidermiques.

La localisation des mélanocytes dans l'assise basale de l'épiderme permet également aux mélanocytes d'interagir avec des fibroblastes dermiques. Ainsi, un gène appelé DKK1 exprimé dans les fibroblastes dermiques produit une protéine qui, après sécrétion, inhibe la prolifération et la différenciation des mélanocytes, ce qui est à l'origine de la couleur claire des régions palmoplantaires, quelle que soit la couleur du reste de la peau [3].

Les principaux gènes qui gouvernent l'embryogenèse mélanocytaire ainsi que la survie des mélanocytes sont MITF *Microphthalmia-associated*

transcription factor considéré comme le chef d'orchestre de la pigmentation cutanée, Pax3, SNAI2, SOX10 dont les mutations entraînent les différentes formes cliniques du syndrome de Waardenburg.

MITF est un facteur transcriptionnel qui active la transcription de certaines protéines mélanocytaires dont les enzymes-clés de la mélanogénèse, tyrosinase et TRP1 (*Tyrosinase-related protein1*), et qui intervient dans la survie des mélanocytes par le biais de la régulation de Bcl2 (*B-cell lymphoma 2 : gène anti-apoptotique*) [6]. Le gène PAX3 joue également un rôle primordial dans la différenciation mélanocytaire [5]. De même, SOX10 qui code pour un facteur de transcription qui, avec PAX3, régule la transcription de MITF, intervient dans la survie des cellules issues de la crête neurale [2].

Plus en aval dans cette cascade, le récepteur à la tyrosinase kinase situé à la surface des mélanocytes, appelé c-kit et son ligand, le *stem cell factor* (SCF) produit par les kératinocytes, sont également impliqués dans la prolifération et la survie des mélanoblastes [7].

III-MELANINES ET LEUR ROLES

Les mélanines produites sont de deux types : les eumélanines et les phaéomélanines. En général, les mélanines correspondent chez l'homme à un mélange d'eumélanines et de phaéomélanines en différentes proportions.

Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire, à haut poids moléculaire, insolubles dans la plupart des solvants, formées par la polymérisation de plusieurs centaines de radicaux phénols oxydés en fonction quinone, elles se cyclisent pour former un corps chimique absorbant totalement la lumière, d'où leur couleur noire ou foncée.

Les phaéomélanines sont caractérisées par leur couleur jaune orangé, elles sont solubles dans les bases, elles contiennent de l'azote et du soufre et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas [4].

Les eumélanines et les phaéomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosinase (Fig.1).

Sous l'effet des UV, la synthèse de mélanines augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. La production de mélanine constitue une réponse adaptative de l'organisme à des expositions prolongées au soleil. Ainsi, après stimulation par les rayons UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage ; le mécanisme naturel de protection de la peau.

La pigmentation mélanique est le système photoprotecteur le plus important. Il absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Malgré les processus d'absorption, environ 15% des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50% des UVA atteignent le derme. Les UVB induisent la formation de dimères dans les chaînes d'acide désoxyribonucléique (ADN), entraînant des défauts métaboliques (vieillessement), la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication désordonnées (cancers).

On sait aujourd'hui que les UVA jouent un rôle au moins aussi important que les UVB dans ces phénomènes, notamment par la production de radicaux libres. Les mélanines constituent alors un filtre pour les rayonnements visibles et UV. Lors d'une irradiation, les mélanosomes se rassemblent au-dessus du noyau (phénomène de capping) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes [2].

Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1000 fois supérieur à celui des phaeomélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV.

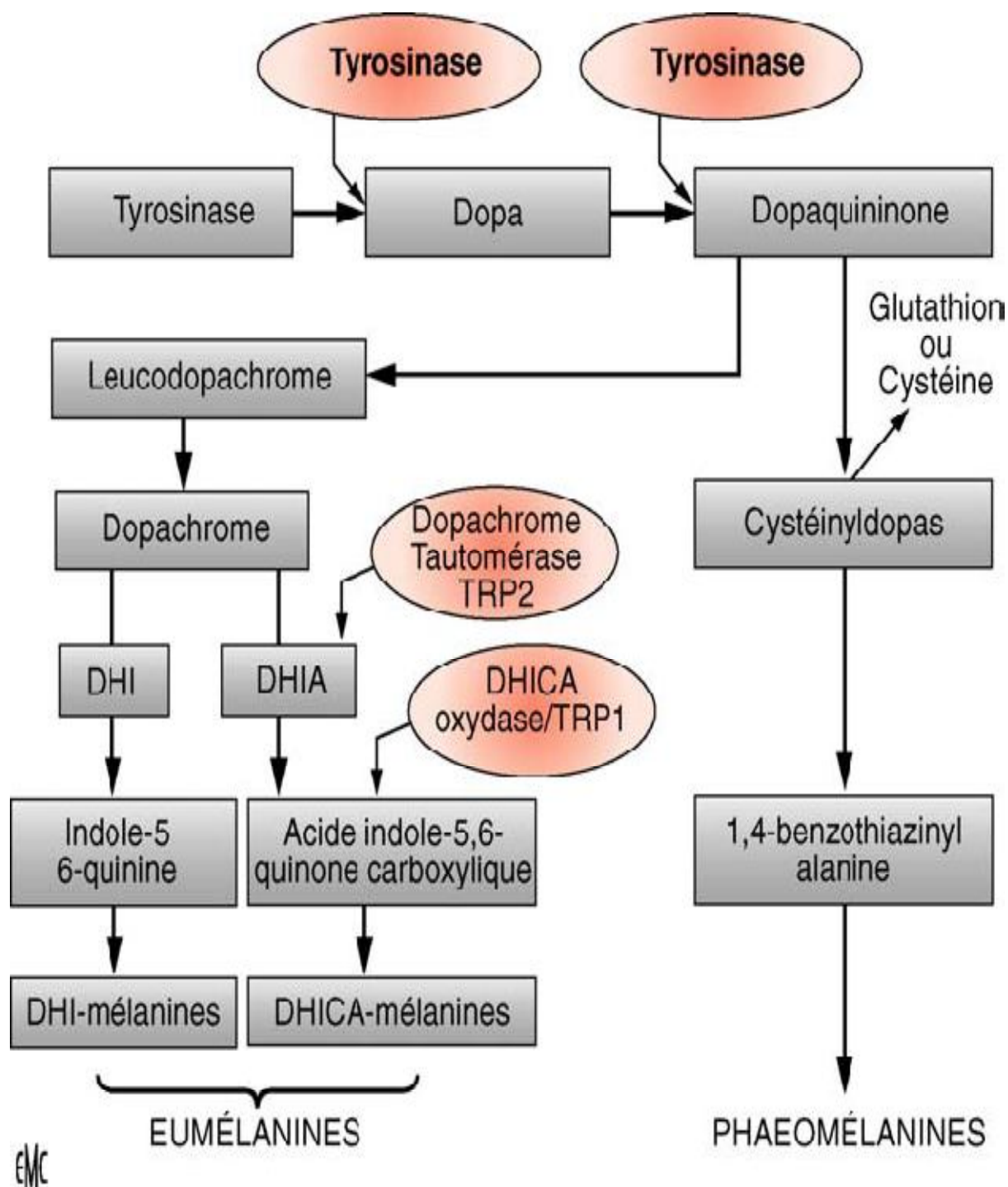


Figure 1 Voie de synthèse des mélanines [2]. Dopa : dihydroxyphénylalanine; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique;

TRP : tyrosinase-related protein.

IV-MELANOGENESE

La fonction principale des mélanocytes différenciés est la synthèse des mélanines ou mélanogénèse. Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans des organites spécialisés appelés les mélanosomes.

Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP1 et la TRP2. Bien que ces enzymes possèdent environ 40% d'homologie de structure et des caractéristiques communes, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes [8].

A-Tyrosinase

Elle est codée par le locus albino présent sur le chromosome 11 chez l'homme (11q14.21). La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogénèse. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Une activité dihydroxyindole oxydase lui a également été associée.

De nombreuses mutations au locus albino ont été identifiées. Chez l'homme, ces mutations conduisent au phénotype clinique de l'albinisme oculocutané (AOC) de type 1. L'absence totale ou la diminution de la pigmentation mélanique reflète l'activité résiduelle de la tyrosinase mutée [2].

B-Tyrosinase-related-protein 1

Codée par le locus brown, la TRP1 a été cartographiée sur le chromosome 9 (9p23) chez l'homme. C'est une protéine dont la fonction principale est

d'oxyder l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique.

La mutation brown résulte de la substitution d'un résidu cystéine par une tyrosine dans le premier domaine riche en cystéine. Cette mutation entraîne une réduction de 40 % de l'activité enzymatique de TRP1 et la formation de mélanines marron plutôt que noires. Chez l'homme, ces mutations sont responsables de l'AOC de type 3.

C-Tyrosinase-related-protein 2

La TRP2 est codée par le locus slaty présent sur le chromosome 13 chez l'homme (13q31-q32). La TRP2 possède la capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP2, la dopachrome est spontanément convertie en 5,6- dihydroxyindole (DHI).

V-BIOGENESE DES MELANOSOMES

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

Schématiquement, les protéines de structure sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique et assemblées les premières pour former des « prémélanosomes ». Les enzymes, contenues dans des vésicules en provenance du trans-Golgi, viennent ensuite fusionner avec ces prémélanosomes et sont activées, conduisant à la synthèse des mélanines.

Plusieurs stades de maturation peuvent être observés lors de l'étude des mélanosomes en microscopie électronique : « prémélanosomes » de stade I de forme sphérique et de stade II de forme ovale à matrice filamenteuse ; mélanosomes de stade III où des dépôts matriciels opaques de mélanine denses aux électrons sont retrouvés (début de la synthèse); mélanosomes « matures » de stade IV à matrice uniformément opaque.

Parmi les protéines qui sont impliquées dans la biogenèse des mélanosomes, mais également des lysosomes et des granules denses des plaquettes, il faut citer la protéine LYST impliquée dans la pathogénie du syndrome de Chediak-Higashi [2]. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak est également secondaire à des anomalies de la biogenèse des mélanosomes. Un complexe protéique hétérotétramérique appelé AP3 est impliqué dans le routage des protéines émanant de l'appareil de Golgi vers les vésicules de transport telles que les lysosomes et les mélanosomes [9]. Des complexes protéiques appelés *biogenesis of lysosome-related organelles complex-1* (BLOC1), BLOC2 et BLOC3 sont également impliqués dans la biogenèse des lysosomes sécrétoires par des mécanismes différents d'AP3 [10,11]. Des mutations dans certains des gènes qui encodent pour les protéines cytosoliques qui forment ces complexes sont aujourd'hui identifiées et sont responsables des sept types décrits de syndrome d'Hermansky-Pudlak.

VI-TRANSPORT DES MELANOSOMES

Les mélanocytes possèdent des expansions cytoplasmiques appelées « dendrites mélanocytaires », qui leur permettent de rentrer en contact avec les kératinocytes des couches suprabasales. Chaque mélanocyte est en relation avec environ 36 kératinocytes, formant ainsi une « unité épidermique de mélanisation ». En même temps que se déroule la synthèse des mélanines, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires (figure 2). Les mélanosomes sont transportés le long des fibres d'actine et de tubuline. Des protéines motrices sont associées aux microtubules et sont impliquées dans la migration des mélanosomes. Ainsi la kinésine permet le transport antérograde des mélanosomes tandis que la dynéine est impliquée dans le transport rétrograde.

L'importance du transport le long des fibres d'actine a récemment été mise en évidence par la meilleure connaissance d'une autre hypomélanose génétique appelée le syndrome de Griscelli-Prunieras (SGP). Le transport sur les fibres d'actine se fait grâce à un complexe moléculaire associant au minimum un moteur moléculaire, la myosine Va (mutée dans les SG1)[12], une petite guanosine triphosphatase (GTPase), Rab27a (mutée dans les SG2)[13] et la mélanophiline (mutée dans les SG3) qui pourrait servir pour l'encrage aux fibres d'actine aux extrémités des dendrites[14].

Plus récemment, il a été démontré qu'un phénotype de SG3 pouvait également être observé en cas de délétion dans l'exon F de la myosine Va [14]. L'exon F est essentiellement exprimé par les mélanocytes, ce qui expliquerait l'expression purement cutanée de cette mutation.

VII-TRANSFERT KERATYNOCYTAIRE

Après avoir atteint la pointe des dendrites, les mélanosomes sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mécanismes impliqués dans ce transfert sont encore inconnus.

Plusieurs hypothèses concernant cette translocation sont avancées, dont celle la plus souvent retenue est une cytophagocytose directe par les kératinocytes de l'extrémité des dendrites. La protéine *protease activated receptor-2* (PAR-2) ainsi que des lectines et des glycoprotéines de surface encore non identifiées faciliteraient ce transfert [15].

Les vacuoles une fois transférées subissent une dégradation, avec relargage cytoplasmique des mélanosomes, qui sont ensuite progressivement éliminés avec les kératinocytes lors de leur ascension vers la surface épidermique.

production et transfert de la mélanine dans la peau

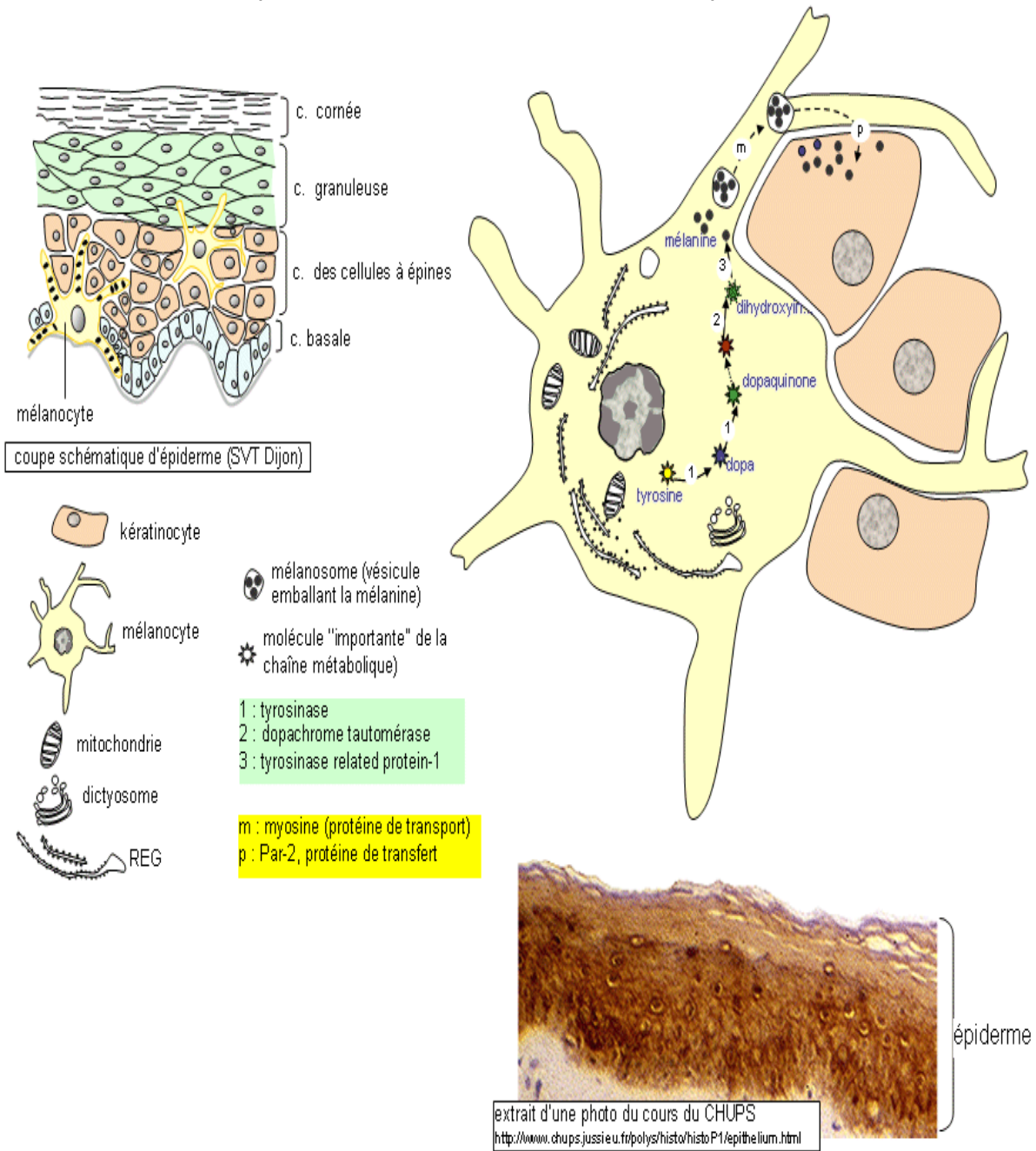


Figure2 : schéma simplifié de la mélanogénèse.

VIII-SIGNALISATION INTRACELLULAIRE ET ACTIVITE DE LA TYROSINE

La principale voie de signalisation fait intervenir la protéine-kinase dépendante de l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc), et la protéine kinase (PK) A, qui serait activée par l'augmentation intracellulaire en AMPc. En effet, les récepteurs de l'*α-melanocyte stimulating hormone* (αMSH) et de la prostaglandine E2, deux agents kératinocytaires qui stimulent fortement la mélanogénèse, sont couplés positivement à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G de type α_s , entraînant une augmentation du taux intracellulaire en AMPc.

Dans tous les cas, lors de l'augmentation de la mélanogénèse, on observe une augmentation de l'activité de la tyrosinase, qui contrôle l'étape limitante de la synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en dopa. L'induction de l'activité tyrosinase est due en partie à l'activation de l'enzyme déjà présente dans la cellule. Cette régulation post-traductionnelle peut faire intervenir des réactions de phosphorylation ou de glycosylation de l'enzyme. De même, la synthèse d'un activateur ou le déplacement d'un inhibiteur de la mélanogénèse ont été envisagés.

L'augmentation de la mélanogénèse implique aussi une synthèse de novo de la tyrosinase. Cette synthèse a été corrélée à une augmentation de l'acide ribonucléique messenger de l'enzyme, qui est due à une activation de la transcription du gène de la tyrosinase.

Enfin, il est important de noter que tous les agents mélanogéniques augmentent l'expression du gène de la tyrosinase, qui semble être le point de convergence de toutes les voies de signalisation. L'augmentation du taux intracellulaire en AMPc entraînerait une stimulation de la transcription du gène de la tyrosinase. Généralement, l'AMPc régule l'expression des gènes par l'intermédiaire des facteurs de transcription de la famille de *cAMP responsive element binding protein* (CREB) qui se lient sur des séquences spécifiques appelées *cAMP responsive element* (CRE). Des délétions et des mutations dans le promoteur de la tyrosinase ont montré que la sensibilité à l'AMPc n'était pas due à des CRE classiques, mais à la présence de deux motifs CATGTG entourant la boîte TATA[16]. La séquence CATGTG est une réminiscence de la séquence-clé CANNTG (boîte E) qui lie les facteurs de transcription de la famille hélice-boucle-hélice. Cette famille de facteurs de transcription comprend des protéines exprimées de façon ubiquiste telles que *myc*, *max*, *upstream stimulator factor* (USF), mais aussi des protéines qui s'expriment de façon tissu-spécifique telles que les facteurs myogéniques. L'AMPc induit une augmentation de l'expression de MITF, permettant ainsi une augmentation de la liaison de MITF aux éléments régulateurs CATGTG et une stimulation de l'expression du gène de la tyrosinase [17].

MITF est nécessaire à la survie et à la migration des mélanoblastes lors du développement embryonnaire et semble jouer un rôle essentiel dans le processus de différenciation mélanocytaire. Sa mutation est responsable du syndrome de Waardenburg de type 2.

IX-CONTRÔLE DE LA COULEUR DE LA PEAU

Encore peu d'études sont disponibles sur les différences entre peaux blanches et peaux noires. Les différences de couleur sont dues à l'intensité de la pigmentation mélanique. Dans les phénotypes les plus foncés, le pigment mélanique est retrouvé tout le long de la membrane basale et persiste jusque dans le stratum corneum.

Si le nombre de mélanocytes est identique, ce sont le nombre et le type de mélanosomes qui vont varier en fonction du phototype. Dans les peaux blanches, les mélanosomes sont peu nombreux et leur maturation souvent incomplète (stades I à III). Ils sont par ailleurs rapidement dégradés. Dans les peaux noires, leur nombre augmente et surtout, ils sont majoritairement de stade IV. La distribution des mélanosomes au sein des kératinocytes joue également un rôle déterminant dans la couleur de la peau [18].

Enfin, le type de mélanine est différent avec une proportion d'eumélanine beaucoup plus grande en peaux noires tandis que les phototypes les plus clairs ont majoritairement des phaeomélanines.

De façon intéressante, il a été montré que les dégâts sur l'ADN induits par les UV étaient plus corrélés à la dose érythémateuse minimale (DEM) qu'au phototype ou à la race des personnes. Par ailleurs, les capacités de réparation de l'ADN après exposition aux UV ne sont pas liées au phototype et joueraient un rôle-clé dans la prédisposition aux cancers cutanés photo-induits [19].

Les anthropologistes estiment que les variations de la couleur de la peau humaine résultent largement de l'influence de l'environnement rencontré au cours des migrations des différentes ethnies qui ont colonisé la Terre en quittant l'Afrique orientale où l'humanité aurait vu le jour [26,27].

L'identification des gènes de pigmentation a permis de réaliser des études génétiques des différentes ethnies et de découvrir la signature de certains d'entre eux qui ont contribué aux changements de couleur de peau humaine au cours de l'évolution [28].

Bien entendu, il ne s'agit que d'hypothèses, mais une publication suggère que les premiers hominidés d'Afrique orientale avaient une peau noire ou foncée et que l'évolution vers une peau claire au cours de la colonisation de la Terre est secondaire. En effet, plusieurs études ont démontré que des polymorphismes dans les gènes ont contribué à l'éclaircissement de la peau humaine en Europe et dans l'Est asiatique [3].

X-REGULATION DE LA MELANOGENESE

A-Rayons ultraviolets

In vivo, la mélanogenèse est régulée principalement par les rayonnements UVA et UVB de la lumière solaire. Les rayonnements UVA et UVB pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme ; ils peuvent donc agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Des arguments expérimentaux montrent que les UV, et plus particulièrement les UVB, peuvent agir directement sur les mélanocytes pour stimuler la mélanogenèse. Par ailleurs, il est clair que l'exposition des kératinocytes aux UVB entraîne la production de nombreux

agents qui régulent la croissance, la différenciation et la mélanogenèse des mélanocytes épidermiques.

