

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 108

PLACE DE LA PHOTOTHERAPIE  
DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO  
CHEZ L'ENFANT ET SES EFFETS SECONDAIRES

THESE

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

PAR

Mme. Salma BOURJILA  
*Née le 19 Janvier 1993 à Khemisset*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Vitiligo – Enfant – Diagnostic – Photothérapie – Effets secondaires.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

سُبْحٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا اِلاَّ مَا عَلَّمْتَنَا

اِنَّا اَنْتَ الْعَلِیْمُ الْعَكِیْمُ

سورة البقرة: الآیة: 31



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



#### ADMINISTRATION :

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

#### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

#### ET PHARMACIENS

#### PROFESSEURS :

##### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

##### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

##### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*  
**Décembre 2000**  
Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

Pédiatrie  
Neurologie  
  
ORL

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

### MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
 BENCHAKROUN MOHAMMED  
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

**\*Enseignants Militaires**

**DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\*Enseignants Militaires**

**AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie



## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





***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 omniprésence et miséricorde.*



## ***A MES CHERS PARENTS***

***A mon très cher père,***

*Merci pour ton amour, pour tout l'enseignement  
que tu m'as transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours  
soutenu, pour tes sacrifices, et pour l'encouragement  
sans limites que tu ne cesses de m'offrir...*



***Hommage à ma défunte maman,***

*Que son âme repose en paix.*

*J'aurai aimé que tu sois là pour les moments les plus importants  
de ma vie, mais tu es présente dans mon cœur, à chaque instant.*

*Je ne cesserai de te remercier pour tous les sacrifices que tu as faits  
pour nous, même dans les plus durs moments de ta vie, tu as toujours  
été un exemple de courage, de patience et de générosité.*

***Je t'aime.***



***A mon cher mari, Ayman,***

*Je ne saurai t'exprimer mon attachement  
et mon affection envers toi, je suis reconnaissante  
pour ton amour sans limites, ton dévouement et ta patience.  
Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.*



***A mes chers frères,***

***Tarek***, je tiens à te remercier pour tout ce que tu fais pour moi, pour tes encouragements, ton soutien et ta générosité.

***Hachem***, merci pour ton aide et ton assistance, je te souhaite une vie pleine de bonheur de santé et de prospérité.

***A ma chère sœur, Amina,***

*Tu es mon alter ego, ma deuxième maman, ma confidente et mon repère. Tous ces mots ne peuvent exprimer l'amour que j'ai pour toi. Merci pour absolument tout.*

*Vous êtes les meilleurs frères et la meilleure sœur, que Dieu nous garde unis pour toujours, et qu'il bénisse vos petites familles. Je vous aime.*



***A mes chers neveux et nièces,***

*Mohammed-Hachem, Mayssane-Myriam, Moulay  
El Yazid et Mayar-Hind. Vous êtes les plus beaux.*

*Que Dieu vous bénisse.*

***A tous les membres de ma famille petits et grands,***

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression  
de mon affection la plus sincère.*



***Remerciements***



***A notre maître et président de jury***

***Monsieur le Professeur***

***Bentahila Abdelali***

***Professeur de pédiatrie***

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur,  
nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants  
et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.*

*Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.*



***A notre maître et Rapporteur de thèse***

***Madame le Professeur***

***Jabourik Fatima***

***Professeur de pédiatrie***

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts  
que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence  
à toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée  
et nous vous remercions pour vos efforts inlassables.*

*Veillez accepter ma profonde reconnaissance.*



***A notre maître et Juge de thèse***

***Madame le Professeur***

***El Hamzaoui Sakina***

***Professeur de Microbiologie***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que  
vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*



***A notre maître et juge de thèse***

***Madame le Professeur***

***Tellal Saida***

***Professeur de biochimie***

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir  
siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.*