L'action coordonnée de ces différents facteurs ainsi que l'effet direct des UV sur les mélanocytes aboutit aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la croissance des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

B-Effets directs des ultraviolets

Les UVB induisent de nombreuses lésions dans l'ADN, parmi lesquelles la formation de dimères de pyrimidine est la plus fréquente. Des travaux ont montré que des agents chimiques qui induisent des lésions de l'ADN sont capables de stimuler la mélanogenèse[20]. De plus, l'addition de dimères de thymine qui sont généralement excisés par des enzymes de réparation entraîne une augmentation de la synthèse de mélanines. Ces résultats suggèrent que l'excision des dimères de la thymine est un événement essentiel dans la régulation de la mélanogenèse photo-induite.

C-Effets indirectes des ultraviolets

1-Peptides pro-opiomélanocortiques

Chez les mammifères, deux hormones, l' α MSH et l'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH), ont été largement impliquées dans la régulation de la pigmentation [21]. En effet, dans les conditions physiologiques, la mélanogenèse est principalement stimulée par les radiations UV du spectre solaire. Les UV qui pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement en stimulant la production d'agents mélanogéniques par les kératinocytes.

Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l' α MSH et l'ACTH sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse. L'hyperpigmentation cutanée associée aux maladies d'Addison et de Cushing semble être la conséquence d'une hypersécrétion d'ACTH. Dans la maladie d'Addison, l'absence de rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hypophyse entraîne une hyperproduction secondaire d'ACTH. Un cas d'hyperpigmentation cutanée due à une hypersécrétion d' α MSH a été également décrit. Ces données montrent le rôle-clé de l' α MSH et l'ACTH dans la régulation de la mélanogénèse.

2-Monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un gaz diffusible dont la production est assurée par les NO synthases à partir de l'arginine. Le NO est impliqué dans de nombreux processus biologiques comme la réponse immunitaire, l'inflammation et la vasodilatation.

Dans l'épiderme, les UV activent une NO-synthase de type neuronal et augmentent la production de NO qui semble être impliqué dans l'apparition des érythèmes cutanés et également dans la transmission du signal mélanogénique des UV [22].

Le NO, qui est produit par les kératinocytes et les mélanocytes, stimule la mélanogénèse des mélanocytes en culture. D'autre part, la stimulation de la mélanogénèse induite par les UV sur des monocultures mélanocytaires ou sur des cocultures mélanocytes-kératinocytes, est bloquée par des inhibiteurs de NO-synthase.

Ces données montrent que le NO sécrété à la fois par les mélanocytes et les kératinocytes est impliqué dans une régulation autocrine et paracrine de la mélanogénèse, via une augmentation du contenu intramélanocytaire en GMPc. Comme pour l'AMPc, la cible moléculaire finale du NO et du GMPc est la tyrosinase dont ils augmentent l'expression et l'activité. En revanche, ils n'ont pas d'effet sur la croissance mélanocytaire.

XI-FACTEURS DE CROISSANCE

Certains facteurs de croissance, tels que le *basic fibroblast growth factor* (bFGF), le *stem cell growth factor* (SCF), l'*hepatocyte growth factor* (HGF) et l'endothéline-1 (ET1) présents dans la circulation ou sécrétés par les kératinocytes, stimulent fortement la croissance mélanocytaire, mais induisent des effets divers sur l'activité mélanogénique des mélanocytes. L'injection de SCF humain recombinant chez des volontaires humains induit une hypermélanocytose et une augmentation de l'activité mélanocytaire. Les effets du SCF sont induits par la liaison à un récepteur transmembranaire (c-kit) possédant une activité tyrosinase kinase.

Récemment, des hypopigmentations cutanées ont été rapportées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans certaines pathologies tumorales, soulignant encore l'importance de SCF et de c-kit dans la pigmentation cutanée [23].

L'HGF ne semble pas avoir d'effet sur l'activité mélanogénique des mélanocytes, son effet pigmentogène est dû à une hypermélanocytose.

L'ET1 est un peptide de 21 acides aminés décrit initialement comme un puissant vasoconstricteur produit par les cellules endothéliales. Il est maintenant clairement établi que l'ET1 induit de nombreux autres effets, notamment en dehors du système vasculaire. En effet, des études montrent que les kératinocytes produisent de l'ET1 qui peut agir sur les mélanocytes voisins. Des études réalisées uniquement in vitro sur des cultures de mélanocytes humains ont montré que l'ET1 stimule la croissance des mélanocytes et l'expression de la tyrosinase, suggérant que l'ET1 pourrait être, in vivo, un stimulateur de la pigmentation [2].

Ces différents facteurs sont impliqués dans plusieurs troubles pigmentaires. Par exemple, SCF/c-kit joue un rôle dans les lentigos actiniques, les taches « café au lait » et le vitiligo, tandis que ET1 est impliqué dans les lentigos actiniques et les kératoses séborrhéiques [24].

XII-ACTION DES FIBROBLASTES

Le rôle des fibroblastes dans la mélanocytogenèse et la mélanogenèse a très récemment été mis en évidence. Une étude comparative des fibroblastes des zones palmoplantaires et des fibroblastes du reste du corps a montré que les fibroblastes palmoplantaires exprimaient de forts taux de dickkopf 1 (DKK1) les autres fibroblastes exprimaient majoritairement DKK3 [25].

Les auteurs ont ensuite montré que DKK1 diminuait la croissance et la différenciation mélanocytaire probablement en agissant sur MITF.

Ces résultats montrent pour la première fois l'implication des fibroblastes dans la mélanogenèse et suggèrent une possible explication de la plus faible pigmentation généralement observée sur les paumes et les plantes.



Diagnostic positif



I-ASPECTS CLINIQUES

Une hypochromie est un éclaircissement localisé ou diffus de la peau, d'autant plus facile à voir que la peau est plus pigmentée.

L'importance de la diminution de pigmentation s'apprécie par comparaison à la peau saine environnante dans le cas d'une atteinte localisée et par comparaison à la couleur de la peau des parents, dans le cas d'une atteinte de tout le tégument. Parfois, lorsque les lésions sont étendues, il est difficile de savoir si le trouble pigmentaire est une hyper- ou une hypopigmentation.

L'interrogatoire, l'effet du bronzage, l'inspection des zones naturellement peu pigmentées (face interne des bras, fesses, etc.) peuvent alors aider. Ailleurs, au contraire, les lésions peuvent être très discrètes. L'examen en lumière de Wood facilite alors l'identification des hypochromies de cause mélanique en accentuant le contraste avec la peau normalement pigmentée.

Le caractère diffus ou circonscrit ainsi que l'âge d'apparition des lésions sont les premiers éléments du diagnostic d'une hypochromie (fig.3) [29].

Il est ainsi commode de distinguer les hypochromies diffuses, touchant l'ensemble du tégument et des phanères et correspondant essentiellement aux différents types d'albinisme, des hypochromies circonscrites, du moins initialement.

L'âge d'apparition des lésions, une hyposensibilité lésionnelle, un contexte familial et les signes associés sont les autres éléments essentiels du diagnostic différentiel. Certains aspects cliniques particuliers comme les hypochromies en confetti [30] ou les hypochromies linéaires, permettent également d'orienter le diagnostic.

Enfin, il est essentiel de préciser si la lésion était d'emblée leucodermique ou non. Si la zone hypopigmentée a été précédée par une autre lésion, le diagnostic d'une hypopigmentation postinflammatoire ou d'une lésion tumorale régressive est alors vraisemblable.

Dans un contexte d'hypopigmentation, il est toujours nécessaire d'examiner le patient en lumière de Wood et, dans l'hypothèse d'une maladie génétique, l'examen clinique devra être complet : examen cutané, des muqueuses, des phanères et examen général : poids, taille, PC, cardiologique, pulmonaire, neurologique, ophtalmologique, dentaire [31]...

II-CONDUITE DE L'EXAMEN CLINIQUE

Devant une tache hypochromique, l'examen clinique est en général suffisant pour établir un diagnostic étiologique. L'histologie n'est pas toujours indispensable ; elle aide essentiellement à trancher les cas difficiles.

L'interrogatoire s'efforcera de préciser l'origine géographique du patient, la durée d'évolution des lésions, le circuit thérapeutique parcouru et la présence éventuelle de troubles neurologiques localisés ou à distance.

L'examen clinique d'un malade porteur de lésion hypopigmentée ne doit pas être limitatif. Le malade doit être déshabillé et entièrement examiné car ce geste peut mettre en évidence une lésion typique jusque-là inconnue du patient. L'éclairage doit être suffisant, si possible naturel. Parfois, pour mieux objectiver la lésion et apprécier l'infiltration, voire une bordure discrètement papuleuse, il est crucial d'examiner à jour frisant.

Ainsi, on appréciera l'aspect de la lésion, le degré d'atteinte pigmentaire, la bordure, la présence de squames, de sueur, la sensibilité tactile et éventuellement la sensibilité thermique [32].

Il importe de ne pas méconnaître certains aspects physiologiques de la peau noire comme les lignes de démarcation observées sur les membres ou l'abdomen. De même, un contraste de pigmentation lié à l'usage de cosmétiques dépigmentants sur des zones difficiles à éclaircir mérite d'être connu .

Dans la majorité des cas, le contexte épidémiologique et l'examen clinique sont suffisants pour déterminer l'étiologie et confirmer le diagnostic.

Le bilan paraclinique doit être le plus limité possible. Parfois, surtout lorsque les traitements d'épreuves sont insuffisants ou devant des aspects atypiques comme la présence d'une infiltration, on a recours à un bilan paraclinique qui dans ce cas précis doit comporter obligatoirement un examen histologique.

En définitive, les examens les plus contributifs au diagnostic d'une hypochromie surtout localisée sont le grattage méthodique de la surface et le scotch-test pour la recherche d'un pityriasis versicolor, la recherche de troubles de la sensibilité et l'histologie [32]. En cas de suspicion de lèpre, l'examen des troncs nerveux périphériques doit être systématique et comparatif des deux côtés.

III-EXAMEN A LA LUMIERE DE WOOD

Il s'agit d'un examen très utile pour analyser les troubles de la pigmentation.

Le spectre d'émission de la lumière de Wood va de 320 à 400 nm. Le patient est examiné dans une pièce sombre. La lumière visible et les UV pénètrent dans la peau et sont en partie absorbés par la mélanine normalement présente dans l'épiderme.

La couleur plus ou moins foncée de la peau dépend du rayonnement reflété par la peau. Ainsi, chez un sujet noir où la mélanine est abondante et localisée dans des couches épidermiques plus superficielles, une grande quantité de lumière est absorbée et par conséquent seule une petite partie est reflétée et parvient à nos yeux. La plus grande partie des rayons UV de la lampe de Wood sont absorbés dans l'épiderme, seule une petite partie parvient jusqu'au derme.

Lorsqu'il existe une hyperpigmentation d'origine épidermique, l'ensemble de la lumière est absorbé par l'excès de mélanine, augmentant ainsi le contraste avec la peau non atteinte. Inversement, lorsque l'hyperpigmentation est dermique, il y a une absorption de la lumière de Wood dans l'épiderme qui cache l'hyperpigmentation qui est seulement bien visible en lumière normale.

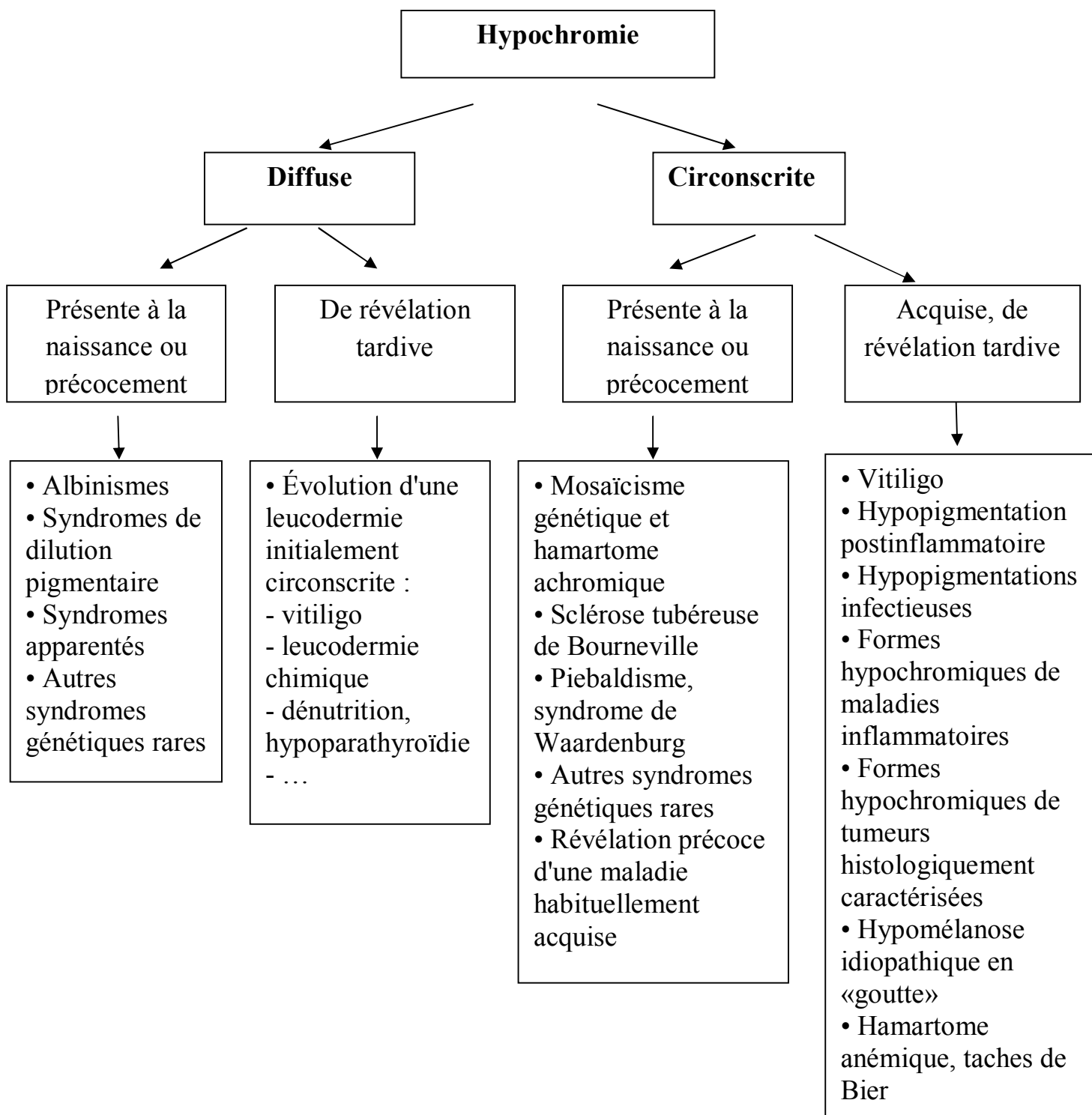


Figure 3. Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une hypochromie selon le caractère diffus ou localisé de la lésion et l'âge d'apparition [33].

L'examen à la lampe de Wood permet également de mieux visualiser les hypo- ou les achromies chez des sujets à peau claire. Dans le vitiligo, il renseigne sur la présence d'une réserve mélanocytaire lorsque la plaque apparaît grisée et non blanc ivoire. Il donne enfin un argument diagnostique supplémentaire lorsque l'on suspecte un pityriasis versicolor en montrant une fluorescence verte.

L'examen en lumière de Wood facilite alors l'identification des hypochromies de cause mélanique en accentuant le contraste avec la peau normalement pigmentée [2].

Dans les lésions leucodermiques acquises on distingue :

- Aspect blanc bien limité non inflammatoire: *vitiligo*
- Aspect inflammatoire, pas tout à fait blanc: *hypopigmentation postinflammatoire*
- Aspect brillant avec atrophie: *lichen scléroatrophique, morphée*
- Fluorescence jaune verte; *pityriasis versicolor*

Dans les lésions congénitales uniques localisées :

Faire un examen en lumière de Wood + frotter la lésion

- H achromique: Contraste augmenté en lumière de Wood
- H anémique: Contraste diminué en lumière de Wood, mais accentué par le frottement

IV-EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le plus souvent, l'examen histologique n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic d'une hypopigmentation.

L'interprétation microscopique d'un trouble pigmentaire est toujours difficile. Idéalement, la biopsie doit être faite à cheval sur la peau normalement pigmentée et la peau hypopigmentée afin de permettre une comparaison.

L'évaluation histopathologique permet essentiellement de préciser s'il s'agit d'une hypopigmentation mélanocytopenique, par diminution du nombre ou disparition des mélanocytes ou mélanopénique, par absence de synthèse ou défaut de transfert de pigment mélanique. Dans le premier cas, il faut s'aider d'immunomarquage par des anticorps dirigés contre les mélanocytes, comme par exemple le Melan-A (Dako) dirigé contre l'antigène mélanocytaire MART1, permettant de montrer la disparition complète ou partielle des mélanocytes ce qui est le cas au cours du vitiligo. Lorsque le nombre de mélanocytes paraît normal, l'étude de la répartition du pigment (qui se voit souvent déjà en hématoxyline éosine) est facilitée par le recours aux colorations argentiques comme le fontana. La doparéaction permet une étude morphologique fonctionnelle et numérique de la population mélanocytaire.

La contribution de l'examen histopathologique au diagnostic d'une hypopigmentation est résumée dans (Fig.4).

De nos jours, l'examen ultrastructural n'a que peu d'utilité diagnostique. Dans les troubles pigmentaires à nombre normal de mélanocytes, la microscopie électronique interprétée par un observateur entraîné permet de préciser quels sont le ou les stades de la mélanogenèse qui sont altérés.[33]

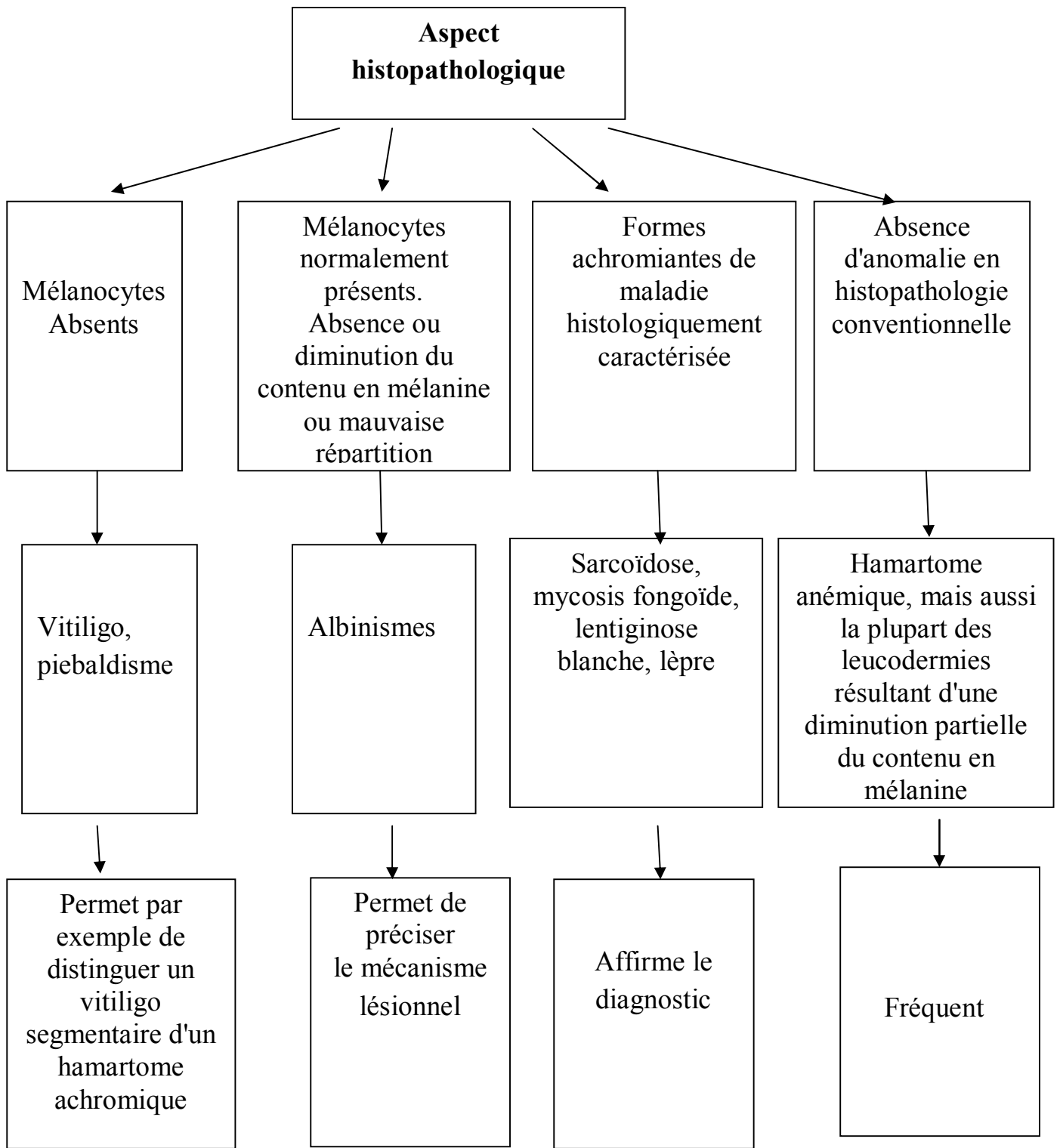


Figure 4. Arbre décisionnel. Apport de l'examen histologique dans l'évaluation d'une hypopigmentation [33].



Diagnostic étiologique



HYPOMÉLANOSES DIFFUSES GÉNÉTIQUEMENT DÉTERMINÉES

Toutes les taches hypochromiques diffuses génétiques sont dues à une diminution du pigment mélanique et il est donc possible de parler ici d'hypomélanoses diffuses génétiques.

Notre étude comporte 14 cas d'enfant avec des taches hypochromiques congénitales, suivis en consultation de dermatologie pédiatrique au service de pédiatrie P4 à l'hôpital d'enfant de Rabat, âgés de 3 à 13 ans, dont 6 garçons et 8 filles.

La localisation des taches hypochromiques était variable, au niveau de la région lombaire (a), les fesses (b), au niveau aréolaire (c) et au niveau des membres inférieures (d).

Sur le plan thérapeutique, on a mis l'accent sur la protection vestimentaire. L'utilité du port de vêtements limitant le passage UV, et de chapeaux à larges bords doit être bien assimilé en priorité. De plus, les patients doivent être incités à utiliser en permanence des topiques antisolaire anti-UVA et anti-UVB à haute protection sur les zones laissées par nécessité photoexposées.





Figures (a), (b), (c), (d) : des enfants avec des taches hypochromiques congénitales, suivis en consultation de dermatologie pédiatrique au service de pédiatrie P4 à l'hôpital d'enfant de Rabat

I-ALBINISMES OCULOCUTANES

A-Définition et classification

Le terme d'albinisme oculocutané (AOC) désigne spécifiquement des maladies génétiques associant une hypomélanose diffuse et des manifestations oculaires caractéristiques.

Les AOC sont dues à un défaut de synthèse de mélanine par les mélanocytes de la peau, des phanères et de l'œil, ils sont transmis sur le mode autosomique récessif, hormis quelques cas exceptionnels.

Il existe quatre types principaux d'AOC répertoriés à ce jour, parmi lesquels l'AOC1 et l'AOC2 représentent environ 90 % des cas. Il existe également des maladies rares où l'AOC s'associe à des manifestations extracutanées et qui pour cette raison seront présentées à part.

Sur le plan dermatologique, le diagnostic d'AOC est clinique. Dans les formes les plus sévères, le diagnostic est souvent évident. Les cheveux et les poils sont blanc neige, les yeux bleus, la peau blanc rosé. Il n'y a aucun bronzage, la peau est donc très sensible aux ultraviolets avec un risque majeur d'héliodermie et de cancers cutanés. Il n'y a pas de lésion cutanée pigmentée, les nævus mélanocytaires sont achromiques. Dans les formes moins sévères, les cheveux sont blond paille ou brun clair, les yeux bleus à brun clair. La peau est capable de bronzer modérément, il peut y avoir des éphélides, des lentigines, et des nævus faiblement pigmentés. Le diagnostic peut donc passer inaperçu en l'absence de comparaison avec les parents et la fratrie.

Sur le plan ophtalmologique, l'atteinte est également variable. Dans les formes sévères, les iris sont bleu gris, translucides donc rouges en

transillumination. Il existe une photophobie majeure, un nystagmus, un strabisme, et une diminution importante de l'acuité visuelle. Le fond d'œil montre une hypoplasie de la fovea et une absence de pigment rétinien. Dans les formes modérées, les iris sont bleus, jaune orangé à brun clair, ils se pigmentent en bordure avec un aspect en rayons de roue en transillumination. L'altération de la fonction visuelle est moindre avec possibilité d'amélioration avec l'âge. Le fond d'oeil montre une hypoplasie de la fovea et une diminution de pigment rétinien.

B- Épidémiologie

L'albinisme est une affection universelle, la plus fréquente des hypopigmentations généralisées héréditaires, dont la prévalence générale est de 1/20 000 [48].

Cependant elle varie d'une forme à l'autre et d'un continent à l'autre. La forme la plus fréquente à travers le monde est le type 2 . Aux États- Unis d'Amérique, sa fréquence pour l'ensemble de la population est d'environ 1/36000, plus élevée chez les Afro-Américains (1/12 000) [39]. Sur le continent africain (Nigeria, Île d'Aland) elle peut atteindre 1/1 000.

L'AOC1 est peu commun chez les Noirs-africains et Afro-américains et plus fréquent chez les blancs (Caucasiens).

L'AOC3 a essentiellement été décrit chez les Noirs-africains et Afro-américains mais deux cas ont été récemment rapportés chez des Caucasiens.

L'AOC4 est la forme la plus commune des AOC tyrosinase positif au Japon [43].



Figure 5 : albinisme oculocutané type 1[31]

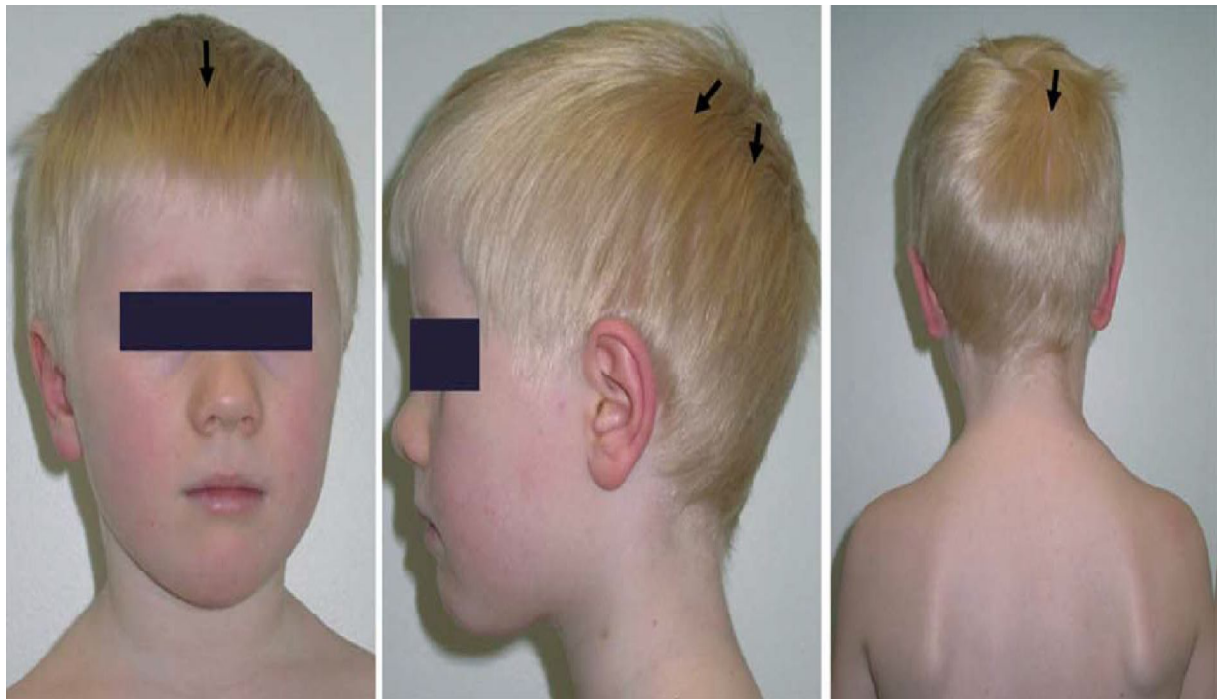


Figure 6 : Hypopigmentation chez un enfant caucasien présentant un AOC de type 3 [48]

C-Les différents types d'albinisme

1-Albinisme oculocutané type 1

L'albinisme oculocutané de type I (AOC1, OMIM 203100) est une affection autosomique récessive. La première mutation du gène de la tyrosinase associée à l'AOC humain a été décrite en 1989 chez un enfant albinos japonais [34]. L'AOC de type 1 est dû à une perte de la fonction de l'enzyme mélanogénique tyrosinase, suite à des mutations du gène *TYR* (Chr 11q21).

La majorité des patients atteints d'AOC1 naissent avec des cheveux blancs, des yeux bleus, une peau blanche laiteuse et des poils blancs neige (Fig.5). La présence de cheveux blancs à la naissance est en faveur d'un AOC1.

En fonction de l'évolution, on distingue deux sous-types d'AOC1.

Dans l'AOC1A dit également AOC « classique » ou AOC « tyrosinase négatif », il n'y a pas de tyrosinase donc il n'y a aucune synthèse de mélanine, ce qui donne le phénotype caractéristique dit « albinos ». L'aspect des cheveux, des yeux et de la peau reste le même qu'à la naissance, aucune lésion pigmentée n'apparaît sur la peau, toutefois il peut y avoir des nævus achromiques. Le phénotype AOC1A est le même quel que soit le groupe ethnique [33].

Dans le cas d'une activité résiduelle de tyrosinase AOC de type 1B ou albinisme jaune [35], l'individu naît avec une peau et des phanères très blancs, des iris bleutés translucides puis développe une pigmentation pendant la première décennie : les cheveux deviennent blond clair voir blond foncé, la peau reste claire mais peut acquérir une pigmentation au soleil de même que des éphélides et des naevus. Les iris deviennent bleu plus foncé, gris ou même brun clair. Seuls quelques mélanosomes atteignent les stades III et IV de maturation,

et la mélanine produite est essentiellement composée de phaeomélanine. Du fait de sa prévalence élevée chez les Amish, il a été nommé albinisme amish.

La couleur de la peau et des cheveux est influencée par l'origine ethnique du sujet atteint. La production de DOPAquinone pourrait être responsable de l'aspect jaune ou blond des cheveux [36].

Il a été décrit une forme inhabituelle d'AOC avec hypopigmentation majeure dès la naissance puis apparition d'une pigmentation dans certaines régions anatomiques comme les bras et les jambes, zones les plus froides du corps. Cette forme implique une tyrosinase thermosensible qui devient inactive lorsque la température s'élève au delà de 35 °C [37].

2-Albinisme oculocutané type 2

Des mutations dans le gène OCA2 (anciennement appelé gène P) entraînent l'apparition d'un AOC de type 2 (AOC2, OMIM 203200), tyrosinase positive, avec une légère pigmentation des cheveux (blanc à blond doré ou roux) dès la naissance, une peau claire. L'évolution se fait vers des cheveux plus foncés (blond à brun roux), des iris pigmentés bleus ou marron clair.

L'atteinte oculaire pourra s'améliorer avec la pigmentation. La peau peut acquérir une faible pigmentation, avec formation d'éphélides, de lentigines et de nævus, mais ne bronze pas [38].

Certains enfants d'origine caucasienne ne sont pas distinguables du type 1A alors que d'autres, notamment les enfants d'origine africaine, ont la peau blanche mais les cheveux blonds jaunes. Le type brun plus pigmenté existe chez les Noirs-africains et chez les Afro-américains [39].

Le diagnostic d'AOC est donc souvent porté à cause des manifestations oculaires. L'AOC « brun » est en rapport avec des mutations hétérozygotes du gène *P* dont un allèle produit une protéine partiellement fonctionnelle.

Récemment, il a été montré que l'AOC2 est particulièrement fréquent chez les Américains navajos [40].

Les syndromes de Prader-Willi (SPW) et d'Angelman (SA) sont des maladies génétiques complexes qui comportent une hypomélanose des cheveux et de la peau. Le SPW et l'SA sont en rapport avec une délétion chromosomique de la région 15q11- q13 qui réalise une hémizygotie pour le gène *P* mais ceci ne suffit pas à expliquer l'hypomélanose vu le caractère récessif des mutations du gène *P*.

Cependant, dans les cas particuliers de SPW et de SA comportant un tableau complet d'AOC, il a été montré que l'allèle non détruit du gène *P* était muté, aboutissant à un authentique AOC2 [41].

3-Albinisme oculocutané type 3

L'AOC de type 3 (AOC3, OMIM 203290) est en rapport avec des mutations du gène *TYRP1* (chr 9p23) qui code pour l'enzyme mélanogénique *tyrosinase-related protein 1*[42].

Le phénotype correspondant à l'AOC3 a été décrit en Afrique du Sud et en Nouvelle-Guinée sous le terme d'AOC « roux ». Les patients ont des cheveux roux ou acajou, les yeux noisette ou marron, et la peau rouge cuivré. Il a été aussi rapporté un cas d'AOC3 à type d'AOC « brun » comme dans l'AOC2.

Les individus naissent avec une très faible quantité de pigment, mais développent une pigmentation avec le temps. Des lentigines, éphélides, naevus peuvent aussi survenir.

Les anomalies oculaires sont inconstantes et incomplètes dans l'AOC3, ce qui pourrait remettre en cause le terme d'albinisme.

Longtemps considéré comme limité aux populations noires d'origine africaine ou afro-américaine, avec deux mutations récurrentes identifiées, l'OCA3 a été récemment diagnostiqué dans deux familles caucasiennes, avec la mise en évidence de trois nouvelles mutations. Il est considéré comme la forme la plus rare d'AOC. Cependant, sa fréquence est peut-être sous estimée du fait de l'absence d'étude systématique de ce gène chez les patients AOC caucasiens (fig.6) [48].

4-Albinisme oculocutané type4

L'AOC de type 4 (AOC4, OMIM 606574) est en rapport avec des mutations du gène *MATP* codant pour une protéine dont la fonction est inconnue.

Le phénotype correspondant à l'AOC4 a initialement été décrit chez un patient turc présentant une hypomélanose et des anomalies oculaires suggérant un AOC2, mais qui n'avait pas de mutations du gène *P*.

Récemment, il a été montré que l'AOC4 était particulièrement fréquent chez les Japonais ; jusqu'à 2007, 24 mutations ont été identifiées dans certaines populations : un patient turc [44], 5 patients allemands [45], un patient coréen [46] et 26 patients japonais [43,47]. Les patients décrits ont les cheveux blonds ou jaunes et les yeux bleu-gris [43].

Le phénotype est variable allant d'une hypopigmentation sévère sans amélioration à l'âge adulte, à une atteinte plus modérée avec repigmentation possible au cours du temps [48]

D-Aspects pratiques

Le diagnostic d'AOC est évident dans les formes sévères, plus difficile dans les formes modérées où ce sont souvent les anomalies oculaires qui mènent au diagnostic.

Le diagnostic est clinique car il n'existe pas de test diagnostique de routine et les études génétiques et moléculaires ne sont pas disponibles en dehors de rares centres spécialisés ; mais leur pratique doit être encouragée dans le cadre de protocoles de recherche clinique afin d'améliorer la prise en charge dans le futur.

Sur le plan thérapeutique, il faut informer les parents que les enfants atteints d'AOC ont un développement physique et intellectuel normal. Les problèmes rencontrés sont oculaires et cutanés. Les patients doivent avoir une prise en charge ophtalmologique mais leur handicap visuel ne peut jamais être complètement corrigé et toutes les mesures applicables aux malvoyants (aménagement scolaires, équipements spéciaux, aides financières...) doivent être recherchées.

En raison du risque accru de cancers cutanés, une adaptation des loisirs, une photoprotection et un suivi dermatologique sont nécessaires pour les patients ayant un AOC aboutissant à un phototype I ou II.

	Signes cutanés	Signes ophtalmologiques	Gènes
AOC1a	Hypopigmentation sévère Peau blanc rosée, cheveux blancs Naevus achromiques	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	<i>TYR</i>
AOC1b	Pigmentation = OCA1a Pigmentation à l'adolescence Ephélides, hâle possible	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	<i>TYR</i>
AOC2	Hypopigmentation modérée Peau crème, cheveux jaunes Ephélides, naevus pigmentés	Photophobie, nystagmus modéré AV diminuée, Nystagmus	<i>Oca2</i>
AOC3	Peau rouge, cheveux roux Pigmentation avec le temps Ephélides, naevus pigmentés	Atteinte modérée inconstante Nystagmus BAV modérée	<i>TYRP1</i>
AOC4	Phénotype variable AOC1 / 2 Pigmentation brune des cheveux, Ephélides, naevus	Phénotype variable Photophobie, nystagmus, strabisme, Transillumination	<i>MATP</i>

Tableau récapitulatif des signes cliniques et anomalies moléculaires observés dans les principaux types d'albinisme.

II-HYPOMELANOSSES DIFFUSES GENETIQUES DUES A UNE ANOMALIES DES MELANOSOMES

Il a été établies que les syndromes d'Hermansky-Pudlak (SHP), de Chediak-Higashi (SCH) et de Griscelli-Prunieras(SGP) sont dus à une anomalie de biogenèse (SHP, SCH) ou de transport (SGP) des mélanosomes ; les vésicules intracellulaires qui synthétisent, stockent, et transportent la mélanine.

Ce concept physiopathologique explique pourquoi, dans ces trois syndromes, l'hypomélanose s'associe à des symptômes extra-cutanés, notamment immun- hématologiques [33].

A-Syndrome d'Hermansky-Pudlak

Syndrome décrit par Hermansky et Pudlak en 1959. C'est une maladie génétique autosomique récessive, caractérisée par une triade symptomatique associant un albinisme oculo-cutané, un syndrome hémorragique par thrombopathie et une accumulation macrophagique de pigments céroïdes.

Sa prévalence de 1/500 000 à 1/1 000 000 dans la population générale, 1/1800 à Porto Rico [49].

Les manifestations cliniques du SHP dépendent du locus génétique et du fond ethnique. L'albinisme cutané du SHP comporte une pigmentation résiduelle variable. À Porto Rico, les patients ont des cheveux allant du blanc au brun en passant par le jaune. La peau est toujours plus claire que dans la population normale. Il peut y avoir des lésions cutanées pigmentées, notamment des nævus. La couleur des yeux varie du bleu au marron.

Toutes les manifestations oculaires d'albinisme sont présentes et les patients ont généralement une acuité visuelle très basse. Compte tenu de la persistance d'une pigmentation, le diagnostic de l'AOC chez un Porto-Ricain repose surtout sur la comparaison avec la famille et l'atteinte oculaire.

Dans les autres populations, l'AOC du SHP présente la même variabilité de pigmentation.

Le syndrome hémorragique du SHP est généralement modéré (hématomes, épistaxis, ménorragies, saignements post-chirurgicaux). Il est dû à l'absence de granules denses plaquettaires (dont le contenu est nécessaire à l'agrégation des plaquettes). Cette anomalie peut être mise en évidence par microscopie électronique pour confirmer le diagnostic.

Les manifestations les plus sévères du SHP sont respiratoires et digestives. De nombreux patients atteints de SHP présentent une fibrose pulmonaire, à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive. Environ 15 % des patients atteints de SHP ont une colite granulomateuse rappelant la maladie de Crohn. La survie moyenne des patients atteints de SHP est de 30-50 ans. L'insuffisance respiratoire est la première cause de décès, devant la colite et les hémorragies.

L'identification de sept gènes responsables de SHP a permis de distinguer des différences épidémiologiques et cliniques dépendant du locus en cause, conduisant à distinguer sept sous types de SHP, SHP1 à SHP7 [33]

B-Syndrome de Chediak-higashi

Le syndrome de Chediak-Higashi (SCH, OMIM 214500) est une maladie autosomique récessive très rare associant un AOC, un déficit immunitaire sévère, une tendance hémorragique, une atteinte neurologique et la présence de granules géants peroxydase-positifs dans les polynucléaires, ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1952 par Chediak et en 1954 par Higashi [50].

L'albinisme cutané du SCH est discret et peut n'apparaître qu'après comparaison avec la famille (dilution pigmentaire). Les cheveux sont blonds ou châains, avec un reflet gris argenté particulier d'où l'appellation de « syndrome des cheveux argentés ». La peau est blanchâtre ou gris ardoisé. Il existe une atteinte oculaire caractéristique d'albinisme mais son expression clinique est inconstante.

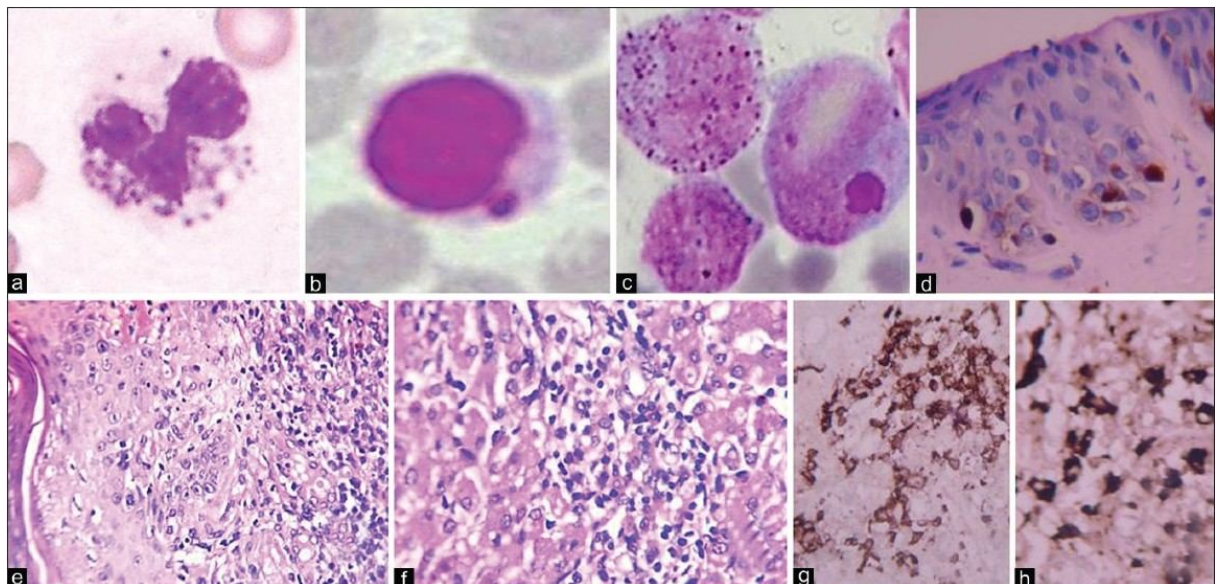
L'aspect le plus grave du SCH, en rapport avec un déficit immunitaire, est la survenue dans l'enfance d'une phase dite accélérée, consistant en un syndrome lymphoprolifératif avec activation macrophagique et hémophagocytose, qui est létal en l'absence de greffe de moelle. Environ 10 % des patients ont un phénotype plus modéré permettant une survie jusqu'à l'âge adulte, mais ils présentent une atteinte neurologique souvent fatale [50].

Dans les mélanocytes, il s'agit de mélanosomes géants qui ne peuvent pas être transférés aux kératinocytes, d'où l'hypomélanose. Dans la gaine des cheveux, il existe un aspect caractéristique de petits amas réguliers de mélanine.

Le SCH est dû à des mutations du gène *LYST* (Chr 1q42.1-42.2) qui code pour une protéine qui régulerait la fusion entre vésicules intracellulaires [33].



Un enfant avec le Syndrome de Chediak-higashi en Inde montrant ses cheveux argentés (a) et les lésions hypopigmentées (b)



Anomalies de Chediak-Higashi : granules des neutrophiles dans le sang périphérique (**a**) et des lymphocytes (**b**) et de précurseurs myéloïdes de la moelle osseuse (**c**) [Leishman, x1000]. La biopsie cutanée montre dans l'épiderme la mélanine éparse (**d**) et une lymphohistiocytose globale cutanée (**e**), et la biopsie hépatique montre des agrégats denses lymphohistiocytaires (**f**) [H et E, x400].

Immunomarquage sur la biopsie hépatique montre que ces agrégats sont fortement CD3 (**g**) et CD68 (**h**) positifs [IHC, x400]

C-Syndrome de Griscelli-Prunieras

Le syndrome de Griscelli-Prunieras (SGP, OMIM 160777) est une maladie autosomique récessive très rare caractérisée par une hypomélanose, un déficit immunitaire sévère, et une atteinte neurologique. Il n'y a pas de granules géants dans les polynucléaires, ce qui permet de différencier le SGP du SCH.