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et  
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Structure de la peau .....	5
<b>Figure 2</b> : Structure de l'épiderme.....	7
<b>Figure 3</b> : Lieu de la mélanogénèse .....	13
<b>Figure 4</b> : Synthèse des mélanines.....	18
<b>Figure 5</b> : Synthèse de novo/ recyclage/ régulation du 6BH4 dans la production de la LTyrosine en tant que substrat pour la mélanogénèse et la synthèse des catécholamines .....	33
<b>Figure 6</b> : Classification proposée par le VETF pour le phénomène de Koebner (2011) .....	40
<b>Figure 7</b> : Examen clinique d'une tâche dépigmentée sans et avec lampe de Wood.....	43
<b>Figure 8</b> : Echelle d'évaluation pour estimer le degré de pigmentation.....	44
<b>Figure 9</b> : Vitiligo non segmentaire .....	49
<b>Figure 10</b> : Vitiligo à localisation digitale .....	50
<b>Figure 11</b> : Atteinte dorsale.....	50
<b>Figure 12</b> : Atteinte au niveau axillaire et de la face antérieure du bras .....	51
<b>Figure 13</b> : Atteinte au niveau des jambes .....	51
<b>Figure 14</b> : Atteinte périnéale.....	52
<b>Figure 15</b> : VNS localisé au niveau périnéal.....	52
<b>Figure16</b> : Atteinte périnéale.....	53
<b>Figure17</b> : Atteinte périnéale.....	53
<b>Figure18</b> : VS avec blanchissement de poils dans la région dépigmentée .....	57
<b>Figure19</b> : VS de la face.....	57
<b>Figure20</b> : Atteinte péribuccale .....	58
<b>Figure21</b> : Atteinte péribuccale .....	58
<b>Figure 22</b> : Représentation des dermatomes .....	55
<b>Figure 23</b> : Atteinte périorbitaire.....	60
<b>Figure24</b> : Atteinte périorbitaire et péribuccale .....	60
<b>Figure25</b> : vitiligo universel.....	61
<b>Figure26</b> : Hypopigmentation vulvaire a : VNS périnéale ; b : lichen scléreux .....	62
<b>Figure 27</b> : Hypopigmentation suite à un eczéma .....	69

<b>Figure 28</b> : Algorithme de prise en charge thérapeutique du vitiligo chez l'enfant.....	75
<b>Figure 29</b> : Greffe de peau totale.....	92
<b>Figure 30</b> : Transfert de toit de bulles.....	93
<b>Figure 31</b> : Greffe de mélanocytes non cultivés.....	96
<b>Figure 32</b> : Diagramme schématique qui montre les différentes formes de photothérapie. .	115
<b>Figure 33</b> : Les différents stades d'érythème rencontrés durant la photothérapie UVB à spectre étroit.....	129

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Classification des phénotypes cutanés : .....	22
<b>Tableau 2:</b> Gènes et régions génomiques au cours du vitiligo (d'après Spritz 2010) .....	37
<b>Tableau 3:</b> Classification et nomenclature : Bordeaux VGICC.....	63
<b>Tableau 4:</b> D'autres maladies auto-immunes dont le lien a bien été établi .....	65
<b>Tableau 5:</b> Les diagnostics différentiels les plus fréquents dans le vitiligo infantile.....	72
<b>Tableau 6:</b> Comparaison d'efficacité, des effets secondaires et des mécanismes d'action du traitement des différentes formes de vitiligo .....	118

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAN</b>	: Anticorps anti nucléaire
<b>ACTH</b>	: hormone corticotrope
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>Alpha MSH</b>	: Alpha-Melanocyte-stimulating-hormone
<b>AMPc</b>	: Adénosine monophosphate cyclique
<b>BB-UVB</b>	: Broad Band ultra violet B
<b>Beta-FGF</b>	: beta-Fibroblast growth factor
<b>CGRP</b>	: Calcitonin gene-related peptide
<b>CMH</b>	: le complexe majeur d'histocompatibilité
<b>Co-Q10</b>	: coenzyme Q10 ou ubiquinone
<b>CPA</b>	: Cellule présentatrice d'antigène
<b>Dct/tyrp2 protein2</b>	: Dihydroxy phenylalanine chrome tautomérase/tyrosinase related
<b>DEM</b>	: dose érythémateuse minimale
<b>DHI</b>	: Dihydroxyindole
<b>DHICA</b>	: dihydroxy phenylalanine chrome indolence-2-carboxylic acid
<b>DKK1</b>	: Dickkopf1
<b>DOPA</b>	: Dihydroxy phenylalanine
<b>ET1</b>	: Endothelin-1
<b>FAK</b>	: Focal Adhesion Kinase
<b>GM-CSF</b>	: granulocyte macrophage colony-stimulating factor
<b>GMPc</b>	: guanosine monophosphate cyclique
<b>H2O2</b>	: peroxide d'hydrogène
<b>HGF</b>	: hepatocyte growth factor
<b>ICAM-1</b>	: intercellular adhesion molecule

<b>IL-1</b>	: Interleukine-1
<b>IL-6</b>	: Interleukine-6
<b>KP</b>	: phénomène de Koebner
<b>LIF</b>	: leukemia inhibitory factor
<b>LLLT</b>	: Low level laser therapy
<b>Mart-1/Melan-A</b>	: melanoma antigen recognized by T cells 1
<b>MCHR1</b>	: Melanin Concentrating Hormone Receptor 1
<b>MITF</b>	: Microphthalmia associated transcription factor
<b>MMP-2</b>	: matrix metalloproteinase-2
<b>MOP</b>	: Methoxy psoralen
<b>NB-UVB</b>	: Narrow band ultra violet B
<b>NGF</b>	: Nerve growth factor
<b>OMP</b>	: thérapie orale mini pulsée
<b>P53</b>	: protéine jouant le rôle de facteur de transcription dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer
<b>PAR-2</b>	: protease-activated receptor-2
<b>PGE2/PGF2alpha</b>	: prostaglandin E2/prostaglandin F2 alpha
<b>Pmel 17</b>	: Melanocyte protein 17
<b>POMC</b>	: pro-opiomélanocortine
<b>PUVA</b>	: Psoralène et ultra violet A
<b>QRS</b>	: Q switched Rubis
<b>ROS</b>	: Reactive Oxygen Species
<b>SCF</b>	: stem cell factor
<b>SOD</b>	: superoxide dismutase
<b>SPF</b>	: indice de protection solaire
<b>TIM</b>	: topique immuno modulateur
<b>TMP</b>	: timethyl psoralen
<b>TNF-alpha</b>	: tumor necrosis factor-alpha