L'hypomélanose du SGP est une dilution pigmentaire. Sa manifestation la plus caractéristique est un reflet gris argenté des cheveux d'où l'appellation de « syndrome des cheveux argentés » (Fig. 7). Il n'y a pas de manifestations d'albinisme oculaire, si bien qu'à la différence du SHP et du SCH, le SGP ne peut pas être classé comme AOC.

L'hypomélanose du SGP est due à un défaut de transport des mélanosomes à l'extrémité des dendrites des mélanocytes. Dans la gaine des cheveux, il existe un aspect caractéristique de gros amas irréguliers de mélanine.

La présence et la nature des symptômes extra-cutanés dans le SGP dépendent du locus en cause, parmi les trois gènes incriminés ces dernières années, aboutissant à distinguer trois sous-types, SGP1 à SGP3 [51,52]

1-Le syndrome de Griscelli-Prunieras 1: Les mutations du gène *MYOVA* (chr 15q21) sont à l'origine du SGP1 où l'hypomélanose s'associe à une atteinte du système nerveux central avec hypotonie, retard psychomoteur et mental. Le gène *MYOVA* code pour une protéine appelée myosine Va, une molécule qui transporte les mélanosomes dans les dendrites des mélanocytes et le réticulum endoplasmique lisse dans les dendrites des neurones.

2-Le syndrome de Griscelli-Prunieras 2 : Les mutations du gène *RAB27A* (chr 15q21) sont à l'origine du SGP2 où l'hypomélanose s'associe à un déficit immunitaire responsable d'infections récurrentes, mais surtout de la survenue dans l'enfance d'une phase dite accélérée semblable à celle du SCH. Le gène *RAB27A* code pour une protéine qui sert de récepteur pour la myosine Va à la surface des mélanosomes.

3-Le syndrome de Griscelli-Prunieras 3 : Les mutations du gène *MLPH* (chr 15q21) sont à l'origine du SGP3 qui se limite à une hypomélanose sans atteinte immunitaire ni neurologique. Le gène *MLPH* code pour une protéine appelée mélanophiline qui sert de lien entre la myosine Va et Rab27a.

	Signes cutanés	Signes ophtalmologiques	Signes viscéraux	Gènes
Hermansky Pudlak	Hypopigmentation	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	Coagulopathie	HPS1,3,4,5 ,6, ADTB3A, DTNPB1, BLOC1S3
Chediak Higashi	Hypopigmentation cheveux argentés	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	Hémopathie Anomalie neurologiques Déficit immunitaire	<i>LYST1</i>
Griscelli-Prunieras	Hypopigmentation cheveux argentés	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	thrombopénie Anomalie neurologiques Déficit immunitaire	MYOVA RAB27 MLPH

Tableau récapitulatif des Hypomélanoses diffuses génétiques dues à une anomalie des mélanosomes



Figure 7. Cheveux et sourcils argentés et papules à évolution atrophique faciales, correspondant histologiquement à des granulomes aseptiques, chez une enfant avec un syndrome de Griscelli-Prunieras ayant évolué vers un syndrome d'activation macrophagique [33]

III-HYPOMELANOSSES SECONDAIRES A DES MALADIES METABOLIQUES

A-Phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PKU, OMIM 261600) est une maladie autosomique récessive fréquente (prévalence 1/10000) associant une hypomélanose avec cheveux blonds, yeux bleus, une photosensibilité importante, peau claire associés a un eczéma dans 20 à 40% et une atteinte du système nerveux central (trouble de comportement, psychoses, spasmes en flexion, épilepsies) avec comme conséquence principale un retard mental. Les patients présentent aussi une odeur caractéristique dite « de souris ».

La PKU est due à un défaut génétique de la phénylalanine oxydase, une enzyme qui convertit la phénylalanine en tyrosine.

Le diagnostic précoce de PKU est essentiel car un régime pauvre en phénylalanine permet de prévenir les manifestations neurologiques qui, une fois installées, sont irréversibles. Le dépistage néonatal de PKU par le test de Guthrie est systématique dans les pays Développés [53].

B-Homocystinurie

L'homocystinurie (OMIM 236200) est une maladie autosomique récessive donnant le même type de manifestations cutanées et neurologiques que la phénylcétonurie, mais plus rare (prévalence 1/100 000). Il s'y associe des anomalies squelettiques, une luxation du cristallin et des complications thrombotiques.

Le défaut génétique concerne la cystathionine synthase, enzyme qui convertit l'homocystéine en cystathionine. Le traitement repose sur la vitamine B6 [53].

Il faut noter que l'homocystinurie est la pathologie ayant permis de suspecter l'association homocysteine-maladies vasculaires. En effet, les sujets homocystinuriques décédaient précocement, porteurs d'une athérosclérose avancée, tout en ayant des taux plasmatiques d'homocysteine à plus de dix fois

La limite supérieure de la normale (5 et 15 $\mu\text{mol/L}$) [54].

C-Maladie de Menkes

La maladie de Menkes (OMIM 309400) est une maladie autosomique récessive liée à l'X rare (prévalence 1/100000) [33]. Il existe une hypomélanose et une atteinte du système nerveux central dont les premiers symptômes apparaissent classiquement après l'âge de 2 ou 3 mois et mènent au décès dans les premières années de vie.

Généralement le nourrisson est inconscient, aréactif, avec une hypotonie globale, les cheveux sont blonds argentés, clairsemés et d'aspect laineux. Les cils et les sourcils sont quasi absents. La peau est hypopigmentée, infiltrée et hyperlaxe, avec de multiples replis (fig.8) [55].

Cette maladie correspond à un déficit de la protéine ATP7A impliquée dans la distribution et la régulation de la teneur intracellulaire en cuivre. Ce déficit est responsable d'une accumulation de cuivre dans les cellules intestinales et d'un dysfonctionnement secondaire des enzymes cuivredépendantes de l'organisme.

Dans un contexte clinique évocateur de maladie de Menkes, l'association d'un pili torti (fig.9) et d'un effondrement du cuivre, et de la céruloplasmine plasmatiques sont donc fortement en faveur du diagnostic.

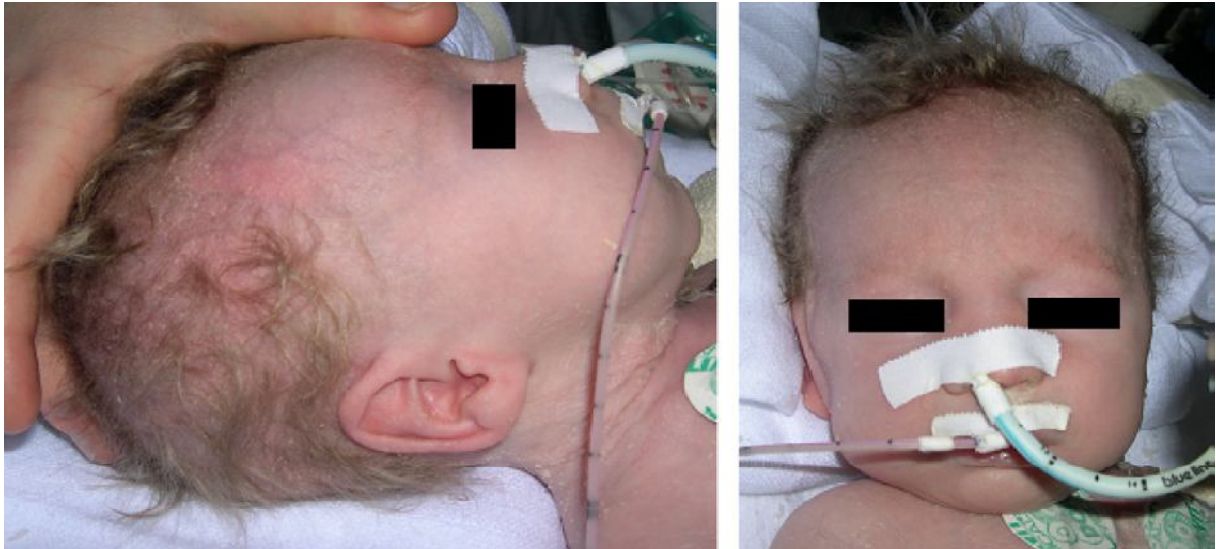


Figure 8 : Dysmorphie craniofaciale et aspect laineux des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkes [55].



Figure 9 : Pili torti, observé en microscopie optique sur les cheveux d'un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkes [55].

IV-AUTRES HYPOMELANOSES GENETIQUES DIFFUSES

A-Le syndrome PAID : (*partial albinism with immunodeficiency*)

C'est une maladie autosomique récessive décrite chez 12 patients qui associe une hypomélanose et un déficit immunitaire. Le syndrome PAID pourrait donc être allélique au SGP2 mais il n'existe pas de données sur les mélanosomes ni sur le gène *RAB27A* pour confirmer cette hypothèse [56].

B-Le syndrome d'Elejalde :

C'est une maladie autosomique récessive décrite chez une dizaine de patients, qui associe une hypomélanose avec cheveux argentés et une atteinte du système nerveux central. Dans certains cas, il a été rapporté un défaut de transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Ces cas pourraient représenter une forme allélique de SGP1 mais il n'existe pas de données sur le gène *MYOVA* pour confirmer cette hypothèse [56].

C-Le syndrome de Cross : (OMIM 257800)

C'est une maladie autosomique récessive décrite chez une vingtaine de patients associant une hypomélanose, une atteinte du système nerveux central et une cataracte. Dans certains cas, il a été rapporté des anomalies des gaines des cheveux suggérant un défaut de transport des mélanosomes, mais il n'existe pas de données génétiques dans cette maladie [56].

D-Le syndrome de Vici : (OMIM 242840)

C'est une maladie autosomique récessive rapportée chez deux patients comportant un AOC, une agénésie du corps calleux, une fente palatine, une cataracte et des infections récurrentes [56].

V-AUTRES

Un vitiligo, une dépigmentation généralisée évoluant parallèlement à une dissémination métastatique d'un mélanome ou encore une leucodermie de cause chimique peuvent évoluer vers la généralisation.

Néanmoins, dans ce cas le début a toujours été circonscrit, et de ce fait ces maladies sont abordées dans le chapitre des hypopigmentations circonscrites.

Les hypopigmentations et syndromes de dilution pigmentaire observés au cours des grandes dénutritions (kwashiorkor, déperdition protidique) sont de diagnostic aisé en raison du contexte.

Des syndromes de dilution pigmentaire ont été rapportés au cours de l'hypoparathyroïdie et de l'hypoandrogénisme [33].

HYPOMÉLANOSES CIRCONSCRITES GÉNÉTIQUEMENT DÉTERMINÉES

I-SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, son incidence est d'environ 1/10000 [33].

Elle peut toucher tous les organes. Elle est caractérisée par l'apparition de multiples hamartomes viscéraux, qui en font la gravité, et la fréquence et la précocité des signes cutanés.

L'hypopigmentation a une valeur diagnostique importante puisqu'elle apparaît précocement au cours de la vie, avant les autres signes caractéristiques de l'affection. La présence de macules hypopigmentées, comparées classiquement à des feuilles de sorbier, lancéolées (arrondies à l'une des extrémités et pointues à l'autre) est hautement évocatrice du diagnostic lorsque leur nombre dépasse 3 (Fig.10). Il n'est en effet pas rare d'observer une ou deux macules dépigmentées chez des enfants par ailleurs sains. Ces lésions peuvent siéger partout, sauf sur les mains, les pieds et la région génitale. La localisation dans la région lombaire est caractéristique.

Si une sclérose tubéreuse est suspectée chez le nouveau-né ou le nourrisson (le diagnostic est d'autant plus facile que l'enfant est plus âgé), une échocardiographie et une échographie rénale sont indiquées, car ces examens peuvent révéler des kystes rénaux multiples (et chez le sujet plus âgé des angiomyolipomes rénaux multiples) et des rhabdomyomes cardiaques.

Ces lésions sont souvent peu visibles et doivent être cherchées systématiquement en lumière de Wood.

Les taches hypopigmentées sont présentes chez plus de 90 % des sujets atteints de sclérose tubéreuse [57]. Il faut souligner toutefois que l'hypomélanose associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville ne se résume pas à ces macules lancéolées, puisqu'il peut exister des dépigmentations en confettis ou segmentaires. Dans ce dernier cas la lésion ressemble à un naevus achromique qui est presque toujours isolé [58].

L'examen histopathologique des lésions hypopigmentées des sujets atteints de sclérose tubéreuse montre un nombre normal de mélanocytes et une diminution du contenu en mélanine. Des études ultrastructurales ont montré un défaut de mélanisation.



Figure 10 : Taches achromiques chez un enfant atteint de sclérose tubéreuse de Bourneville [57].

II-PIEBALDISME

Devant un tableau d'hypomélanose congénitale faisant évoquer un vitiligo, il faut systématiquement penser au piébaldisme. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, rare, dont la prévalence est estimée à 1/40 000. La maladie résulte d'une mutation dans le proto-oncogène KIT ou dans le gène

SLUG (SNAI2) [59, 60].

Le signe évocateur de cette affection est la présence d'une mèche blanche frontale (fig.12), dont l'absence ne permet toutefois pas d'exclure le diagnostic. La peau sous la mèche est le siège d'une dépigmentation, tout comme d'ailleurs la partie attenante et centrale du front. Une poliose des sourcils et des cils est possible. Il existe également des macules blanches irrégulières mais bien circonscrites sur la face antérieure et centrale du thorax, sur la partie médiane des membres, mais les extrémités sont épargnées (fig.11). Dans les macules blanches, on peut voir des zones dont la couleur de la peau est normale ou hyperpigmentée.

Par ailleurs, dans cette affection peuvent également se voir des zones hyperpigmentées, qui ne doivent pas être interprétées à tort comme des taches café-au-lait d'une neurofibromatose. La bordure des macules dépigmentées est souvent hyperpigmentée.

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

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



Figure 11 : Dépigmentation frontale, avec des macules blanches diffuses de l'abdomen et des deux membres inférieures [33]



Figure 12 : Mèche blanche chez un enfant atteint de Piébaldisme [59].

III-SYNDROME DE WAARDENBURG

Dans le syndrome autosomique dominant de Waardenburg, les enfants ont des lésions hypochromiques et une hypertrichose sourcilière avec synophrys (les sourcils s'étendent vers et se rejoignent dans la région glabellaire), une poliose, une hétérochromie irienne et une dysmorphie faciale avec élargissement de la distance séparant les canthus internes (télécanthus).

Les lésions dépigmentées, tout comme dans le Piébaldisme, résultent d'une disparition des mélanocytes. On distingue actuellement plusieurs types de syndromes de Waardenburg, son incidence est de 1/270 000 naissances, avec au moins quatre variations phénotypiques correspondant à des mutations dans différents gènes [61], illustrés dans le Tableau sur les syndromes de waardenburg.

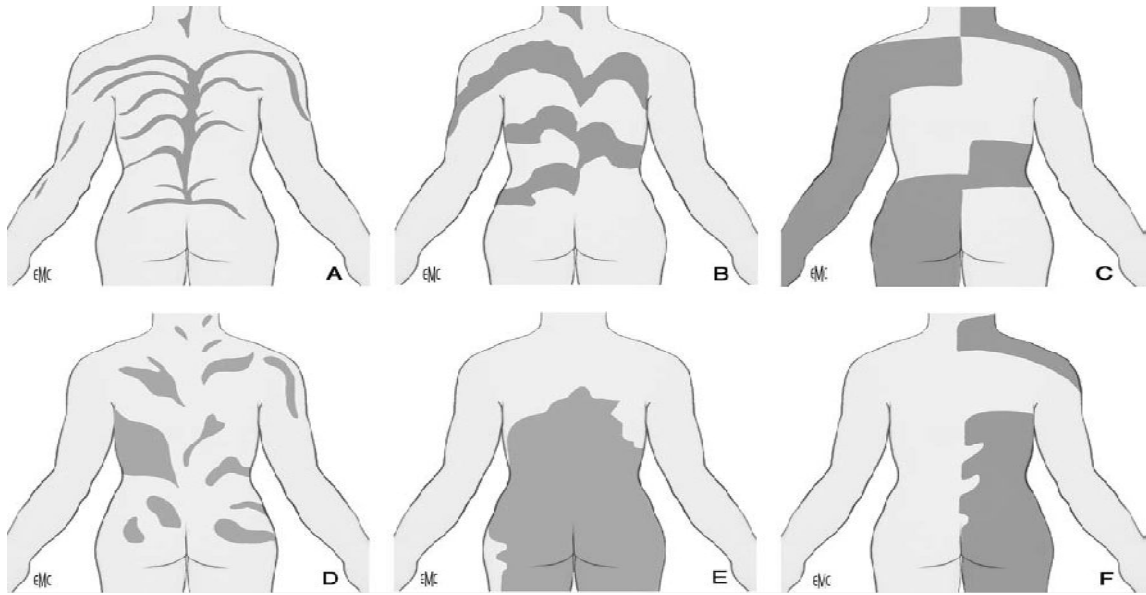
syndrome waardenburg	Clinique	Gène
Type 1 Autosomique Dominant	Mèche blanche, canitie précoce, leucodermie (proche piébaldisme), surdité, hétérochromie irienne, synophrys, télécanthus, blépharophimosis	PAX3
Type 2 Autosomique Dominant	Comme 1, mais surdité plus fréquente et absence de télécanthus	MITF
Type 3 Autosomique Dominant	Comme 1, mais avec anomalies des membres	PAX3
Type 4 Autosomique Dominant Autosomique Récessif	Associé à une maladie de Hirschsprung	SOX10 EDN3 EDNRB

IV- HYPOMELANOSE ET MOSAÏCISME PIGMENTAIRE

L'hypomélanose d'Ito, dénommée antérieurement *incontinentia pigmenti achromians*, se présente comme une dépigmentation cutanée dont la disposition est tourbillonnante, en « éclaboussures », en « jets d'eau » très caractéristique (fig.13). Les lésions sont plus souvent hypopigmentées que dépigmentées et deviennent apparentes dans la période postnatale ou chez le jeune enfant.

L'anomalie cutanée est associée à des manifestations oculaires, osseuses, cardiaques et neurologiques (comitialité, retard mental, microcéphalie) chez environ un tiers des malades [62]. Certains considèrent que l'hypomélanose d'Ito est un syndrome neurocutané [62-63].

Les études cytogénétiques pratiquées chez de nombreux patients présentant cette affection ont démontré l'existence d'un mosaïcisme génétique parmi les lymphocytes circulants, les fibroblastes cutanés ou exceptionnellement les kératinocytes. Ceci est un argument pour assimiler l'hypomélanose d'Ito à une manifestation cutanée de mosaïcisme. Il a donc été proposé de nommer cette anomalie « mosaïcisme pigmentaire de type Ito » [62,63].



Les grands modèles de mosaïcisme cutané : A, B. Type 1a et b : suivant les lignes de Blaschko. C. Type 2 : modèle en échiquier. D. Type 3 : modèle phylloïde. E. Type 4 : modèle en nappe F. Type 5 : modèle latéralisé.



Figure 13 : hypomélanose d'Ito (Cliché Dr Odile Enjolras)

V-HAMARTOME ACHROMIQUE

L'hamartome achromique, également dénommé nævus dépigmentosus, correspond à une hypomélanose localisée, congénitale, qui peut prendre des aspects cliniques variés : macule isolée de forme et de taille variables, (blaschko) linéaire, segmentaire, en tourbillons et en éclaboussures ressemblant à celles de l'hypomélanose d'Ito, se localisant le plus souvent sur le thorax et l'abdomen [64, 65].

Les leucodermies peuvent parfois se couvrir de lentigines à partir de la bordure de la lésion [66].

L'hamartome achromique peut également être associé à une lentiginose segmentaire [67] ou à un angiome plan [68] et alors être l'un des éléments d'un nævus jumeau (« *twin naevus* ») ou d'une phacomatose pigmentovasculaire.

Sur le plan histopathologique, le nombre de mélanocytes est normal, mais il existe une diminution en pigment mélanique bien visible après coloration par le Fontana [64]. Des études ultra-structurales ont montré une diminution du nombre des mélanosomes dans les mélanocytes ainsi que l'agrégation de rares mélanosomes aux membranes des kératinocytes [64].

Du fait d'une similitude clinique avec l'hypomélanose d'Ito, certains auteurs considèrent que l'hamartome achromique est en fait également une manifestation cutanée de mosaïcisme. Toutefois, cette conclusion ne pourra être retenue que lorsque des preuves cytogénétiques directes auront été obtenues.

En cas d'hamartomes achromiques multiples (> 3), il est nécessaire d'évoquer une sclérose tubéreuse de Bourneville [31].

VI-HYPOPIGMENTATION DES POILS ET DES CHEVEUX

Certaines affections sont associées à des troubles pigmentaires qui ne paraissent atteindre que la pigmentation des cheveux, des poils, des cils et des sourcils. L'apparition d'une mèche blanche, caractéristique notamment du piébaldisme et du syndrome de Waardenburg, est appelée poliose [33]. Les causes de poliose sont résumées dans le tableau 1.

La canitie, au contraire, désigne un blanchissement diffus des cheveux ; les causes de canitie sont illustrées dans le tableau 2. Nous y mentionnons également les causes de grisonnement prématuré des cheveux ; dans ce cas, il existe un mélange de cheveux normalement pigmentés, hypopigmentés et blancs.

Enfin, il ne faut pas confondre les cheveux blancs ou gris avec les cheveux argentés qui peuvent se voir au cours du syndrome de Chediak- Higashi et du syndrome de Griscelli-Prunieras.



Figure (a).Mèche blanche au cours du syndrome de Waardenburg.

Tableau 1. Diagnostic différentiel d'une poliose (« mèche blanche »).

Maladies héréditaires

Piébaldisme

Syndrome de Waardenburg

Sclérose tubéreuse

Forme isolée (héréditaire, liée à l'X)

Forme associée à d'autres anomalies : ostéopathie striée, malformations multiples

Idiopathique (pourrait correspondre à une forme mineure de piébaldisme)

Maladies acquises

Halonævus

Postinflammatoire et post-traumatique

Pelade

Vitiligo

Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Syndrome d'Alezzandrini

Tableau 7. Diagnostic différentiel d'une canitie et d'un grisonnement prématuré des cheveux.