<b>TSH</b>	: thyroïdostimuline
<b>Tyrp1</b>	: Tyrosinase related protein 1
<b>UV</b>	: Ultra violet
<b>UVA</b>	: ultra violet A
<b>UVB</b>	: ultra violet B
<b>VASI</b>	: Vitiligo Area Scoring Index
<b>VETF</b>	: Vitiligo European Task Force
<b>VGICC</b>	: Vitiligo Global Issues Consensus Conference
<b>VNS</b>	: Vitiligo non segmentaire
<b>VS</b>	: Vitiligo Segmentaire
<b>VWG</b>	: Vitiligo Working Groupe
<b>Wnt</b>	: famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogénèse et le cancer.

### **Chiffres**

<b>25-OH Vit D</b>	: 25-hydroxy Vitamine D
<b>6BH4</b>	: 6-tetrahydrobioptérine
<b>7BH4</b>	: 7-tetrahydrobioptérine

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU</b> .....	4
<b>A. STRUCTURE DE LA PEAU</b> .....	5
1. Généralités .....	5
2. L'épiderme.....	6
a) Les kératinocytes .....	8
b) Les mélanocytes .....	9
c) Les cellules de Langerhans.....	9
d) Les cellules de Merkel .....	10
3. Le derme .....	10
4. L'hypoderme.....	12
<b>B. LA MELANOGENESE</b> .....	13
1. Les mélanocytes .....	13
2. Les mélanosomes .....	14
a) Structure des mélanosomes .....	14
b) Les enzymes de la pigmentation.....	15
c) Transport et transfert des mélanosomes.....	16
3. Les mélanines.....	17
4. La pigmentation cutanée .....	19
5. La pigmentation induite par les UV .....	21
<b>CHAPITRE II : LE VITILIGO CHEZ L'ENFANT</b> .....	23
<b>A. DEFINITION</b> .....	24
<b>B. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE</b> .....	25
<b>C. ETIOPATHOGENIE DU VITILIGO</b> .....	28
1. Généralités .....	28
2. Hypothèses .....	30
a) La théorie auto-immune .....	30

a-1- Auto-anticorps.....	31
a-2- Immunité à médiation cellulaire .....	31
b) La théorie neurale .....	32
c) La théorie oxydative .....	34
d) La théorie génétique .....	36
e) Interaction entre le stress oxydatif et l'auto-immunité.....	38
f) Le phénomène de Koebner .....	39
D. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	42
1. Diagnostic clinique .....	42
a) Examen clinique .....	42
b) Examens complémentaires.....	43
b-1- La biopsie cutanée.....	43
b-2- Notion de surface corporelle atteinte .....	43
b-3- L'examen sanguin .....	45
b-4- Recueil de données.....	46
E. CLASSIFICATION.....	47
1. Vitiligo non segmentaire «VNS» .....	49
2. Vitiligo segmentaire «VS».....	54
3. Autres formes .....	59
F. MALADIES ASSOCIEES .....	64
G. IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU VITILIGO INFANTILE .....	66
H. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	69
I. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	73
J. CONDUITE THERAPEUTIQUE.....	73
1. L'histoire naturelle du vitiligo en l'absence de traitement .....	73
2. Bilan préthérapeutique.....	76
3. Traitement .....	76
a) Généralités.....	76
b) Classes thérapeutiques .....	80
b-1. Les traitements médicamenteux.....	80
b-2 La photothérapie.....	88
b-3 Les traitements chirurgicaux.....	89
b-4 Les thérapies adjuvantes et alternatives .....	98
b-5 Les solutions cosmétiques et apparentées .....	101

<b>CHAPITRE III : PLACE DE LA PHOTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO CHEZ L'ENFANT ET SES EFFETS SECONDAIRES .....</b>	<b>104</b>
A. LA PHOTOTHERAPIE DANS L'HISTOIRE.....	105
B. LA PUVATHERAPIE.....	107
1. Mécanisme d'action .....	107
2. Indications .....	108
3. Effets indésirables, contre-indications.....	111
4. Efficacité de la PUVAthérapie.....	112
C. LA PHOTOTHERAPIE UVB A SPECTRE ETROIT (NB-UVB : NARROW BAND ULTRAVIOLET B).....	113
1. Mécanisme d'action.....	114
2. Effets secondaires.....	116
D. AUTRES MODALITES DE PHOTOTHERAPIE.....	119
1. Laser excimer .....	119
2. La lumière excimer monochromatique/ Lampe excimer.....	121
3. Le laser excimer et la lumière excimer versus la photothérapie UVB à spectre étroit dans le traitement du vitiligo.....	122
4. Le laser excimer et la lumière excimer dans le traitement du vitiligo segmentaire ....	122
5. La photothérapie UVB à haut débit (Broadband UVB) .....	123
6. La photothérapie UVA à haut débit.....	124
7. Lumière visible.....	124
E. OPTIMISATION DES RESULTATS DE LA PHOTOTHERAPIE UVB A SPECTRE ETROIT.....	125
F.LE CONSENSUS DE RECOMMANDATIONS PAR LE VWG .....	125
G. MODALITES DE TRAITEMENT DU VITILIGO CHEZ L'ENFANT PAR PHOTOTHERAPIE.....	130
H. RISQUES ASSOCIES A LA PHOTOTHERAPIE .....	131
I. LES STRATEGIES DE PHOTOTHERAPIE AU CABINET MEDICAL .....	133
J. LES STRATEGIES DE TRAITEMENT A DOMICILE.....	134
K. OBSTACLES FREQUENTS .....	135
L. L'ETALONNAGE DE LA MACHINE .....	138

M. QUAND ARRETER LE TRAITEMENT .....	138
N. DES HORIZONS NOUVEAUX DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO .....	139
O. PREVENTION DU VITILIGO .....	140
1. Le soutien psychologique .....	140
2. Prévenir le phénomène de Koebner.....	140
a) Les vêtements et accessoires .....	141
b) La toilette .....	141
c) La posture.....	142
3. L'exposition au soleil.....	142
<b>CONCLUSION</b> .....	144
<b>RESUMES</b> .....	146
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	150



Le vitiligo est une affection chronique caractérisée par une dépigmentation acquise de la peau, et parfois de la muqueuse qui résulte par la perte sélective des mélanocytes. [1] Cette maladie a été rapportée depuis les anciennes civilisations et sa description existe dans le « *Latin medical classic De Medicina of Celsus* » durant le deuxième siècle. [2] [3] Le mot "Vitiligo" est dérivé du mot latin «*vitium*», qui signifie tache ou anomalie. [4] C'est une dermatose multifactorielle, caractérisée par l'apparition de zones de dépigmentation de la peau dues à la destruction sélective des mélanocytes, de tailles variables et généralement localisées au niveau du visage, des mains, des pieds, des articulations et des parties génitales.

Sa prévalence mondiale est de 0% à 2,16% dans la population générale [5]. Dans les séries pédiatriques la prévalence exacte est inconnue, Cependant plusieurs études stipulent que la majorité des cas de vitiligo est acquise à des étapes très précoces de la vie. C'est une maladie qui a un impact psychologique très lourd sur les enfants atteints et leurs parents. Chez l'enfant comme chez l'adulte la forme la plus fréquente est le vitiligo non segmentaire ou généralisé. Cependant, le vitiligo segmentaire ; qui est une forme très localisée du vitiligo, est observé d'une manière plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte.

On note une prédominance du sexe féminin dans toutes les séries pédiatriques. [6,7,8,9]. Le vitiligo débute avant l'âge de dix ans dans environ 25% des cas [10]. 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 [6,7,11,12]. 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 [13]. L'association avec des maladies auto-immunes est possible et plus marquée chez les enfants que les adultes.

Au Maroc, il existe un minimum de données cliniques sur le vitiligo chez l'enfant, cela peut être dû à la banalisation de cette affection qui n'a pas de répercussions sur l'intégrité de l'état de santé de l'enfant ; outre une gêne psychologique par rapport à l'aspect inesthétique que peut avoir cette dermatose. Le diagnostic positif est généralement aisé chez l'enfant, néanmoins il existe des caractéristiques différentes de celles du vitiligo de l'adulte. Quand à la gestion du vitiligo, elle doit tenir compte de plusieurs facteurs, incluant l'extension, l'impact psychologique, et l'association possible avec d'autres maladies auto-immunes. En effet, Plusieurs traitements existent : la photothérapie est l'un des traitements de référence.

Dans ce travail de littérature, j'ai le plaisir de rassembler l'essentiel de ce qui a été étudié et discuté par les différents auteurs et spécialistes de la matière. Ainsi, je rappellerai dans un premier temps les différentes structures de la peau et la population cellulaire très riche à ce niveau pour ensuite expliquer la mélanogénèse, quels sont les facteurs impliqués dans la détermination de la couleur de la peau, la pigmentation cutanée naturelle et celle induite par les rayons Ultra Violet.