Piébaldisme

Syndromes de Waardenburg

Vitiligo

Progeria

Syndrome de Werner

Ataxie-télangiectasie

Syndrome de Rothmund-Thomson

Syndrome de Fisch

Dystrophie myotonique

Déficit en prolidase

Maladie d'Oasthouse

Blanchiment soudain des cheveux

Syndrome de Boek

Anémie de Fanconi

Trisomie 21

Syndrome de Hallermann-Streiff

Syndrome de Treacher-Collins

Syndrome de Seckel

Hyperthyroïdie

Syndromes de déperdition protidique

Carence en vitamine B12

HYPOMÉLANOSES CIRCONSCRITES ACQUISES

I-VITILIGO DE L'ENFANT

A-Caractéristiques épidémiologiques

La prévalence exacte dans la population pédiatrique est inconnue, le vitiligo débute avant l'âge de dix ans dans environ 25 % des cas [69]. La moyenne d'âge dans les différentes études varie entre quatre et huit ans avec un début très précoce possible dès l'âge de trois mois [70—73]. L'existence de formes congénitales est controversée [74].

Notre série comporte 36 cas vus en consultation durant 2 ans (2008-2010), dont l'âge varie entre 3 ans et 14 ans, avec notion de maladies auto-immunes. On note une nette prédominance féminine 70% de l'ensemble des enfants.

Chez les individus à peau claire, le vitiligo est habituellement visible après une première exposition solaire qui va accentuer le contraste avec la peau saine. On note une prédominance de filles dans toutes les séries pédiatriques [71, 73,75—77].

Si toutes les ethnies peuvent être affectées, il semblerait que la prévalence du vitiligo de l'enfant soit supérieure en Inde, mais cela pourrait être secondaire à une attention sociale accrue [78].

B-Lésion élémentaire du vitiligo

C'est une macule ou une tache blanche, couleur lait, de forme et taille variables, dont la bordure, habituellement convexe, peut être soit de la couleur normale de la peau, soit hyperpigmentée, ou encore, exceptionnellement, érythémateuse et même discrètement palpable. Dans ce cas, on parle de vitiligo

à début inflammatoire qui peut poser un difficile problème de diagnostic différentiel anatomoclinique avec le mycosis fongoïde achromique [33]. Très exceptionnellement, le vitiligo à début inflammatoire peut se présenter sous forme de lésions érythématosquameuses, parfois serpigneuses.

Les lésions peuvent siéger partout. Il existe cependant des zones «bastions», particulièrement caractéristiques de l'affection : dos des mains, pieds, coudes et genoux, organes génitaux, régions périorificielles, axillaires, inguinales et ombilic.

L'apparition d'un vitiligo sur une zone cutanée soumise à des traumatismes répétés (phénomène de Koebner) est une observation classique.

L'absence de protection mélanique rend les plaques très photosensibles et même une exposition solaire modérée peut induire un érythème marqué avec prurit et sensation de cuisson.

L'extension de la maladie est imprévisible. Dans les cas les plus évolutifs, la confluence des lésions peut entraîner une dépigmentation généralisée (vitiligo universalis).

Les cheveux, les poils, les cils et les sourcils peuvent également être dépigmentés. Il n'y a cependant pas de parallélisme évolutif entre l'atteinte de l'épiderme et celle des follicules pileux. Ce phénomène explique la persistance de zones pigmentées périfolliculaires en confettis dans les macules de vitiligo (vitiligo moucheté), la repigmentation s'effectuant à partir des mélanocytes pileux plus profondément situés. La dépigmentation des poils dans les lésions de vitiligo est d'ailleurs un élément prédictif de mauvaise réponse thérapeutique [33].

C-Classification

Comme pour le vitiligo de l'adulte, la forme la plus fréquente est représentée par le vitiligo non segmentaire (VNS). Néanmoins, le vitiligo segmentaire (VS) est observé plus fréquemment que chez l'adulte.

La prévalence du VS varie entre 4,6 et 32,5 % [70, 71, 73, 76, 77,79]. Dans la plupart des séries pédiatriques, il est difficile de distinguer clairement les caractéristiques de chacune de ces deux formes car elles ne sont pas étudiées séparément.

La seule série comparant les deux formes a montré que le VNS comportait plus de plaques, une surface corporelle atteinte supérieure, davantage de phénomènes de Koëbner et un taux supérieur de progression de la maladie [77].

D-Caractéristiques cliniques

Le VS est caractérisé par des lésions unilatérales qui ne dépassent pas la ligne médiane et qui sont souvent disposées suivant les lignes de Blaschko. La localisation la plus fréquente est la face, suivie par le tronc, le cou et les membres (Fig. 14a).

Dans le cas du VNS, la face, les mains et les zones de frottement sont les zones les plus touchées. Le dos est plus souvent épargné que l'abdomen. L'atteinte du périnée et de la région périanale est une localisation classique chez le jeune enfant et représente souvent le mode d'entrée dans la maladie (Fig. 14b).



Figure 14. a : vitiligo segmentaire : localisation sur la face
b: vitiligo non segmentaire : localisation sur la région péri-anale.

L'atteinte du cuir chevelu dans le vitiligo varie entre 12,3 et 19,3 % [71, 77,80] et donne lieu à une mèche blanche. Indépendamment de cette atteinte du cuir chevelu, il peut exister un blanchiment diffus des cheveux qui a été estimé à 4,4 % des enfants étudiés [76]. Certains individus développent un blanchiment total des cheveux, cils et sourcils.

L'atteinte de la muqueuse orale est possible mais plus rare que chez l'adulte (0 à 13,3 %) [71, 73,76].

L'extension du vitiligo est très variable selon les patients. Handa et Dogra ont montré que 96,4 % des enfants avaient moins de 20 % de la surface corporelle atteinte et que 89,7 % avaient moins de 5 % de la surface corporelle atteinte [71].

En général, l'atteinte cutanée dans le VNS est plus étendue que dans le VS [77]. Les genoux, coudes et mains sont souvent des sites atteints chez les enfants car il s'agit de zones qui sont le siège de traumatismes cutanés fréquents.

Le phénomène de Koëbner a été peu étudié dans le vitiligo de l'enfant. Handa et Dogra l'ont observé chez 11,3 % des enfants [71]. Le phénomène de Koëbner serait plus fréquemment présent dans le VNS, comparativement au VS [77].

E-Maladies associées

Le vitiligo peut concerner des enfants ayant une histoire d'atopie, mais il n'est pas clairement démontré que cette association soit significative. Lorsque les deux maladies sont associées, il est parfois difficile de différencier les lésions de vitiligo de celles correspondant à une hypopigmentation post-inflammatoire secondaire à la dermatite atopique.

Les halo nævus sont observés chez les enfants atteints de vitiligo. En l'absence d'études spécifiques, on ignore si leur prévalence est supérieure à celle de la population générale. Néanmoins, *Pr'ci'c et al.* ont observé davantage de halo nævus chez les patients atteints de vitiligo, comparativement à la population pédiatrique sans vitiligo (34 % vs 3,3 %) [80]. Dans la littérature, la prévalence des halo nævus chez l'enfant atteint de vitiligo varie entre 2,5 % et 34 % [70—72,80]. De même, d'après *Pr'ci'c*, il existerait d'avantage de halo nævus chez l'enfant que chez l'adulte atteint de vitiligo, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de *Cho et al.* En Corée [70, 73,80]. Il existerait d'avantage de halo nævus chez les enfants atteints de VNS, comparativement aux enfants atteints de VS (20 % vs 12 %) [9]. Les halo nævus peuvent précéder le vitiligo mais on ignore s'ils peuvent être considérés ou non comme des précurseurs de vitiligo. En pratique clinique, les enfants porteurs ne développent pas fréquemment un vitiligo.

Comme chez l'adulte, le vitiligo peut être associé à d'autres maladies auto-immunes. L'anomalie la plus fréquemment rapportée est la thyroïdite auto-immune, trouvée dans 0 et 25 % [76, 79,80]. Selon certains auteurs, la fréquence pourrait augmenter avec l'âge. Cependant, *Kakourou et al.* n'ont pas trouvé d'association entre les dysfonctions thyroïdiennes et les paramètres suivants : âge de l'enfant, âge de début, durée moyenne d'évolution, antécédents de maladie auto-immune, sexe [79]. Dans la série *A.Ammour et al.* de 114 patients, les dix patients atteints étaient de sexe féminin. Il est maintenant bien établi que les anomalies thyroïdiennes sont observées uniquement dans les VNS [77].

Les autres maladies auto-immunes pouvant s'associer au vitiligo sont les suivantes : pelade, diabète, maladie d'Addison. Leur prévalence serait très faible [70—72].

Les anomalies biologiques à type de positivité des anticorps anti nucléaires peuvent être présentes chez l'enfant atteint de vitiligo et représenteraient un marqueur du terrain d'auto-immunité. Halder et al. ont observé des anticorps antinucléaires chez 4,8 % des enfants atteints de vitiligo, alors que Cho et Pr'ci'c n'en ont trouvé aucun [70, 73,80]. Dans la série A.Ammour et al, les anticorps antinucléaires étaient trouvés uniquement dans les formes non segmentaires et cela dans 3,6 % des cas [77]. Il est donc recommandé de réaliser un dosage de la TSH, voire des anticorps antithyroïdiens en cas de VNS.

F-Évolution

Une seule étude a comporté un suivi prospectif des enfants [77]. Après un an d'évolution, on notait que le vitiligo régressait complètement dans 5,5 % des cas. Les formes de VNS progressaient davantage en surface atteinte ou en nombre de plaques que les formes de VS (23,29 % vs 5,56 %).

G-Retentissement psychologique du vitiligo

Même si le vitiligo n'est pas une affection qui met en jeu le pronostic vital, il peut altérer de manière importante la qualité de vie.

Il n'existe pas d'études spécifiques concernant le retentissement psychologique du vitiligo de l'enfant, mais il a été rapporté qu'il pouvait influencer la qualité de vie à l'âge adulte [81]. Les enfants sont probablement affectés de manière différente selon la localisation du vitiligo sur des zones visibles ou non, l'extension et l'évolution, l'âge, l'environnement familial.

II-DEPIGMENTATION PAR AGENTS PHYSIQUES ET/OU CHIMIQUES

Le tableau anatomoclinique des dépigmentations induites par agents physiques et chimiques est proche du vitiligo, car il s'agit également d'une hypomélanose mélanocytopénique.

A-Hypomélanose par agents physiques

Les mélanocytes sont en effet vulnérables à la plupart des agressions physiques, et des traumatismes non spécifiques, comme les rayons X, les ultraviolets, les brûlures, le froid et diverses agressions mécaniques [82].

Dans les brûlures, il y'a une destruction des mélanocytes, lorsqu'elles atteignent le deuxième degré profond. Dans ce cas, il persiste une zone totalement achromique après guérison, souvent entourée d'une zone hyperpigmentée.

B-Hypomélanose par agents chimiques (voir encadré)

Les dépigmentations par agents chimiques peuvent résulter soit d'une exposition accidentelle professionnelle, soit de l'utilisation à des fins cosmétiques de préparations diverses, contenant des agents dépigmentants. De plus, Plusieurs agents thérapeutiques sont également susceptibles de perturber la mélanogénèse.

Certains dérivés phénoliques sont utilisés comme antioxydants dans l'industrie du caoutchouc. D'autres sont utilisés dans la fabrication de vernis, de laques, d'huiles, d'insecticides, de détergents, de désinfectants, d'encre d'imprimerie, de germicides, d'agents fumigènes et dans les synthèses organiques.

En ce qui concerne les dérivés soufrés, il faut en rapprocher des cas d'hypomélanoses observés chez des hyperthyroïdiens traités par thio-uracile.

Parmi les dépigmentations d'origine médicamenteuse, il faut citer la dépigmentation des cheveux, induite par butyrophénone, un agent antipsychotique, et par la méphénésine qui a été utilisée dans le traitement de la sclérose en plaque. La chloroquine peut modifier la couleur des cheveux dans le sens d'un éclaircissement chez les sujets blonds ou roux.

Enfin, la grande majorité des dépigmentations cutanées est secondaire à des applications locales : antimitotiques pour le traitement de lésions cutanées prolifératives, de collyre à l'ésérine, du dinitrochlorobenzène (DNCB) des thérapeutiques immunostimulantes locales, du peroxyde des préparations antiacnéiques, corticoïdes en application ou en injection. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase, en particulier l'imatinib mésylate, entraînent une dépigmentation de la peau, des poils et des cheveux [82].

Chimiques	Médicamenteuses
1. Phénol :-monobenzyléther d'hydroquinone a. -hydroquinone b. -butyl-et amyolphénol paratertiaires c. -4-isoprophylcatéchol d. -p-crésol e. -dihydroxyphénylméthane f. -hydroxytoluène 2. Composés soufrés 3. Aldéhyde cinnamique 4. Mercure 5. Arsenic	1. Peroxydes 2. Méphénésine 3. Dinitrochlorobenzène 4. 5-fluoro-uracile 5. Corticostéroïdes 6. Butyrophénone 7. Chloroquine 8. Esérine 9. Norépinephrine 10. Inhibiteur de tyrosine-kinase

III-TUMEURS BLANCHES

A-Mélanome achromique [84]

Le mélanome malin achromique représente 1,8 à 8,1 % des mélanomes malins cutanés et reste exceptionnel chez l'enfant [83]. L'absence de pigmentation cause un retard dans la prise en charge ou un traitement inadapté. Son aspect peut mimer un ensemble varié de lésions cutanées.

L'histologie permet de rétablir le diagnostic dans de nombreux cas, mais peut aussi poser des problèmes de diagnostic différentiel.

Le mélanome malin peut être achromique quelle que soit sa localisation. Malgré l'absence de pigmentation, il persiste des signes évocateurs de malignité: augmentation en taille de la lésion qui est mal limitée et asymétrique. L'absence de mélanine peut se voir à la fois dans les mélanomes primitifs, les récurrences locales et les métastases à distance d'un mélanome.

Cliniquement le mélanome achromique peut prendre l'aspect d'une macule érythémateuse à bords irréguliers mimant de l'eczéma, d'une papule mimant un carcinome basocellulaire ou une maladie de Bowen.

Le mélanome achromique se retrouve plus fréquemment au niveau des extrémités, et plus particulièrement sous l'ongle.

Le diagnostic histologique du mélanome est souvent évident. En cas de doute, il est souhaitable de s'aider des colorations (solution de Fontana-Masson) et de l'immunohistochimie (anticorps antiprotéine S100 et anti-HMB 45), qui permettent de rattacher la prolifération tumorale à une origine mélanocytaire.

B-Halonævus ou phénomène de Sutton

Il est caractérisé par le développement d'un halo achromique circulaire autour d'un ou plusieurs nævus pigmenté (s). Ce phénomène aboutit à la disparition progressive mais totale du nævus concerné (Fig. 15). Il s'observe surtout vers la 2e décennie et sur le tronc. À la prolifération mélanocytaire (qui est de type composée ou mixte) s'associe un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes et mélanocytes [118].

Un halo hypo- puis dépigmenté peut apparaître autour de nombreuses proliférations tumorales, bénignes et malignes. Le plus classique est le halo blanc qui apparaît autour d'un nævus. On parle alors de phénomène de Sutton (Fig.15) s'il touche un nævus ou de maladie de Sutton s'il touche plusieurs nævus (Fig.16) [33].

Si l'anneau de dépigmentation survient le plus souvent autour d'un nævus, un phénomène analogue peut survenir autour d'un mélanome et ses métastases [33].

Enfin, un malade consultant pour une maladie de Sutton doit toujours être examiné complètement afin de s'assurer que cette dernière ne soit pas la conséquence d'un mélanome évoluant par ailleurs. Le diagnostic de halo nævus doit conduire à rassurer le patient et à préconiser l'abstention, sauf si cette dépigmentation survient après 40 ans et prend un aspect irrégulier [118].

Des anneaux de dépigmentation ont également été décrits autour de nævus bleu, de neurofibrome, d'angiome, de fibrome, de carcinome basocellulaire, de kératose séborrhéique, de verrues, ... Les mécanismes n'ont pas été étudiés.

Ils doivent être distingués des anneaux de pâleur couramment observés autour de plaques urticariennes ou de l'anneau de Woronoff qui entoure des plaques de psoriasis, surtout après photothérapie ou utilisation de dermocorticoïdes [33].



Figure 15 : Halo naevus de Sutton [118]

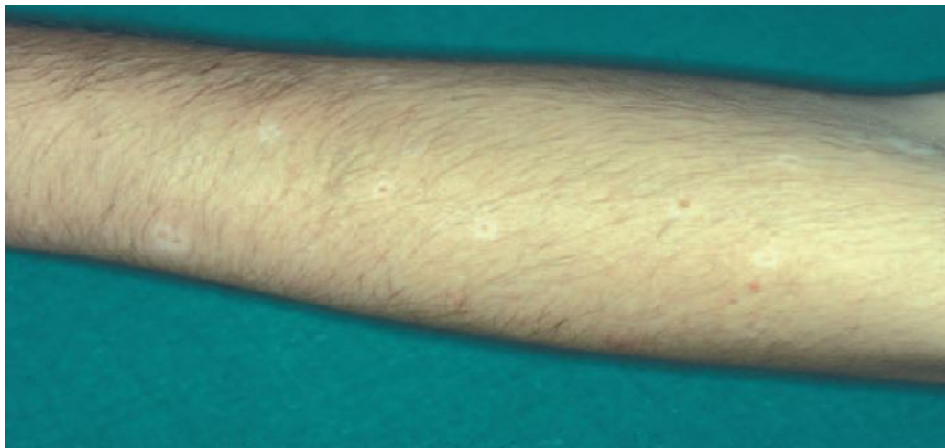


Figure 16. Multiples halos dépigmentés apparaissant simultanément autour de plusieurs naevus au cours d'une maladie de Sutton [33]

C-La papulose à cellules claires [85]

La papulose à cellules claires est une maladie de l'enfant, essentiellement asiatique : Taïwan, Singapour, la Corée, ou indienne, décrite pour la première fois en 1987. Quelques cas ont été rapportés chez des patients hispaniques ou italiens.

Le début est généralement durant la petite enfance (moyenne de 1 à 7 ans) avec un seul cas identifié chez un adulte, elle se manifeste par de nombreuses macules ou maculopapules blanches, le long de la zone de migration mammaire, qui s'étend de la région axillaire vers la région pubienne, en passant à travers le mamelon, dans un axe légèrement oblique en bas et en dedans.

Histologiquement, existent de grandes cellules claires dans l'épiderme, assimilées à des cellules de Toker.

La papulose blanche du cou consiste en l'apparition de multiples papules couleur peau normale, jaune ou blanche sur le cou. Histologiquement, les lésions sont caractérisées par une élastolyse et une fibrose du derme superficiel et de la partie haute du derme réticulaire.

D-La lentiginose blanche

La lentiginose blanche a été décrite en 1994 par Grosshans, Sengel et Heid chez une femme de 28 ans.

Sur le plan clinique, cette entité est caractérisée par la présence, dès la naissance, de macules et kératoses hypopigmentées, en gouttes dans les zones photoprotégées du tronc et de macules pigmentées sur les zones exposées des membres. Sur le plan histopathologique, les lésions sont caractérisées par une hyperplasie lentigineuse de l'épiderme et une diminution du pigment mélanique [33].

E-Mycosis fongoïde hypopigmenté [86]

Le MF hypopigmenté est une des formes cliniques les plus rares de la maladie. Seulement une centaine de cas bien documentés ont été rapportés dans la littérature, depuis la première description par Smith *et al.* en 1978.

Les particularités de cette forme de MF sont en premier lieu épidémiologiques puisqu'elle atteint principalement les sujets à peau noire ou d'origine asiatique. En effet, mis à part les 7 cas de MF hypopigmenté survenu chez des malades à peau blanche décrits par une équipe italienne, seulement une dizaine d'autres cas ont été rapportés chez des blancs.

Contrairement au MF classique qui touche essentiellement les adultes entre 40 et 60 ans, la forme clinique hypopigmentée atteint des sujets plus jeunes et en particulier des enfants. Dix-sept cas pédiatriques ont été colligés récemment dans une revue exhaustive de la littérature ce qui correspond à une prévalence élevée compte tenu de la rareté du MF dans cette tranche d'âge.

Les macules hypopigmentées se présentent seules, ou associées aux lésions érythématosquameuses classiques de MF, plus difficile à identifier sur peau noire. Un retard diagnostique est fréquemment observé en particulier chez l'enfant.

Les diagnostics différentiels regroupent essentiellement le vitiligo, les eczématides achromiantes, le parapsoriasis, la lèpre et les dépigmentations postinflammatoires très fréquentes chez les sujets à peau noire.

Immunologiquement, le phénotype de l'infiltrat tumoral est le plus souvent CD4+ comme pour le MF classique. Cependant c'est le phénotype CD8+ qui est considéré comme plus typique de cette forme de MF par certains auteurs.

L'analyse génotypique peut trouver un clone T cutané comme dans les autres formes MF.

La dépigmentation des lésions tumorales n'est pas liée à une destruction des mélanocytes comme dans les syndromes de Sézary leucodermiques puisque l'immunomarquage par la melan A atteste de la présence des cellules mélanocytaires dans ces territoires. En revanche, elle pourrait être due à une interruption du transfert la mélanine aux kératinocytes selon le même mécanisme que dans les hypopigmentations post-inflammatoires.

L'évolution des lésions est indolente sur plusieurs années ce qui explique également le retard au diagnostic. Le suivi à long terme de plusieurs séries de malades montre une survie prolongée comparable à celle du MF classique.

Le traitement rejoint celui du MF classique au stade I de la classification TNM : caryolysine locale, PUVAthérapie, UVBthérapie, dermocorticoïdes avec une excellente réponse thérapeutique.

F-Autres tumeurs blanches

La mucinose folliculaire, le naevus blanc, la tumeur de l'infundibulum pileaire, et la maladie de Paget peuvent être leucodermiques



Figure 17. Macules hypochromiques, de grande taille, finement squameuses, siégeant sur le tronc, évoluant depuis l'âge de 9 ans chez une femme originaire du Cameroun atteinte de mycosis fongique hypopigmenté [86].

IV-HYPOMELANOSE D'ORIGINE INFECTIEUSE

A-La lèpre tuberculoïde [87]

Les lésions sont peu nombreuses (moins de 10) et de grande taille (plus de 3 cm de diamètre). Elles peuvent être maculeuses (planes) et hypochromiques (plus pale que la peau normale) (fig.18) ou infiltrées (placard en relief), hypochromiques et érythémateuses. Qu'elles soient maculeuses ou infiltrées, les lésions tuberculoïdes sont toujours hypo ou anesthésiques aux trois modes de sensibilité en particulier au toucher.