Ultérieurement, j'évoquerai le vitiligo chez l'enfant, ses différents aspects, les différences et similitudes entre l'enfant et l'adulte concernant cette affection dermatologique, le profil épidémiologique, la physiopathologie, les différentes théories qui expliquent la genèse de cette affection, les caractéristiques cliniques, les manifestations de cette maladie, l'histoire familiale, les maladies associées à cette affection, les diagnostics différentiels, l'évolution et le pronostic, le lourd retentissement psychologique. Enfin je discuterai le but et les multiples moyens et stratégies thérapeutiques, principalement la place de la photothérapie dans la conduite thérapeutique ; ses différentes techniques, ses résultats jusque là satisfaisants ainsi que ses effets secondaires.



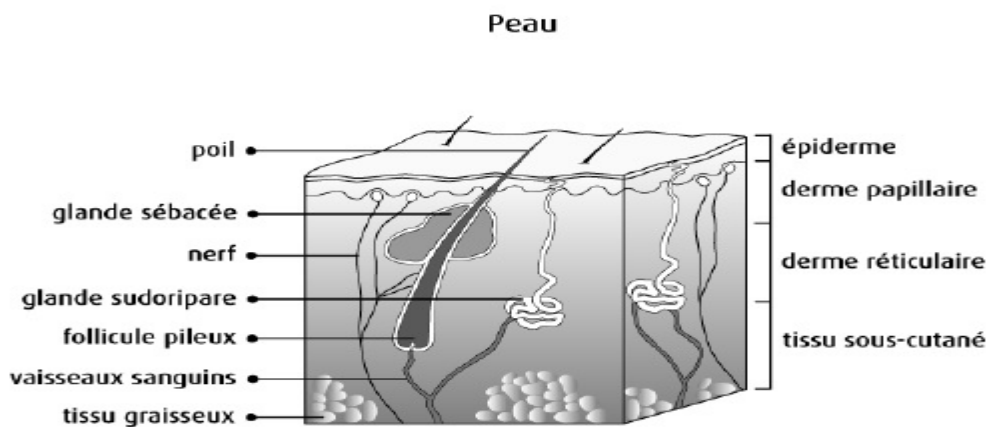
***Chapitre I :  
Physiologie de la Peau***

## A. STRUCTURE DE LA PEAU [14]

### 1. Généralités

La peau, ce vêtement originale qui fait de l'homme un être fragile et sensible, lui donnant ainsi son identité humaine, est loin d'être une simple enveloppe, c'est un organe à part entière, Chez l'homme, elle est l'organe le plus étendu et le plus lourd du corps au regard de sa surface et de sa masse :

- chez l'adulte, environ 2 m<sup>2</sup> pour 3 kg chez la femme, et 5 kg chez l'homme (soit 7 % de son poids total).
- Son épaisseur est très variable : de 0,5 millimètre au niveau des paupières, à 4 ou 5 millimètres au niveau des plantes des pieds et du dos.
- Elle forme une sorte de barrière de protection de l'organisme ; ce qui peut engendrer plusieurs pathologies à son niveau (protection vis-à-vis des chocs, agressions physiques ou chimiques, pollutions diverses, micro-organismes, rayons ultra-violet, etc....).
- Elle a également des fonctions sensorielles, métaboliques (synthèse de vitamine D, hormones et sébum), de thermorégulation, d'échange, de cicatrisation.



**Figure 1: Structure de la peau [15]**

- Elle est composée de trois couches de tissus :
  1. La partie superficielle, la plus mince, nommée l'épiderme.
  2. La partie interne la plus épaisse : le derme.
  3. Une couche plus profonde ; l'hypoderme.

**La peau est également constituée d'annexes comme : les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacés.**

## **2. L'épiderme**

- L'épiderme est la couche superficielle externe de la peau, il est mince et a une épaisseur variant de 0,06 à 1,5mm.
- C'est un épithélium pavimenteux, pluristratifié, kératinisé. Il est innervé mais non vascularisé contrairement au derme.
- Ses principales caractéristiques physiques sont : la résistance, l'imperméabilité et la souplesse.
- L'épiderme est traversé par des structures sous-jacentes d'origine dermique (telles que les follicules pileux et les canaux excréteurs des glandes sudoripares ou sébacées).
- Ce dernier possède de nombreux rôles physiologiques :
  - ✓ Protection actinique et hébergement des mélanocytes.
  - ✓ Hébergement et maturation des cellules responsables de la barrière immunitaire.
  - ✓ Participation à la fonction neurosensorielle de la peau et à l'hébergement des cellules de Merkel.

- ✓ Participation à la fonction de protection mécanique grâce à sa richesse en tonifilaments actiniques.
- ✓ Synthèse hormonales.
- ✓ Sécrétion de cytokines gouvernant l'angiogenèse et certains processus inflammatoires.
- ✓ Création du *statum corneum* (= couche cornée).