Cette hypo ou anesthésie est pathognomonique de la lèpre. En théorie, ce signe à lui seul peut permettre de faire le diagnostic car il n'existe pas d'autre dermatose dont les lésions présentent des troubles de la sensibilité.

Cependant, dans certain cas, l'interrogatoire peut être difficile (enfant ++, barrière linguistique). L'histologie peut montrer une inflammation granulomateuse dont la topographie périnerveuse et la présence de cellules spumeuses sont évocatrices du diagnostic.

B-La pinta [88]

Les tréponématoses endémiques non vénériennes (pian, bejel, pinta) se distinguent entre elles et avec la syphilis vénérienne par des critères cliniques et épidémiologiques. L'analyse morphologique et sérologique est commune.

La fréquence de la maladie chez les enfants résulterait d'une immunité plus faible. Le taux de prévalence «clinique» des tréponématoses endémiques évolue de façon inverse à celui de la syphilis vénérienne dans une population donnée quel que soit l'âge.

Dans la pinta dite aussi « mal del pinto » ou « caraté » , au stade primaire on trouve une papule le plus souvent unique , parfois multiples (2 à 3 lésions) évoluant vers une plaque érythémato-squameuse, prurigineuse, parfois dyschromiques , siégeant surtout au niveau des extrémités , la face et le cou +/- adénopathies, au stade secondaire on assiste à une dissémination de papules érythémato-squameuses cuivrés (pintides) se pigmentant progressivement , au stade tertiaire association d'achromie, d'hypochromie , d'atrophie et de lichénification sur les régions photoexposées (fig19), au niveau des coudes,des chevilles et des poignets + hyperkératose palmo-plantaire .

L'existence de leucokératodermies pintoïdes au cours du pian est discutée ; elle est admise par les spécialistes de langue française [89].

C-Onchocercose

Après plusieurs années d'évolution, cette filariose peut donner des taches totalement dépigmentées, comme celles du vitiligo, sur les membres inférieurs.

La bordure est déchiquetée, irrégulière, et les taches coexistent avec des lésions brun sombre ou rouges, prurigineuses, encore actives. À ce stade assez évolué, il existe généralement des lésions oculaires. L'interrogatoire retrouve un prurit chronique et un séjour prolongé en zone rurale forestière [90].

Il faut aussi mentionner les taches dépigmentées observées au cours du Kala-azar (leishmaniose infantum, leishmaniose donovani) qui sont en grande partie dû au prurit [33].



Figure 18: lèpre tuberculoïde ; vastes macules de la cuisse, bien limité, hypopigmentées [106].



Figure 19 : stade tertiaire de la pinta (courtesy of Dr William F. Edmundson, Sarasota, FL) [119]

D-Le pityriasis versicolor

C'est une mycose fréquente, touche les deux sexes et prédomine chez les sujets jeunes. Elle est due à *Malassezia furfur*, forme filamenteuse de *pityrosporum orbiculare* (levure lipophile).

Sur les 54 cas suivi en consultation de dermatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant, on note une prédominance masculine 60% contre 40 % chez les filles.

Il se manifeste par de petites taches arrondies, de couleur jaune chamois, finement squameuses, pouvant confluer et fusionner pour donner des grandes nappes à bordure géographique. Les lésions se localisent sur les zones séborrhéiques : haut du thorax, dos, épaules, bras, pouvant s'étendre au cou, au bas du tronc et aux cuisses. Le grattage à l'abaisse langue ou à la curette fait détacher les squames (signe du copeau).

Certaines formes de pityriasis versicolor sont achromiantes. Cette achromie est surtout visible après exposition solaire et persiste longtemps après la guérison. Elle est due à l'action toxique pour les mélanocytes des acides gras sécrétés par la levure.

Le diagnostic du pityriasis versicolor est facile à faire : la lumière de wood montre une fluorescence vert jaunâtre alors que celle-ci est rouge brique dans l'érythrasma. L'examen microscopique au scotch test met en évidence des amas de levures groupés à la manière de grappes de raisin.

Les lésions achromiques de la forme achromiante ne doivent pas être confondues avec le vitiligo et le pityriasis Alba ou dartses achromiantes. Un diagnostic différentiel du pityriasis versicolor achromiant est l'épidermodysplasie verruciforme (fig.20).



Figure : pityriasis versicolor chez une fille suivi à l'hôpital d'enfant rabat



Figure 20 : Macules et papules discrètement kératosiques, confluentes sur le front, chez un enfant atteint d'épidermodysplasie verruciforme [33].

V-HYPOMELANOSE MACULEUSE PROGRESSIVE ET CONFLUENTE [91]

C'est une diminution de la pigmentation de la peau sous la forme de petites taches siégeant dans le dos et sur le thorax (fig.21). Sa cause est inconnue, mais plusieurs hypothèses ont été avancées.

Ce type de dépigmentation a été décrit en région tropicale chez des métis (Antilles, Caraïbes, Brésil, Indonésie), mais aussi chez des immigrants provenant d'Afrique du Nord. Les adolescentes et les jeunes femmes semblent préférentiellement touchées, mais peut-être seraient-elles plus attentives à leur esthétique.

Sur le plan clinique ce sont des petites taches plus claires de la taille de 1 à 3 cm de diamètre en général symétriques qui se localisent sur le tronc et qui souvent confluent dans et autour de la ligne médiane. Elles s'étendent rarement aux épaules, la partie supérieure des bras, au cou ou au visage. Elles peuvent former de grandes nappes plus claires que le reste de la peau. Il n'y a pas de démangeaisons, de douleur, ou de signes inflammatoires précédant leur survenue. Elles n'ont pas de squames, dans certains cas, la dépigmentation pourrait disparaître toute seule en quelques années.

Au microscope on voit sur les taches plus claires que les mélanocytes sont en nombre normal, mais que les mélanosomes sont plus petits. Il n'y a pas de signe d'inflammation comme dans l'eczéma.

Il faut éliminer un pityriasis versicolor achromiant, des «dartres achromiantes», une hypomélanose idiopathique en goutte ou un problème cutané qui aurait conduit à une dépigmentation lors de sa guérison.

On ne connaît pas l'origine de cette dépigmentation mais plusieurs hypothèses ont été avancées ; facteur génétique (rarement retrouvé), réaction due à une bactérie (*Propionibacterium Sp*) qui bloquerait la pigmentation de la peau : des traitements à base de peroxyde de benzoyle et de clindamycine associés à des ultraviolets ont eu dans certains cas une bonne efficacité, le « manque » d'exposition solaire pourrait être à l'origine.

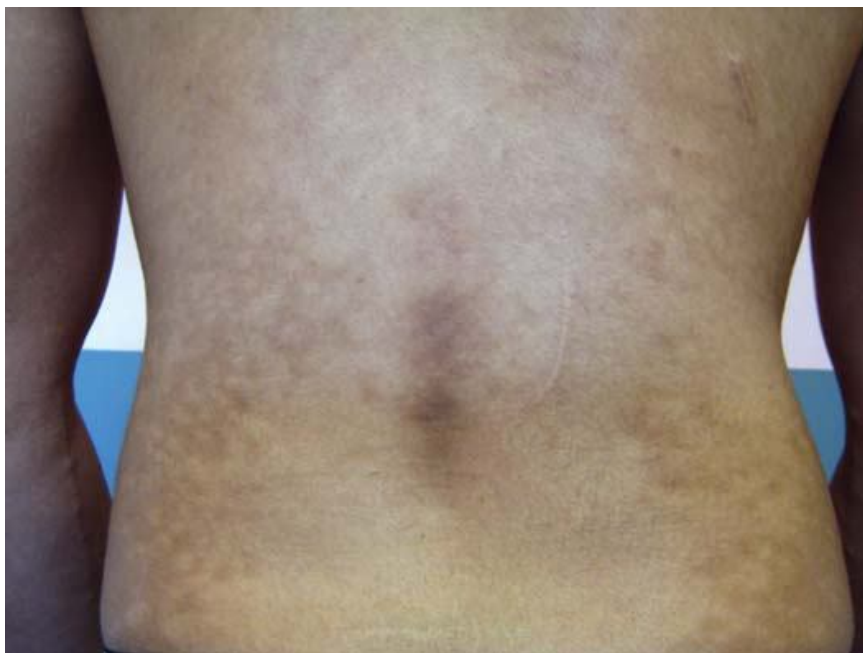


Figure 21 : hypomélanose maculeuses progressive [120].

VI-PITYRIASIS ALBA [90]

C'est une forme d'eczéma sec, ou « eczématides », réaction inflammatoire cutanée apparaissant spontanément chez les patients à peau sèche et sensible.

Le pityriasis alba touche principalement les enfants, mais aussi les adolescents et les adultes jeunes. Ce sont de petites plaques sèches, discrètement érythémateuses, ce qui est généralement peu visible sur les peaux noires, avec une fine desquamation. Elles apparaissent par poussée, souvent après une agression cutanée : soleil, vent, froid, savons ou gel douche trop agressifs. Les lésions ne durent que quelques jours, et passent souvent inaperçues. Elles évoluent vers des macules hypopigmentées (Fig. 23), à bordure floue, situées principalement sur les joues et les épaules.

Les taches se repigmentent spontanément en quelques semaines, mais de nouvelles poussées apparaissent souvent entre-temps.

Le traitement vise à éliminer l'inflammation responsable de la mise au repos des mélanocytes. Un dermocorticoïde de classe II ou III en fonction de l'âge de l'enfant sera appliqué tous les soirs pendant 1 semaine. La prévention des récurrences nécessite l'utilisation d'une crème hydratante, au moins une fois par jour. Un syndet (savon sans savon) peut être utilisé pour la toilette pour limiter l'irritation liée aux détergents trop puissants.

VII-HYPOMELANOSSES POST INFLAMMATOIRE [33]

C'est une cause très fréquente d'hypopigmentation, car la plupart des maladies inflammatoires touchant la peau peuvent évoluer vers une hypo- ou une hyperpigmentation postinflammatoire.

Le diagnostic est évident lorsque les lésions précessives sont encore présentes ou qu'elles peuvent être clairement établies par l'interrogatoire. Si ce n'est pas le cas, comme par exemple au cours de certains pityriasis lichénoïdes chroniques ou encore au cours de certaines formes de lupus érythémateux subaigu, le diagnostic est beaucoup plus difficile. Les lésions sont surtout visibles et affichantes chez les sujets à phototype foncé.

Sur le plan microscopique, les signes de l'affection initiale ne sont, le plus souvent, plus présents à ce stade. Une hypopigmentation postinflammatoire peut également résulter d'une « agression » physique (cryothérapie, dermabrasion, brûlure) ou chimique (« peeling ») de la peau. En effet, l'hypopigmentation peut résulter d'un effet mélanocytotoxique direct de ces agents ou alors être la conséquence de la réaction inflammatoire que ces agents ont suscitée.

Le pronostic des hypopigmentations postinflammatoires est variable et dépend notamment de la présence et de l'importance des lésions mélanocytaires.



Figure : hypopigmentation inflammatoire chez des patients vus en consultation de dermatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant rabat.

VIII-HAMARTOME ANEMIQUE ET TACHES DE BIER

A-Hamartome anémique

L'hamartome anémique correspond à des macules un peu plus claires que la peau environnante, à contours irréguliers, émiettés et qui ne rougissent pas après frottement, exposition au froid ou au chaud (Fig.22). Il est plus fréquent au cours de la neurofibromatose de type I et de la dermatite atopique. La pâleur de la peau lésionnelle est due à une vasoconstriction permanente des vaisseaux dermiques superficiels par hypersensibilité localisée des récepteurs α -adrénergiques ou par aplasie des β -2 récepteurs adrénérgiques. La lésion disparaît en lumière de Wood [33].

B-Taches de Bier

Il en est tout autrement des taches de Bier qui, multiples, peuvent en imposer pour un réseau et être confondues avec un livedo du fait du contraste avec la peau normale située autour d'elles. Elles sont la conséquence d'une réponse physiologique exagérée des petits vaisseaux dermiques à une hyperpression veineuse. De ce fait, ces taches blanches apparaissent volontiers sur la partie distale d'un membre en déclivité et disparaissent si le membre est surélevé et la pression veineuse ainsi abaissée. En cas de stase vasculaire, comme par exemple au cours d'une cryoglobulinémie, des taches de Bier peuvent apparaître [33].

Si l'hamartome anémique est un hamartome fonctionnel ou pharmacologique, les taches de Bier ne traduisent qu'un phénomène physiologique.



Figure 22. Hamartome anémique ne rougissant pas après friction.



Figure 23. Pityriasis alba chez un enfant de 5 ans [90].



Traitement



MOYENS THÉRAPEUTIQUES

En général, le traitement des hypomélanoses chez l'enfant est très limité, en particulier ceux qui sont d'origine congénitale. Le traitement d'une tache hypochromique doit être causal chaque fois que possible, comme par exemple le traitement d'une infection responsable (lèpre tuberculoïde, pityriasis versicolor achromiant ...etc.) celui d'une hypomélanose localisée avec une composante inflammatoire où le recours à des topiques de dermocorticoïde et d'inhibiteur de la calcineurine trouve leur indication.

La photothérapie ne se justifie que si l'âge de l'enfant le permet et que les lésions sont très répandues, vu le risque de survenue de cancers cutanés.

L'autogreffe de mélanocytes est une alternative thérapeutique possible au cours du vitiligo et du Piébaldisme.

L'importance de la photoprotection cutanée devrait être soulignée aux enfants et aux parents. Les lésions hypopigmentées sont plus sensibles aux méfaits du soleil et les lésions seront plus évidentes avec la réponse différentielle de bronzage par rapport à la peau normale environnante. En outre, le phénomène de Koëbner peut survenir dans les lésions de vitiligo.

Le camouflage des taches hypochromiques aussi appelé maquillage médical pourrait constituer la seule option thérapeutiques dans certains cas.

I-PHOTOPROTECTION CUTANEE

La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés induits par les radiations solaires.

Une photoprotection efficace dès le plus jeune âge permet de limiter le développement de carcinomes cutanés. Une éducation thérapeutique des parents et des enfants atteints doit être entreprise pour une photoprotection adéquate (pour les UVB mais aussi les UVA qui traversent le verre).

En particulier, l'accent doit être mis sur la protection vestimentaire. L'utilité du port de vêtements limitant le passage UV pour lesquels il existe des marques spécialisées pour vêtements d'été, et de chapeaux à larges bords doit être bien assimilé en priorité. De plus, les patients doivent être incités à utiliser en permanence des topiques antisolaires anti-UVA et anti-UVB à haute protection sur les zones laissées par nécessité photoexposées.

À l'adolescence, l'éducation doit être renforcée et une surveillance clinique annuelle de dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées est recommandée.

A-L'éducation à l'exposition solaire [92]

Devant la fréquence des cancers cutanés et particulièrement celle du mélanome, différentes campagnes d'information des risques solaires destinées au grand public se sont organisées dans différents pays. Leurs résultats indiquent que l'éducation solaire de la population doit être poursuivie et que les enfants et les adolescents sont très réceptifs aux différents messages et modifient leur comportement face au soleil après une période d'éducation. Mais une réelle

politique d'éducation face à l'exposition solaire reste à définir avec des outils pédagogiques adaptés aux différentes tranches d'âge. Des conseils simples de prévention doivent être systématiquement fournis aux familles.

B-Protection vestimentaire [93]

Elle a été longtemps sous-estimée même si des vêtements adaptés offrent une protection simple contre le soleil. Son efficacité varie selon la qualité du tissu (texture, tissage, couleur, porosité, humidité et étirement). Pour quantifier son pouvoir photoprotecteur, le sigle UPF (Facteur de Protection anti-UV) est utilisé pour les textiles.

Règles élémentaires de photoprotection chez l'enfant.

1. *Éviter pendant l'été les expositions solaires entre 12 et 16 heures.*
2. *Consulter la météo qui donnera l'intensité du rayonnement UV du lieu.*
3. *Pratiquer des expositions de durée courte et progressive.*
4. *Se méfier des journées nuageuses et venteuses où la tolérance aux UV est augmentée.*
5. *Faire attention à la réflexion du sol qui est de 10 % sur la mer, de 20 % sur le sable et de 90 % sur la neige.*
6. *Savoir que sous un parasol, on reçoit la moitié du rayonnement solaire.*
7. *Préférer les vêtements sombres, porter un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil.*
8. *Choisir un PPS (FPS _ 15) résistant à l'eau. Appliquer le produit en couche épaisse 30 minutes avant et 30 minutes après le début de l'exposition solaire.*
9. *Après la baignade, sécher l'enfant, remettre le teeshirt et appliquer à nouveau le PPS sur les zones découvertes.*
10. *La prise de certains médicaments peut provoquer des réactions allergiques avec le soleil. Lire attentivement les notices des médicaments ou demander conseil au médecin ou au pharmacien.*
11. *Faire boire régulièrement l'enfant en raison du risque de coup de chaleur.*

Les recommandations faites au grand public doivent insister sur le port régulier:

- d'un tee-shirt (UPF ≥ 30) de tissage serré et de couleur foncée ;
- d'un chapeau à large bord ($> 7,5$ cm) pour protéger le visage, le cou et la nuque.
- de lunettes de soleil anti-UV.

Chez l'enfant, la photoprotection vestimentaire doit rester en première ligne associée à la limitation des temps d'exposition et à l'absence d'exposition aux heures de risque maximum d'érythème actinique (12 h – 16 h).

C-Les produits de protection solaire (pps) [94]

Les PPS, constitués essentiellement de filtres chimiques et d'écrans minéraux, occupent une place importante dans la photoprotection externe. Leur utilisation ne doit pas être remise en cause car il n'y a pas d'argument actuellement en faveur de leur rôle dans la survenue du mélanome.

Les PPS doivent apporter une protection à la fois contre les UVA et UVB. Concernant les modalités d'application, Diffey montre que le fait d'appliquer le PPS 30 mn avant et 30 mn après le début de l'exposition, est aussi efficace que le renouvellement habituellement recommandé toutes les 2 heures. Une nouvelle application est bien sûr nécessaire après la baignade, le séchage et une hypersudation.

Chez l'enfant sans photodermatose, les PPS complètent utilement les mesures de photoprotection en optant pour un produit de moyenne ou de haute protection c'est-à-dire ayant un facteur de protection solaire (SPF) ≥ 15 . L'usage d'un PPS de très haute protection (SPF affiche 50+) n'est justifié que dans des

conditions d'insolation extrême ou à la montagne (surtout à la neige du fait de la réflexion intense des UV).

Sur le plan galénique, il convient de choisir un produit résistant à l'eau et d'utiliser une crème pour le visage, un lait ou un spray pour le corps et un stick pour le nez et les lèvres. Les PPS à base d'écrans minéraux seront préférés par certains pour limiter les risques liés aux filtres chimiques (allergie et photoallergie de contact). La photoprotection interne tente de remplacer les mécanismes de photoprotection naturelle, insuffisants, par l'apport systémique de molécules anti-oxydantes.

Concernant l'enfant, les caroténoïdes peuvent être pris *per os* à partir de l'âge de 4 ans, à débiter 2 semaines avant les vacances ensoleillées et à continuer pendant la durée d'exposition. Ces molécules permettent de renforcer les défenses cellulaires vis-à-vis des radicaux libres photoinduits, mais elles ne protègent pas du coup de soleil et ne dispensent pas d'une protection vestimentaire ou par les PPS.

Tableau 1 Classification des produits de protection solaire.

Catégorie	FPS indiqué	FPS mesuré	FP-UVA	Longueur d'onde critique minimale
Faible protection	6	6–9,9	1/3 du FPS indiqué	370 nm
	10	10–14,9		
Protection moyenne	15	15–19,9		
	20	20–24,9		
	25	25–29,9		
Haute protection	30	30–49,9		
	50	50–59,9		
Très haute protection	50+	≥ 60		

➤ **PEAU**

† **Sujet extrêmement sensible au soleil** (sujet à peau blanc-laitéux, 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-vénitien ou auburn, sujet prenant souvent des coups de soleil lors d'expositions solaires, mais pouvant avoir un hâle).

‡ **Sujets à peau intermédiaire** (peau claire bronzant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions très intenses).

‡ **Sujet à peau assez résistante** (peau mate bronzant 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 pour le choix d'un PPS

II-PHOTOTHERAPIES ET PHOTO-CHIMIO-THERAPIES PAR ULTRAVIOLETS

La photothérapie reste un traitement efficace de certaines dermatoses de l'enfant pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dans les hypomélanoses, sa principale indication reste le vitiligo infantile. Le risque carcinogène à long terme impose de respecter certaines règles de prescription et de surveillance.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque et la notion d'épargne thérapeutique doivent toujours être à l'esprit du médecin prescripteur prenant en charge l'enfant [95].

Des fiches de recommandations et de surveillance pour une bonne pratique de la photothérapie ont été établies par la Société Française de Photodermatologie.

A-Quel type photothérapie ? [95]

La photothérapie exerce ses effets thérapeutiques en modulant la réponse immunitaire et inflammatoire. Plusieurs types de photothérapie sont actuellement utilisés en thérapeutique humaine :

- La PUVAthérapie associe la prise d'un médicament photosensibilisant (psoralène : Méladinine®) suivie d'une irradiation par les UVA.
- La photothérapie UVB à spectre étroit (lampe TL01).
- La photothérapie UVB-UVA qui associe les UVA et les UVB.
- La photothérapie UVB sélective à 308 nm par lumière Excimer.
- La photothérapie UVA 1 ou UVA longs.

Dans le cas d'un patient mineur, le médecin doit obtenir un consentement signé des parents responsables de l'enfant.

Le rythme des séances est de 2 à 3 par semaine pour une cure d'environ 20 à 30 séances utilisant des doses progressivement croissantes d'UVA ou d'UVB à adapter selon la tolérance cutanée.

Un bilan pré-thérapeutique doit être effectué pour rechercher des contre-indications à la photothérapie (*Phototype I, Antécédent de mélanome Naevus > 100, syndrome du naevus atypique, photogénodermatoses dermatoses, photodéclenchées et/ou photo-aggravées Insuffisance rénale ou hépatique (psoralène), affections oculaires (psoralène), prise de médicament photosensibilisant*).

En cas de PUVAthérapie, la dose de psoralène à absorber 2 heures avant les séances dépend du poids de l'enfant (0,6 mg/kg pour la Méladinine®).

Durant les séances, l'enfant devra rester dans la cabine ; éventuellement accompagné d'un adulte ; avec des lunettes de soleil opaques, et porter des vêtements protecteurs sur les zones non atteintes par la dermatose.