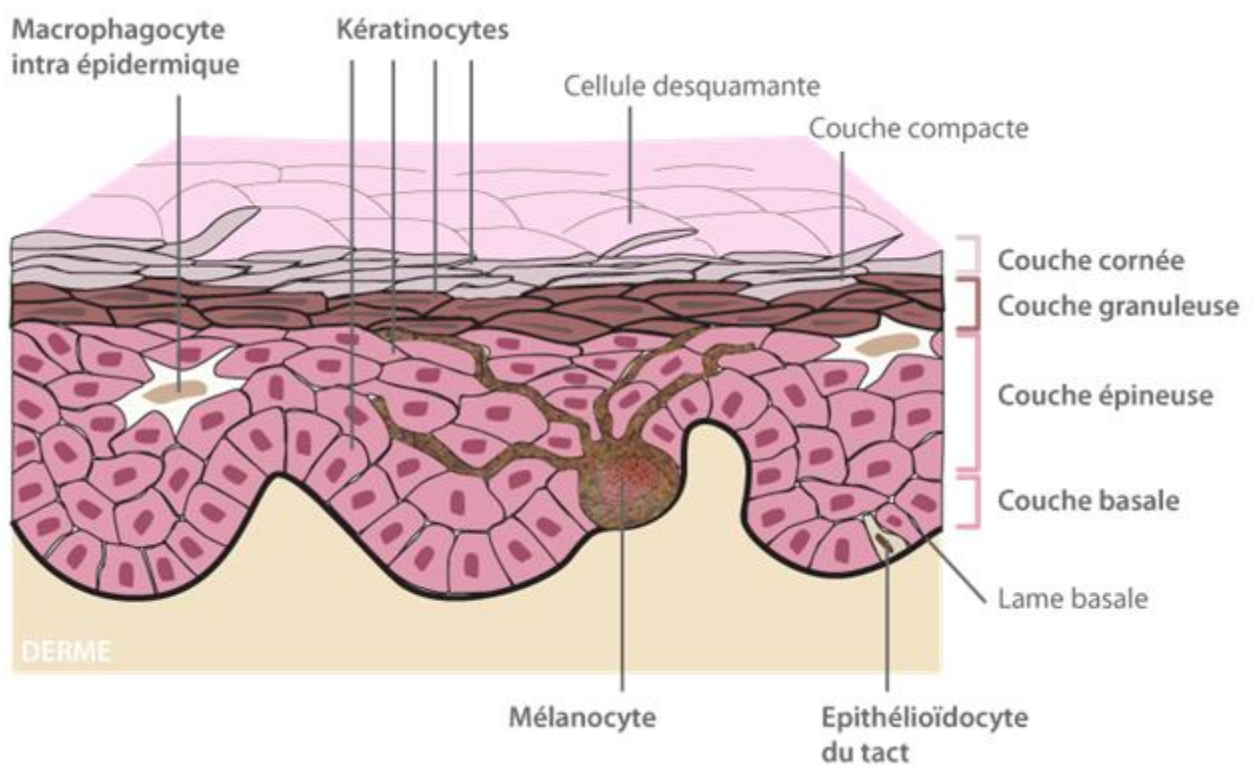


Figure 2: Structure de l'épiderme [15]

•L'épiderme est constitué de plusieurs couches cellulaires dans lesquels on trouve quatre types de cellules :

On distingue ainsi 4 ou 5 couches superposées :

- ✓ **La couche de cellules germinatives** ou couche basale qui est la couche la plus profonde de l'épiderme, en contact avec la jonction dermo-épidermique et permet de faire le lien avec le derme.
- ✓ **Le corps muqueux de Malpighi**, (ou couche épineuse ou spineuse).
- ✓ **La couche granuleuse.**
- ✓ **La couche claire ou brillante** (uniquement pour les peaux épaisses).
- ✓ **La couche cornée ou stratum cornéum** (cette couche est épaisse au niveau des faces palmaires des mains et des doigts, et de la face plantaire des pieds et des orteils).

### **a) Les kératinocytes**

Les kératinocytes représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme.

Ils naissent au niveau de la couche profonde de l'épiderme pour ensuite migrer vers la surface en même temps qu'ils se différencient. Ce processus dure 3 à 4 semaines.

La kératine est synthétisée par les kératinocytes, c'est une protéine fibreuse insoluble dans l'eau qui donne à l'épiderme sa fonction de protection.

Ces cellules assurent également d'autres fonctions comme la cohésion de l'épiderme et la protection de la peau contre les ultra-violets.

Les kératinocytes ont également une activité sécrétoire, ils sont capables de synthétiser des cytokines (IL-1, et IL-6, TNF- $\alpha$ , des facteurs de croissance hématopoïétiques...).

## **b) Les mélanocytes**

Les mélanocytes sont des cellules de grande taille et ont un aspect étoilé et dont leurs prolongements s'insèrent entre les kératinocytes. Les mélanocytes présentent un faible taux de renouvellement chez l'adulte et avec l'âge le nombre des mélanocytes en activité tend à diminuer.

Leur répartition à la surface du corps n'est pas homogène et ils représentent moins de 1% de la population cellulaire épidermique.

Ils sont responsables de la synthèse de mélanine dans les mélanosomes et permettent ensuite la distribution de cette mélanine aux kératinocytes. Les mélanines sont responsables de la pigmentation de la peau.

Ils sont localisés dans l'épiderme, essentiellement au niveau de la couche basale ou des couches suprabasales, ainsi que dans les follicules pileux.

D'autres organes comme l'œil (et surtout l'iris) contiennent des mélanocytes. Ce qui nous donne la couleur des yeux.

## **c) Les cellules de Langerhans**

Elles sont généralement localisées entre les kératinocytes de la couche épineuse.

Ces cellules sont libres et mobiles et ont la capacité d'ingérer des particules étrangères à l'organisme. Ces particules une fois captées, les cellules de Langerhans quittent l'épiderme et migrent vers les ganglions lymphatiques satellites où elles vont présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4.

Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse.

Les cellules de Langerhans (ou cellules dendritiques) se retrouvent dans le corps muqueux de Malpighi. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène et elles ont un rôle dans certaines pathologies comme le psoriasis. Elles représentent 2 à 8% des cellules de l'épiderme.

### **d) Les cellules de Merkel**

Ce sont des cellules neuroendocrines qui trouvent leurs origines dans les crêtes neurales. Ces cellules expriment des marqueurs neuronaux (Chromagraine, synaptophysine, nombreux neuropeptides) et des marqueurs épithéliaux.

Ces cellules sont présentes dans la couche germinative de l'épiderme et sont au contact d'une terminaison nerveuse libre.

Elles auraient également des fonctions d'induction et de trophicité sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées. Grâce aux mécanorécepteurs qu'elles contiennent.

### **3. Le derme**

Le derme est la partie interne située entre l'hypoderme et l'épiderme, dont il est séparé par la membrane basale. Il est composé de 80% d'eau. Le derme est la plus épaisse des 3 couches de la peau.

Ce dernier est la couche conjonctive et nourricière essentielle de la peau puisqu'il renferme respectivement :

- ❖ Les glandes cutanées (qui sécrètent sueurs et sébum).
- ❖ Les capillaires sanguins (qui apportent les nutriments et l'oxygène).
- ❖ Les vaisseaux lymphatiques (qui véhiculent les cellules de la défense immunitaire).
- ❖ Les follicules pileux (à l'origine des poils et des cheveux).

Le derme est constitué de fibres de collagène et de fibres élastiques (élastines), baignant dans un gel hydrophile appelé substance fondamentale. Il donne à la peau toute son élasticité et sa souplesse (au moyen de fibres conjonctives).

Il est également le siège de nombreuses terminaisons nerveuses spécifiques impliquées dans la proprioception (toucher, pression, chaleur, douleur,...) et permet l'ancrage des muscles, dits peauciers, qui soutiennent le revêtement cutané, en particulier dans la zone du décolleté (poitrine, cou).

On divise le derme en plusieurs couches de l'extérieur vers l'intérieur :

#### ❖ **La jonction dermo-épidermique**

Le rôle de cette jonction est d'assurer une cohésion entre le derme et l'épiderme, d'assurer les échanges entre les deux que ce soit des échanges d'éléments nutritifs, d'eau, d'électrolytes...

C'est une région acellulaire qui sépare le derme de l'épiderme. Elle est d'aspect ondulé et présente de nombreuses crêtes qui plongent dans le derme chez le sujet jeune. Ces dernières disparaissent avec l'âge et une forme plus aplatie est observée chez le sujet âgé.

#### ❖ **Le derme papillaire (ou derme superficiel)**

Constitué d'un tissu conjonctif délicat, il est pourvu d'un riche réseau capillaire, avec ses artérioles terminales, ses veinules et ses jonctions artério-veineuse (dites anastomoses) impliquées dans la thermorégulation. Il présente une surface irrégulière avec de nombreux reliefs (ou papilles). Cette couche du derme contient également les vaisseaux lymphatiques ainsi que la plupart des récepteurs nerveux.

#### ❖ **Le derme réticulaire (ou derme moyen)**

C'est cette même zone qui contribue à l'hydratation de la peau.

C'est la couche la plus profonde du derme et représente la majeure partie du derme. Il est caractérisé par un maillage de fibres conjonctives enchevêtrées enveloppant les glandes sébacées et sudoripares, la racine des poils ou cheveux, ainsi que des cellules éparses: les fibroblastes d'une part (chargés de synthétiser le collagène) et les macrophages et lymphocytes d'autre part (engagés dans la défense de l'organisme).