L'enfant ne devra pas s'exposer au soleil et devra porter des lunettes de soleil garanties 100% UV et arrêtant les UVA et les UVB dans les 24 heures suivant la séance.

Tout problème de santé survenu chez l'enfant durant les séances ainsi que toute nouvelle prise médicamenteuse devront être signalés au médecin.

En raison du risque carcinogène à long terme, une information et un suivi dermatologique sont nécessaires.

B- Apport de la photothérapie au cours du vitiligo [96]

La photothérapie UVB à spectre étroit est un traitement sûr, efficace et réalisable à partir de l'âge de sept ans [97]. Trois études portant sur dix à 51 enfants ont été réalisées [97, 98, 99]. Après six à 12 mois de traitement, une repigmentation de plus 75 % de la surface atteinte était observée chez plus de

50 % des patients. Les meilleurs résultats étaient observés au niveau du visage et du cou.

En pratique, le clinicien se heurte à deux problèmes : la difficulté à trouver des cabines UVB à proximité du domicile de la famille et le refus de nombreux praticiens à mettre en place une photothérapie chez l'enfant. Il existe un manque de recul sur la surveillance cancérologique dans ces séries.

La puvathérapie est contre-indiquée avant l'âge de 12 ans. Le laser 308-nm xenon chloride Excimer a été testé dans une étude de 48 enfants, soit en monothérapie, soit en association avec le pimecrolimus pendant 30 semaines.

Les résultats étaient, respectivement, 50 et 71 % de réponse supérieure à 50% de la surface atteinte [100].

C-Suivi

Le médecin établit un carnet de suivi comptabilisant le nombre de séance effectuées et si possible la dose cumulative d'UV. Ce carnet sera remis aux parents. Les patients ayant bénéficié d'un traitement prolongé par photothérapie, quel qu'en soit le type, doivent avoir un suivi dermatologique annuel et prolongé (à vie) surtout si le nombre de séance cumulative d'UVA et/ou d'UVB est supérieur à 200, si le traitement a été débuté tôt dans l'enfance ou si le nombre de séances dans l'enfance dépasse 100.

III-CAMOUFLAGE CORRECTIF EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE [101]

De nombreuses affections dermatologiques, que se soit d'ordre pigmentaire (vitiligo), malformation vasculaire (angiome), brûlures, cicatrice disgracieuse ...etc., sont le plus souvent pénibles pour les patients en pédiatrie et source d'altérations psychologiques : la dépression, la détérioration de la qualité de vie, la détresse émotionnelle et la perte d'estime de soi.

Le camouflage correctif a permis alors, la correction de grands nombres de troubles cutanés inesthétiques.

L'application d'un produit correcteur est un geste simple, le dermatologue doit l'évoquer et, si possible, en faire la démonstration. Le patient a besoin de cette caution médicale, preuve qu'il ne risque pas d'aggraver ses lésions. S'il n'a jamais utilisé ce type de produit : il faut lui en faire apprécier la consistance, lui expliquer la technique d'application et lui montrer qu'un maquillage localisé peut être très rapide et invisible.

Le dermatologue doit connaître les notions élémentaires du maquillage. Avant son application, il faut toujours appliquer une « base » : soit le cosmétique conseillé au patient, soit le traitement topique prescrit (il faut avoir testé l'application consécutive de cette base et du maquillage avant d'en affirmer la compatibilité).

Un maquillage localisé est efficace quand on a su trouver dans la gamme, une teinte identique à celle de la peau saine ; si, en l'appliquant, il devient invisible, c'est la teinte idéale.

Un produit correcteur est plus ou moins épais, plus ou moins couvrant selon la quantité de pigment qu'il contient. S'il est épais et très couvrant, il compense les différences de couleur (on parle de correcteur de teint), on l'applique en petite quantité et on l'étire en douceur. S'il est fin et fluide, il s'adapte aux imperfections de relief de la peau (on parle de fond de teint), on l'applique par petites touches successives.

Si la teinte des lésions est très différente de celle de la peau normale, on peut la « neutraliser » avant d'appliquer un produit de teint : par complémentarité des couleurs, le vert neutralise le rouge et le jaune neutralise le bleu ; cependant, sur une peau dorée, on neutralise une lésion rouge par du jaune afin d'éviter l'aspect blafard que le vert peut donner. Dans tous les cas, ces teintures neutralisantes seront utilisées en très petite quantité.

Ces gestes sont rapides, ils ne prennent que quelques minutes, mais ils sont indispensables. Ils permettent de montrer au patient la façon d'utiliser son correcteur, de lui prescrire le produit et la teinte adaptée. Il faut s'assurer que le résultat lui convient et qu'il pourra facilement refaire ces gestes simples.

Une particularité pour les troubles pigmentaires : on sait que dans le cas d'un vitiligo, il faut éviter toute agression de la peau ; l'utilisation d'un produit de correction, riche en pigment, serait mieux adaptée, mais il imposera, au démaquillage, une application plus appuyée du dermonettoyant. On préférera donc un maquillage plus léger, avec un fond de teint qui pourrait être précédé, quelques heures avant, de l'application d'un autobronzant. Si la différence de teinte reste importante entre peau saine et peau lésée, on ne cherchera pas à créer un teint uniforme, au contraire, on utilisera deux teintures extrêmes de la gamme,

pour appliquer, par touches successives, le fond de teint clair sur les zones foncées et le foncé sur les zones claires.

Le maquillage médical doit faire partie, au même titre que nos traitements, des moyens dont nous disposons pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de lésions dermatologiques.

IV-TRAITEMENT DES ACHROMIES PAR TRANSPLANTATION DE MELANOCYTES

La survenue de lésions achromiques peut correspondre à un dysfonctionnement, une destruction (dépigmentation post brûlure), une absence (congénitale dans le Piébaldisme, secondaire et parfois totale pour le halo nævus de Sutton), voire une élimination des mélanocytes (vitiligo).

Les solutions strictement médicales à notre disposition (corticothérapie locale, photothérapie aux ultraviolets A [UVA] et B [UVB] à spectre étroit) ne peuvent avoir d'efficacité qu'en présence d'un nombre suffisant de mélanocytes résiduels à stimuler ou à recruter.

Dans les cas de pertes mélanocytaires trop importantes, la solution la plus logique consiste donc à envisager leur « remplacement ». En effet, le renouvellement mélanocytaire à partir des réservoirs épidermiques et folliculaires est lent. Dans le vitiligo, la perte mélanocytaire chronique et progressive n'est pas suffisamment compensée; dans ces conditions le recouvrement physiologique ou médicalement assisté de la pigmentation est voué à l'échec quand la ressource mélanocytaire devient trop faible pour assurer son renouvellement.

Ailleurs (brûlures, Piébaldisme, halo-nævus, etc.) les réservoirs eux-mêmes sont détruits ou inexistant ; les solutions médicales visant à stimuler la mélanocytogenèse sont inopérantes.

A-Greffes tissulaires

La première tentative de traitement chirurgical du vitiligo est attribuée à Haxthausen en 1947 par transplantation dermo-épidermique selon la technique de Thiersch-Ollier (1874). Différentes évolutions ont eu lieu par la suite [102].

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

1-Grefe dermoépidermique d'épaisseur supérieure à 0.1mm :

- Minigrefe de peau totale pélevées au punich ;
- Grefe de peau mince en sandwich ;
- Grefe de peau mince en continue ;
- Grefe de peau mince en filet ;
- Grefe de peau mince hachée sur peau épidermobrassé par ultrason ;

2-Greffes épidermiques d'épaisseur inférieure à 0.1mm

- Grefe de toit de bulle ;
- Grefe épidermique ultramine

B-Greffes cellulaires par transplantation de mélanocytes et kératinocytes non cultivés en suspension

C'est Gauthier le premier qui eut l'idée de séparer les mélanocytes et les kératinocytes d'une partie d'épiderme pigmenté avant de les greffer en suspension sur une lésion dépigmentée [102]. Cette méthode permet un gain de

surface très significatif à partir d'un petit greffon en l'absence de rançon cicatricielle notable. Deux techniques sont actuellement employées :

1-Greffes cellulaires par trypsinisation à froid

Selon la technique princeps de Gauthier, la réalisation de cette greffe se fait sur 2 jours, contrairement à la trypsinisation à chaud qui ne nécessite que quelques heures. En revanche, elle est plus simple et peut, sous réserve de bonnes conditions d'asepsie, être effectuée en cabinet (fig.3).

2- Greffes cellulaires par trypsinisation à chaud

a-La technique de Olsson-Juhlin

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

b-La technique de Van Geel

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

3-Résultats [102]

Les trois techniques donnent des résultats équivalents sur le plan esthétique. Une phase inflammatoire de quelques semaines est constante avec un érythème persistant. Par la suite une hyperpigmentation résiduelle est habituelle pendant 3 à 6 mois. Elle s'estompe naturellement ou à l'aide de dépigmentant. On ne relève généralement pas de phénomène de cicatriciels et la pigmentation

obtenue est homogène, ce qui constitue un avantage réel par rapport aux méthodes de simple transplantation chirurgicale tissulaire.

En termes d'efficacité, les deux premières méthodes sont prévues pour recouvrir des surfaces supérieures à 10 fois celle du greffon et jusqu'à 200 cm².

L'adjonction d'acide hyaluronique est censée permettre une grande surface de recouvrement. Néanmoins, cela doit être prouvé par des études comparatives.

Avec un peu d'expérience, toutes les localisations sont accessibles aux greffes de suspensions cellulaires, sauf peut-être les doigts où elles ont la réputation de ne pas tenir. La seule contrainte vient de la nécessité d'un environnement hospitalier pour les deux dernières techniques.

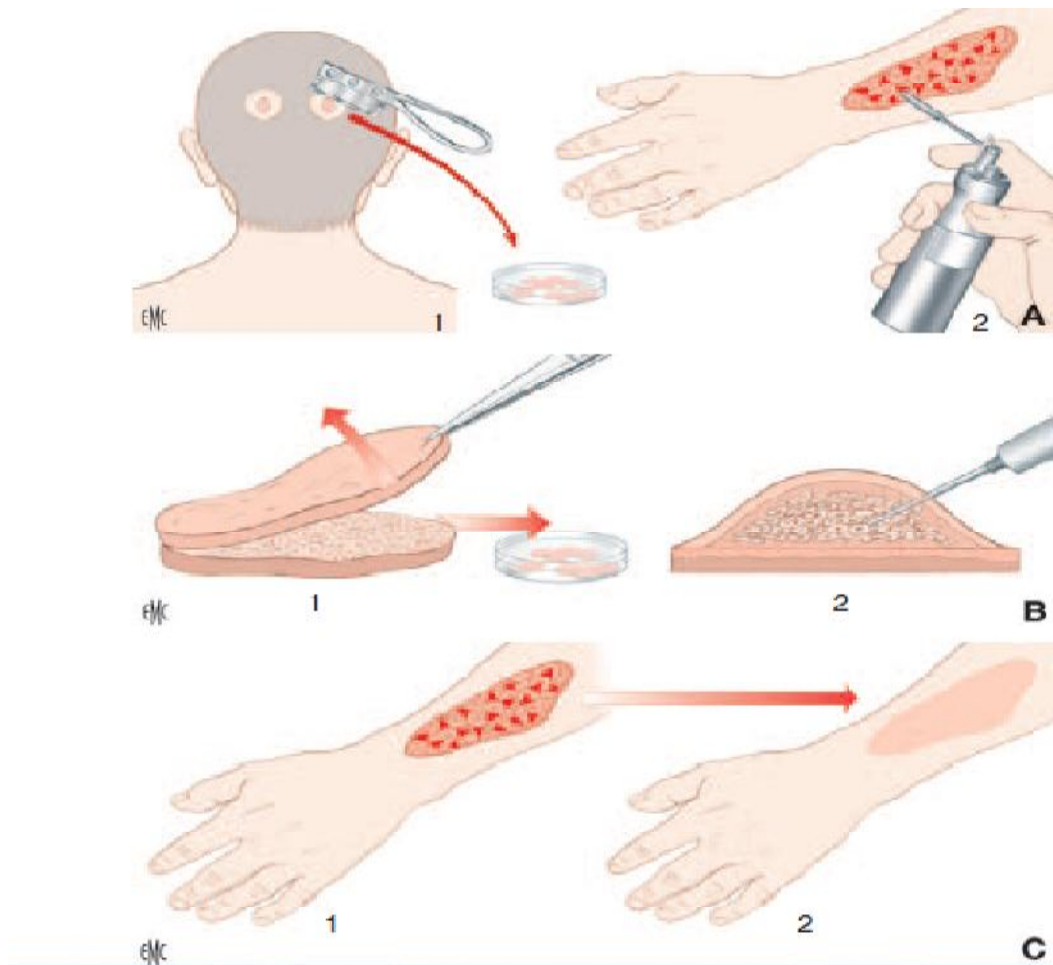


Figure 3. Greffe de mélanocytes non cultivés totale (d'après *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ;**122**:627-631, avec l'autorisation de Masson).

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

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

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

C-Intérêt de la photothérapie post-greffe

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

C'est d'ailleurs la première technique employée dans cette indication.

Quasiment tous les types de greffes mélanocytaires sont susceptibles d'en bénéficier, tissulaires ou cellulaires.

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

Néanmoins, il existe trop peu d'études comparatives contre placebo dans la littérature.

Depuis peu les UVB à spectre étroit sont employés avec là aussi de très bons résultats [103].

Il n'existe pas de protocole standardisé selon le type de greffe ou de rayonnement.

En règle générale on recherche l'apparition d'un subérythème qu'il faut maintenir le plus longtemps possible. La cure dure de 2 à 4 mois jusqu'à l'obtention d'une repigmentation optimale, à raison de deux séances par semaine.

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

Une héliothérapie associée à la prise d'un photosensibilisant peut aussi bien être préconisée si le patient a été préalablement bien informé.

E-Indications

1-selon le trouble pigmentaire

a-Vitiligo

Les greffes mélanocytaires sont réservées à l'adulte, mais elles ont été réalisées avec succès chez quelques enfants à partir de six ans [104].

Pour le vitiligo non segmentaire, Van Geel [105] a pu montrer dans une étude prospective contrôlée en double aveugle que les lésions greffées par suspensions cellulaires de mélanocytes et kératinocytes chez des patients dont le vitiligo pouvait être considéré comme stabilisé, conservaient dans leur majorité, une repigmentation supérieure à 70 % à 12 mois contre un gain de 5 à 7 % à 3 mois, totalement perdu dès le sixième mois pour les patients non stabilisés.

Dans le vitiligo segmentaire, le caractère non évolutif explique qu'il constitue une très bonne indication de greffe de mélanocytes dont les résultats sont alors durables et stables pendant plusieurs années, voir toute une vie.

b-Pièbaldisme

Les greffes de mélanocytes donnent des résultats comparables à ceux du vitiligo segmentaire. Néanmoins l'étendue des surfaces dépigmentées justifie fréquemment des prises en charge hospitalières en plusieurs temps par technique de greffes minces ou ultra minces parfois sous anesthésie générale [102].

c-Achromies secondaires

Les lésions post traumatiques, les brûlures, certaines affections telles que le halo naevus, lupus discoïde etc. Représentent de bonnes indications aux transplantations de mélanocytes [102].

2-Selon la surface des lésions [102]

a-inférieure à 10 cm²

Les minigreffes au punch, les greffes de toits de bulles, les greffes de peau mince en sandwich ou les greffes de suspension cellulaires de mélanocytes et kératinocytes représentent les choix les mieux appropriés.

b-de 10 à 200 cm²

Les greffes de suspension cellulaires, les greffes en peau mince et ultramine, les greffes en peau hachée, après épidermabrasion par ultrasons doivent être choisies.

c-au-delà de 200 cm²

Selon la zone et son impact esthétique on peut envisager les greffes en filets ou plusieurs séances des techniques précédentes.

3-Selon la topographie [102]

a-visage

On évite les minigreffes au punch en raison du risque de pavage. Les greffes de suspension cellulaires et les greffes de toits de bulles sont les mieux adaptées y compris, sous réserve d'une bonne maîtrise technique, sur les paupières et les lèvres où de bons résultats ont aussi été obtenus avec des greffes de peau fine.

b-doigts

Ils constituent théoriquement une mauvaise indication de greffes.

c-coudes et genoux

Leur mobilité représente une difficulté pour les greffes de peau fine et ultra fine. On préfère les suspensions cellulaires et les greffes de toits de bulles.

d-mamelon, aréole mammaire et parties génitales

On préfère les suspensions cellulaires et les greffes de toits de bulles.

V-TRAITEMENT MEDICAL

A-Infection

1-Lèpre

Le traitement de la lèpre est le même chez l'enfant et chez l'adulte. Il s'agit d'une polyantibiothérapie comportant obligatoirement de la RMP (Rifadine® : 10 mg/kg par jour) associée à de la DDS (Disulone® : 1,5 mg/kg par jour en moyenne) et/ou à de la clofazimine (CLO) (Lamprène® : 1 mg/kg par jour en moyenne).

L'OMS recommande un traitement différent pour les deux grandes formes de la maladie définies par les classifications bactériologique ou clinique : RMP et DDS durant au moins six mois dans les formes paucibacillaires et RMP, DDS et CLO durant 12 à 24 mois dans les formes multibacillaires [106].

2-Pityriasis versicolor

Le traitement repose sur l'application d'un antifongique type kétoconazole (kétoderm gel récipient unidose). Il faut appliquer la totalité du contenu d'un

tube de gel (20g) sur toute la surface du corps et compris le cuir chevelu, faire mousser et laisser en place 5 à 10 minutes, puis rincer soigneusement [107].

3-Syphilis et pinta

Le traitement repose sur l'injection intramusculaire unique de pénicilline retard (Extencilline*, 2,4 millions d'unités) en l'absence d'allergie.

En cas d'allergie on peut donner de la doxycycline 100mg/2×/j per os pendant 15 jours (risque de photosensibilité) [108].

4-Kala-azar

Le traitement repose sur N-méthyl-glucamine (Glucantime*), la dose est de 50mg/kg/j en IM qu'on atteint progressivement, une cure dure 15 jours, une deuxième cure peut être indiquée après 4 semaines de repos, avec surveillance rigoureuse de l'état cardiaque et rénal. On cas de résistance ou d'intolérance au Glucantime*, on peut utiliser la pentamidine (Lomidine*) à dose de 3mg/kg/2xj en IM en position couchée à jeune.

B-Vitiligo

Les dermocorticoïdes constituent un traitement classique du vitiligo. Une repigmentation est observée dans environ la moitié des cas avec un corticoïde de force modérée à forte, utilisé une à deux fois par jour.

Cependant, la survenue d'effets indésirables locaux ou généraux est non négligeable, estimée à 15 à 30 % des cas [109].

Les malades de notre série, ont reçu un traitement médical local à base des dermocorticoïdes classe (2) et des émoullients. L'évolution était bonne marquée par la régénération mélanocytaire au bout de 3 mois de traitement

L'efficacité du tacrolimus dans le traitement du vitiligo de l'enfant a été démontrée dans deux études incluant respectivement 25 et 57 patients. Les résultats obtenus étaient encourageants avec un taux de repigmentation supérieur à 60 % des cas [110,111]. Les effets secondaires sont rares à type de prurit et brûlure. Cependant, ce traitement n'a pas l'AMM à ce jour dans cette indication.

Pour les dermocorticoïdes comme pour le tacrolimus, l'efficacité est meilleure sur le visage et le cou.

Le pimecrolimus a fait l'objet chez l'enfant d'une étude randomisée portant sur 65 enfants. Ce traitement a permis d'obtenir une repigmentation supérieure à 50% de la surface atteinte dans plus de 30 % des cas en monothérapie et une repigmentation supérieure à 60 % en association à une microdermabrasion [112].

Le calcipotriol entraînerait une repigmentation dans plus de 50 % des cas. Il semble que son efficacité soit potentialisée par l'exposition solaire [113,114].

L'efficacité de la catalase-superoxyde dismutase (Vitix®) a été montrée dans une série de 27 enfants chez lesquels une repigmentation était obtenue chez 56 % d'entre eux [115].

La mélgénine est un extrait placentaire non commercialisé qui a fait l'objet d'une étude ouverte chez 22 patients en association à des séances d'infrarouges ; une amélioration a été constatée chez 81 % des enfants atteints de vitiligo du cuir chevelu [116].

La prostaglandine E2 a donné des résultats très encourageants dans une série de 56 patients (adultes et enfants) avec une réponse supérieure à 70 % des cas [117].



Conclusion



Les troubles pigmentaires hypochromiques chez l'enfant sont fréquents en pratique courante et regroupent de nombreuses pathologies de causes et de pronostics très différents.

Une analyse anamnétique et sémiologique rigoureuse permet dans la plupart des cas de porter un diagnostic clinique : L'extension des lésions, l'âge d'apparition et les signes associés sont les éléments essentiels du diagnostic.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, la présence de plusieurs lésions hypochromiques circonscrites est évocatrice d'une sclérose tubéreuse de Bourneville et une mèche blanche frontale oriente vers un piébalisme ou un syndrome de Waardenburg.

Une démarche diagnostique permettant d'aborder le sujet qui se présente avec une leucodermie a été proposée avant d'étudier ses différentes causes.

Nous distinguons notamment les taches hypochromiques diffuses des formes circonscrites et les formes de révélation précoce des formes acquises plus tardivement. Dans ce chapitre seront ainsi abordés : les différentes formes d'albinisme oculocutané, les autres hypomélanoses génétiques diffuses, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le piébalisme, le syndrome de Waardenburg, le mosaïcisme pigmentaire et l'hamartome achromique, le vitiligo, les leucodermies de cause exogène, le phénomène de Sutton, les tumeurs blanches, les maladies infectieuses et inflammatoires hypochromiques ainsi que les hypopigmentations postinflammatoires, l'hypomélanose maculeuse progressive et confluyente, le pityriasis alba, l'hamartome anémique et les taches de Bier.

Les examens les plus contributifs au diagnostic d'une hypochromie surtout localisée sont le grattage méthodique de la surface et le scotch-test pour la recherche d'un pityriasis versicolor, la recherche de troubles de la sensibilité et l'histologie. En cas de suspicion de lèpre, l'examen des troncs nerveux périphériques doit être systématique et comparatif des deux côtés.

Le traitement des taches hypochromiques est détaillé, en nous focalisant sur le traitement du vitiligo.

En général, le traitement des hypomélanoses chez l'enfant est très limité, en particulier ceux qui sont d'origine congénitale.

Le traitement d'une tache hypochromique doit être causal chaque fois que possible comme par exemple la lèpre tuberculoïde et les autres hypomélanoses infectieuses.

La photoprotection cutanée et le soutien psychologique sont primordiaux dans la prise en charge.



Résumé



RESUME

Titre : les taches hypochromiques chez l'enfant

Mots clefs les taches hypochromiques, aspect cliniques, traitement

Auteur : Laaraje Azzeddine

Les troubles pigmentaires hypochromiques chez l'enfant sont fréquents en pratique courante et regroupent de nombreuses pathologies de causes et de pronostics très différents.

Une analyse anamnestique et sémiologique rigoureuse permet dans la plupart des cas de porter un diagnostic clinique : L'extension des lésions, l'âge d'apparition et les signes associés sont les éléments essentiels du diagnostic.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, la présence de plusieurs lésions hypochromiques circonscrites est évocatrice d'une sclérose tubéreuse de Bourneville et une mèche blanche frontale oriente vers un piébalisme ou un syndrome de Waardenburg.

Les examens les plus contributifs au diagnostic d'une hypochromie surtout localisée sont le grattage méthodique de la surface et le scotch-test pour la recherche d'un pityriasis versicolor, la recherche de troubles de la sensibilité et l'histologie. En cas de suspicion de lèpre, l'examen des troncs nerveux périphériques doit être systématique et comparatif des deux côtés.

En général, le traitement des hypomélanoses chez l'enfant est très limité, en particulier ceux qui sont d'origine congénitale. Le traitement d'une tache hypochromique doit être causal chaque fois que possible comme par exemple la lèpre tuberculoïde et les autres hypomélanoses infectieuses.

La photoprotection cutanée et le soutien psychologique sont primordiaux dans la prise en charge.

SUMMARY

Title: hypochromic spots in children

Keywords: hypochromic spots, clinical aspect, treatment

Author: Laaraje azzeddine

Hypochromic pigmentation disorders in children are common in clinical practice and include many diseases and causes of very different prognosis.

Rigorous Anamnestic and semiological analysis allows, in most cases, carrying a clinical diagnosis: The extension of the lesions, age of onset and associated signs are the essential elements of the diagnosis of the cause of hypomelanosis.

For the newborn as for babies, the presence of multiple lesions circumscribed hypochromic is suggestive of tuberous sclerosis and a white streak orients toward a front Piebaldism or Waardenburg syndrome.

The reviews of the most contributory to the diagnosis of hypochromia are mainly localized scratching surface method and the tape-test to find a pityriasis versicolor, the search sensitivity disorders and histology. In suspected cases of leprosy, the review of peripheral nerve trunks should be systematic and comparative on both sides.

In general, treatment of hypomelanosis in children is very limited, especially those of congenital origin. The treatment of a hypochromic spot must be causal whenever possible such as tuberculoid leprosy.

The skin photoprotection and psychological support are essential in the management.

ملخص

العنوان: بقع نقص الصباغ عند الأطفال

الكلمات الرئيسية: نقص الميلانين، البهاق، الوقاية من الأشعة الشمسية

المؤلف: لعرج عز الدين

تعد اضطرابات نقص الميلانين عند الأطفال، أمرا شائعا في الممارسة السريرية وتبقى أسباب هذه الاضطرابات متعددة ومآلها مختلف.

يسمح التحليل السريري إضافة إلى سوابق المريض من تشخيص هذه الاضطرابات في معظم الحالات، ويعد عمر ظهور العلامات ومدى انتشارها مع العلامات الأخرى أهم العناصر الأساسية لتشخيص المرض.

عند الرضع وحديثي الولادة، يوحى وجود إصابات مقيدة متعددة بالتصلب الحدبي، كما أن وجود ناصية بيضاء يجرنا إلى التفكير في بيابلديزم أو متلازمة فاردنبورغ.

من أهم الفحوصات التي تمكن تحديد نقص الصباغ عن الأطفال نذكر خدش السطح وشريط الاختبار لإيجاد النخالة المبرشقة.

البحث عن اضطرابات الحساسية في حالة الاشتباه في الجذام، كما يستلزم ذلك فحص جذوع الأعصاب الطرفية على كل الجانبين.

تبقى وسائل علاج نقص الميلانين عند الأطفال محددة جدا، خصوصا الإضطرابات الخلقية، لهذا يجب علاج سبب نقص الميلانين كما كان ذلك ممكنا مثل الجذام السيلني وأخيرا تبقى الحماية من أشعة الشمس والدعم النفسي من أهم الوسائل العلاجية في نقص الميلانين



Référence



- [1] **Faye O, Thiam N'diaye H, Keita S, Traore AK, Hay R, Mahé A.** High prevalence of non-leprotic hypochromic patches among children in a rural area of Mali, West Africa. *Lepr Rev* 2005;76:144-6.
- [2] **T. Passeron a, b,* , R. Ballotti b, J.-P. Ortonne a, b,** Melanogenesis, *EMC-Dermatologie Cosmétologie* 2 (2005) 204–216
- [3] **J.-P. Ortonne** .Normal and abnormal human skin colour: from research to aesthetics *Annales de dermatologie* (2009) 136, supplément 6, S252-S256
- [4] **Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J.** Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004; 84:1155–228.
- [5] **Lang D, Lu MM, Huang L, Engleka KA, Zhang M, Chu EY, et al.** Pax3 functions at a nodal point in melanocyte stem cell differentiation. *Nature* 2005; 433:884–7.
- [6] **McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al.** Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell* 2002;109:707–18.

- [7] **Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al.** Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 2002; 416:854–60.
- [8] **Tsukamoto K, Jimenez M, Hearing VJ.** The nature of tyrosinase isozymes. *Pigment Cell Res* 1992 ;(suppl2):84–9.[]
- [9] **Spritz RA.** Multi-organellar disorders of pigmentation: intracellular traffic jams in mammals, flies and yeast. *Trends Genet* 1999;15:337–40.
- [10] **Martina JA, Moriyama K, Bonifacino JS.** BLOC-3, a protein complex containing the Hermansky-Pudlak syndrome gene products HPS1 and HPS4. *J Biol Chem* 2003; 278:29376–84.
- [11] **Zhang Q, Zhao B, Li W, Oiso N, Novak EK, Rusiniak ME, et al.** Ru2 and Ru encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6. *Nat Genet* 2003;33:145–53.
- [12] **Rogers SL, Karcher RL, Roland JT, Minin AA, Steffen W, Gelfand VI.** Regulation of melanosome movement in the cell cycle by reversible association with myosin V. *J Cell Biol* 1999;146:1265–76.
- [13] **Bahadoran P, Aberdam E, Mantoux F, Busca R, Bille K, Yalman N, et al.** Rab27a: a key to melanosome transport in human melanocytes. *J Cell Biol* 2001;152:843–50.

- [14] **Menasche G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al.** Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest* 2003;112:4506.
- [15] **Boissy RE.** Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol* 2003;12(suppl2):5–12.
- [16] **Bertolotto C, Bille K, Ortonne JP, Ballotti R.** Regulation of tyrosinase gene expression by cAMP in B16 melanoma cells involves two CATGTG motifs surrounding the TATA box: implication of the microphthalmia gene product. *J Cell Biol* 1996;134:747–55.
- [17] **Bertolotto C, Abbe P, Hemesath TJ, Bille K, Fisher DE, Ortonne JP, et al.** Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes. *J Cell Biol* 1998;142:827–35.
- [18] **Thong HY, Jee SH, Sun CC, Boissy RE.** The patterns of melanosome distribution in keratinocytes of human skin as one determining factor of skin colour. *Br J Dermatol* 2003;149:498–505.
- [19] **Tadokoro T, Kobayashi N, Zmudzka BZ, Ito S, Wakamatsu K, Yamaguchi Y, et al.** UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB J* 2003; 17:1177–9.

- [20] **Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA.** DNA damage enhances melanogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:1087–92.
- [21] **Tsatmali M, Ancans J, Yukitake J, Thody AJ.** Skin POMC peptides: their actions at the human MC-1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res* 2000; 13(suppl8):125–9.
- [22] **Virag L, Szabo E, Bakondi E, Bai P, Gergely P, Hunyadi J, et al.** Nitric oxide-peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polymerase pathway in the skin. *Exp Dermatol* 2002;11:189–202.
- [23] **Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O’Brien S, Talpaz M.** Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003;98:2483–7.
- [24] **Imokawa G.** Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res* 2004;17:96–110
- [25] **Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel- Malek ZA, and Kubo T, et al.** Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004;165:275–85.
- [26] **Diamond J.** Evolutionary biology: geography and skin colour. *Nature* 2005;435:283-4.

- [27] **Jablonski N.** The evolution of human skin and skin color. *Annu Rev Anthropol* 2004; 33:585-623.
- [28] **McEvoy B, Beleza S, Shriver MD.** The genetic architecture of normal variation in human pigmentation: an evolutionary perspective and model. *Hum Mol Genet* 2006; 15:R176-81.
- [29] **Bolognia JL.** Unusual leucodermas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:386-7.
- [30] **Jimbow K.** Tuberous sclerosis and guttate leukodermas. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:30-5.
- [31] **E. Puzenat** Troubles pigmentaires fréquents de l'enfant : quelle stratégie ? réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 202_Décembre 2010
- [32] **O. FAYE** Diagnostic des hypochromies localisées sur peau noire *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:877-84
- [33] **P. Bahadoran, D. Lipsker,** Leucodermies, *EMC-Dermatologie Cosmétologie* 2 (2005) 20–42

- [34] **TOMITA Y., TAKEDA A., OKINAGA S. et Coll.** Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 164 : 990-996.
- [35] **Giebel LB, Tripathi RK, Strunk KM, Hanifin JM, Jackson CE, King RA, et al.** Tyrosinase gene mutations associated with type IB ("yellow") oculocutaneous albinism. *Am J Hum Genet* 1991; 48:1159-67.
- [36] **Oetting WS, King RA.** Molecular basis of oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol* 1994;103:131S-6S.
- [37] **King RA, Townsend D, Oetting W, Summers CG, Olds DP, White JG, et al.** Temperature-sensitive tyrosinase associated with peripheral pigmentation in oculocutaneous albinism. *J Clin Invest* 1991; 87:1046-53.
- [38] **Okulicz JF, Shah RS, Schwartz RA, Janniger CK.** Oculocutaneous albinism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:251-6.
- [39] **Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, Guida LC, Lu-Kuo J, Spinner NB, ET al.** Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Hum Mol Genet* 1994;3:2047-51.

- [40] **Yi Z, Garrison N, Cohen-Barak O, Karafet TM, King RA, Erickson RP, et al.** A 122.5-kilobase deletion of the P gene underlies the high prevalence of oculocutaneous albinism type 2 in the Navajo population. *Am J Hum Genet* 2003;72:62-72.
- [41] **Clayton-Smith J, Laan L.** Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40:87-95.
- [42] **Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL, et al.** Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Hum Genet* 1996; 58:1145-56.
- [43] **Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, et al.** Oculocutaneous albinism type 4 is one of the most common types of albinism in Japan. *Am J Hum Genet* 2004; 74:466-7.
- [44] **Ritland K, Newton C, Marshall HD.** Inheritance and population structure of the white-phased "Kermode" black bear. *Curr Biol* 2001;11:1468- 72.
- [45] **Rundshagen U, Zuhlke C, Opitz S, Schwinger E, Kasmann-Kellner B.** Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Hum Mutat* 2004;23:106-10.

- [46] **Suzuki T, Inagaki K, Fukai K, Obana A, Lee ST, Tomita Y.** A Korean case of oculocutaneous albinism type IV caused by a D157N mutation in the MATP gene. *Br J Dermatol* 2005; 152:174-5.
- [47] **Inagaki K, Suzuki T, Ito S, Suzuki N, Adachi K, Okuyama T, et al.** Oculocutaneous albinism type 4: six novel mutations in the membrane-associated transporter protein gene and their phenotypes. *Pigment Cell Res* 2006; 19:451-3.
- [48] **C. ROORYCK*, F. MORICE, B. MORTEMOSQUE, D. LACOMBE, A. TAÏEB, B. ARVEILER.** Albinisme oculo-cutané *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:4S55-4S64.
- [49] **Marie-Lisa Molinier Moreno** Mémoire de DES de Pédiatrie Octobre 2010.
- [50] **Teraiza E. Mesa Rodríguez** Aspectos psiconeuroinmunológicos del Síndrome de Chediak-Higashi: artículo de revisión *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, Año XVII, Vol. 14, N° 4, junio de 2008, págs. 66 a 82.
- [51] **Bahadoran P, Ortonne JP, King RA, Oetting WS.** Albinism. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 2002. p. 826-36.

- [52] **Bahadoran P.** Hypomelanoses related to defective biogenesis or transport of melanosomes. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP, editors. *The pigmentary system: physiology and physiopathology*. 2005.
- [53] **Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Y.** Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 2002. p. 836-81.
- [54] **C. de Jaeger*, N. Fraoucenea, E. Voronskaa, P. Cherinb.** Role of homocysteine in pathology. *Médecine et Longévité* (2010) 2, 73—86.
- [55] **A. Maurya, V. Payena, A. Toutainb, P. Guiraudc, E. Salibaa, F. Labarthed,*** Maladie de Menkes néonatale : intérêts diagnostiques de la cuprémie et de l'examen microscopique des cheveux *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1216–1218.
- [56] **Bahadoran P, Ballotti R, Ortonne JP.** Hypomelanosis, immunity, central nervous system: No more and, not the end. *AmJMedGenet* 2003; 116A: 334-7.

- [57] **Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J.** Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37:911-7.
- [58] **Spritz R.A.,** *Pigment cell Res.*, 2007, 20, 271.
- [59] **Spritz RA, Holmes SA, Itin P, Kuster W.** Novel mutations of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1993;101:22-5.
- [60] **Sanchez-Martin M, Perez-Losada J, Rodriguez-Garcia A, Gonzalez- Sanchez B, Korf BR, Kuster W, et al.** Deletion of the SLUG (SNAI2) gene results in human piebaldism. *Am J Med Genet* 2003;122A:125-32.
- [61] **Pardono E, Van Bever Y, Van den Ende J, Havrenne PC, Iughetti P, Maestrelli SR, et al.** Waardenburg syndrome: clinical differentiation between types I and II. *Am J Med Genet* 2003;117A:223-35.
- [62] **Ronger S, Till M, Kanitakis J, Balme B, Thomas L.** Hypomélanose de Ito chez une fillette avec une trisomy 13 en mosaïque : étude cytogénétique. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1033-8.

- [63] **Kuster W, Konig A.** Hypomelanosis of Ito: no entity, but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet* 1999; 85:346-50.
- [64] **Lee HS, Chun YS, Hann SK.** Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *JAmAcad Dermatol* 1999; 40:21-6.
- [65] **Di Lernia V.** Segmental nevus depigmentosus: analysis of 20 patients. *Pediatr Dermatol* 1999;16:349-53.
- [66] **Bolognia JL, Lazova R, Watsky K.** The development of lentiginosities within segmental achromic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:330-3.
- [67] **Dippel E, Utikal J, Feller G, Fackel N, Klemke CD, Happle R, et al.** Nevi flammei affecting two contralateral quadrants and nevus depigmentosus: a new type of phacomatosis pigmentovascularis? *Am J Med Genet* 2003;119A:228-30.
- [68] **Baba M, Akcali C, Seckin D, Happle R.** Segmental lentiginosis with ipsilateral nevus depigmentosus: another example of twin spotting? *Eur J Dermatol* 2002;12:319-21.
- [69] **Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K.** Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey of the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1997;113:47—52.

- [70] **Cho S, Kang HC, Hahm JH.** Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:189—93.
- [71] **Handa S, Dogra S.** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatr Dermatol* 2003;20:207—10.
- [72] **Hu Z, Liu JB, Ma SS, Yang S, Zhang XJ.** Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23:114—6.
- [73] **PrcicS, Duran V, Poljacki M.** Vitiligo in childhood. *Med Pregl* 2002; 55:475—80.
- [74] **Nordlund JJ, Lerner AB.** Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol* 1982;118:5—8.
- [75] **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney Jr JA.** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948—54.
- [76] **Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR.** Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992;31:621—3.

- [77] **Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, et al.** Groupe de recherche clinique en dermatologie pédiatrique (GRCDP). Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62: 945—9.
- [78] **Handa S, Kaur I.** Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999; 26:653—7.
- [79] **Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos G.** Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:220—3.
- [80] **Pr'ci'c S, Djuran V, Mikov A, Mikov I.** Vitiligo in children. *Ped Dermatol* 2007; 24:666.
- [81] **Linthorst Homan MW, de Korte J, Grootenhuis MA, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP.** Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol* 2008; 159:915—20.
- [82] **Nordlund J.J.et Coll,eds,** the Pigmentary system:Physiology and Physiopathology.Blackwell Publishing, Londres, 37, 551
- [83] **Redondo P, Solano T, Bauza A, Lloret P.** Amelanotic melanoma presenting as a scar. *Arch Intern Med* 2001; 161(15):1912—3.

- [84] **B. Mercadiera,***, **W. Hua**, **S. Valentinb**, **B. Sassolasc**. Mélanome malin achromique : à propos de trois cas, *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52 (2007) 68–70.
- [85] **Redondo P**, **Solano T**, **Bauza A**, **Lloret P**. Amelanotic melanoma presenting as a scar. *Arch Intern Med* 2001; 161(15):1912–3.
- [86] **B. Mercadiera,***, **W. Hua**, **S. Valentinb**, **B. Sassolasc**, Mélanome malin achromique : à propos de trois cas Amelanotic malignant melanoma: about three cases, *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52 (2007) 68–70.
- [87] **Rachel Farley-Loftus MD**, **Nicole M Bossenbroek MD**, **Karla Rosenman MD**, **Julie Schaffer V MD**. *Dermatologie Journal en ligne* 14 (10): 19 département de dermatologie new york.
- [88] **N. CORDEL**, **A.-B. DUVAL-MODESTE**, **PH. COURVILLE**, **P. JOLY**. Hypopigmented mycosis fungoides. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:455-7.
- [89] **Béatrice Flageula,***. Le diagnostic de la lèpre .*REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2011 - N°431 //* 38.

- [90] **J.J. MORAND, F. SIMON, E. GARNOTEL, A. MAHÉ, E. CLITY, B. MORLAIN.**PANORAMA DES TRÉPONÉMATOSES ENDÉMIQUES, *Med Trop* 2006 ; 66 : 15-20.
- [91] **Heid E.** Tréponématoses vénériennes exotiques. In: **Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Lipsker D, Lacour JP, et al**, editors. *Dermatologie et I.S.T. Paris: Masson; 2004.* p. 176-8.
- [92] **P.-P. Cabotin.**Dermatologie sur peau noire,EMC-Médecine 1 (2004) 503–512.
- [93] Progressive macular hypomelanosis in Korean patients: A clinicopathologic study. *Ann Dermatol* 2009; 21(3): 261-7.)
- [94] **H. ADAMSKI (1), JF. STALDER (2).**Modalités pratiques de photoprotection de l'enfant.*Ann Dermatol Venereol* 2007;134:4S86-4S87.
- [95] **L. Meunier.**Photoprotection de l'enfant et de l'adolescent.*Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009) 22, 19—22.
- [96] **L. Meunier.**Photoprotection : nouvelle classification des produits de protection solaire.*Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135, 157—159.

- [97] **E. PUZENAT, F. AUBIN (1).**Photothérapie de l'enfant : indications, explications aux parents et suivi. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:4S92-4S93.
- [98] **A. Ammoura, T. Jouaryb, A. Taïebb, J. Mazereeuw-Hautiera,** Le vitiligo de l'enfant. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2010) 137, 654—658.
- [99] **Njoo MD, Bos JD, Westerhof W.** Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:245—53.
- [100] **Kanwar AJ, Dogra S.** Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:332—6.
- [101] **Brazzelli V, Prestinari F, Castello M, Bellani E, Roveda E, Barbagallo T, et al.** Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol* 2005;22: 257—61.
- [102] **Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L.** Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009;26: 354—6.
- [103] **Ph. Deshayes.** Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients. *Annales de dermatologie* (2009) 136, supplément 6, S372-S374.

- [104] **S. Boutchneï**. Traitement des achromies par transplantation de mélanocytes. cosmétologie et dermatologie esthétique, EMC 50-390-A-10.
- [105] **Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U**. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UVB (311 nm): a prospective study. *Int J Dermatol* 2006;45:649-55.
- [106] **Lee KJ, Lee JH, Lee DY**. Successful treatment of vitiligo in a 6- year-old child by topical anaesthesia and epidermal grafting. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:859—60.
- [107] **Van Geel N, Ongenae K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaeet C, Naeyaert JM**. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmentation vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1203-8.
- [108] **G. Frémonta, E. Bourrat a, E. Mahéb, B. Flageula**, Lèpre de l'enfant : un diagnostic à ne pas méconnaître, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2010) 137, 359—363.
- [109] **Olivier Blétry, Nicolas Girszyn**, du symptôme à la prescription en médecine générale, partie II p.216.
- [110] **Olivier Blétry, Nicolas Girszyn**, du symptôme à la prescription en médecine générale, chapitre 18, p.271.

- [111] **Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E.** High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:236—41.
- [112] **Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al.** Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:760—6.
- [113] **Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D.** Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:589—92.
- [114] **Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini SA.** The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of nonsegmental childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:286—91.
- [115] **Parsad D, Saini R, and Nagpal R.** Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:317—20.
- [116] **Gargoom AM, Duweb GA, Elzorghany AH, Benghazil M, Bugrein OO.** Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24:11—4.
- [117] **Tsiskarishvili N.** Cuprum sulfat and vitix in the treatment of vitiligo in children. *Georgian Med News* 2005; 121:48— 51.

- [118] **Xu AE, Wei XD.** Topical melagenine for repigmentation in twenty-two child patients with vitiligo on the scalp. *Chin Med J* 2004; 117:199—201.
- [119] **Kapoor R, Phiske R, Jerajani H.** Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 160:861-3.
- [120] **CEDEF1, 2, Item 149—Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : nævus, I. MODULES TRANSDISCIPLINAIRES Module 10 :** Cancérologie, oncohématologie, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135S, F154—F159.
- [121] **Neil Farnsworth, MD, Ted Rosen, MD,** Endemic treponematosi: review and update, *Clinics in Dermatology* (2006) 24, 181–190
- [122] **T. Passeron.** Troubles pigmentaires. EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine), 2-0660, 2011.

Serment d'Hippocrate

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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريضى هد 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 نقص الصباغ عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : عز الدين لعرج

المزاداد في: 07 يناير 1985 بميسور

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بقع نقص الصباغ – الجوانب السريرية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة : فاطمة جبويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد : التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

السيدة : فاطمة المنصوري

أستاذة في علم التشريح الدقيق