## 4. L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche et vascularisé situé directement sous le derme et forme une sorte de couche de protection.

Il est composé en très grande partie, de cellules graisseuses (les adipocytes) et de cellules de soutien (les fibroblastes). Cette originalité lui confère d'être un tissu:

- ✓ Souple et déformable
- ✓ Isolant, dans le sens où: Il s'insère entre la peau et les organes ou muscles sous-jacents et il participe à la régulation thermique en minimisant les flux de température avec l'extérieur
- ✓ De réserve énergétique (puisque les lipides stockés dans les adipocytes peuvent être utilisés par l'organisme)

L'hypoderme est présent sur la quasi-totalité du corps, à l'exception des paupières, des oreilles, du pénis et du scrotum. A l'opposé, il est particulièrement conséquent au niveau des fesses ou des talons

## B. LA MELANOGENESE [16]

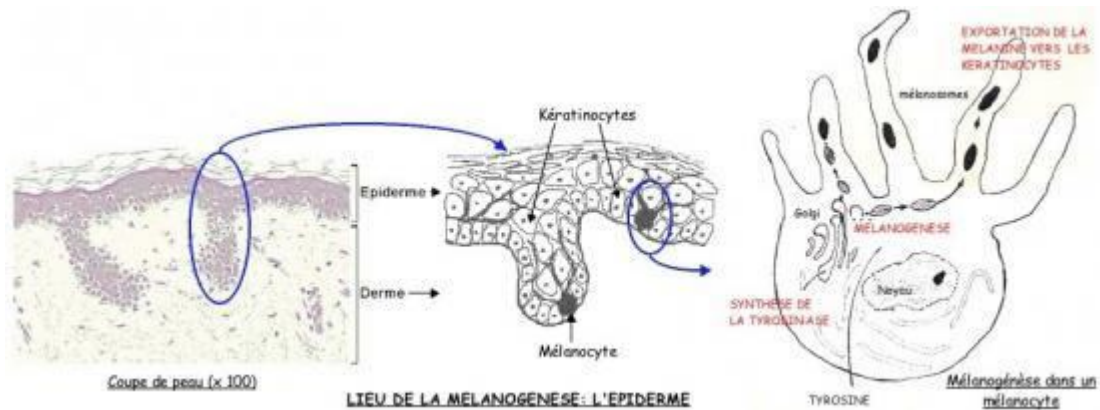


Figure 3: Lieu de la mélanogénèse [16]

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution des mélanines dans l'épiderme.

La pigmentation de la peau est un phénomène complexe qui débute dans l'épiderme par la synthèse de mélanine dans les mélanosomes, suivie de leurs transferts vers les kératinocytes avoisinant qui vont ultérieurement transporter le pigment et éventuellement le dégrader.

### 1. Les mélanocytes

Dans la peau, les mélanocytes sont distribués régulièrement dans la couche basale de l'épiderme, parmi les kératinocytes basaux de l'épiderme selon un ratio de 1:10.

Leurs nombres varient de 2000/mm<sup>2</sup> au niveau de la peau exposée du visage, à 1000/m<sup>2</sup> sur le reste du corps chez les personnes d'origine caucasienne, négroïdes et mongoloïdes.

Leurs précurseurs, les mélanoblastes, sont de grandes cellules rondes ou ovalaires qui se différencient en mélanocytes entre la 8<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine de développement, en devenant dendritiques et en possédant une activité DOPAoxydase.

Un mélanocyte distribue la mélanine qu'il synthétise à environ 36 kératinocytes, constituant ainsi une unité fonctionnelle appelée unité épidermique de mélanisation.

Quelle que soit leur localisation au niveau de la peau, les mélanocytes ont une origine embryologique commune ; la crête neurale.

L'activité des mélanocytes épidermiques est continue alors que celle des mélanocytes des follicules pileux suit le rythme du cycle pileux.

## **2. Les mélanosomes**

Le mélanosome est produit dans les mélanocytes, c'est un organe intracellulaire, parent des lysosomes et des granules des plaquettes sanguines, à l'intérieur duquel sont fabriquées les mélanines, pigments protégeant la peau des radiations solaires.

### **a) Structure des mélanosomes**

La structure des mélanosomes diffère selon le type de mélanine qu'ils produisent; les eumélanosomes produisant l'eumélanine et les phaeomélanosomes produisant la phaeomélanine.

Dans les mélanocytes cohabitent ces deux types de mélanosomes.

Quatre stades de différenciation sont classiquement décrits pour ces deux types de mélanosomes et sont déterminés en fonction de leur structure, de la qualité, la quantité, et de l'arrangement de la mélanine qu'ils produisent.

Les stades I et II (appelés prémélanosome) correspondent à des organites non mélanisés.

Les mélanosomes de stade I sont ronds, sans activité tyrosinase, sont localisés à la périphérie du noyau. Les phaeomélanosomes restent ronds, ont une matrice vésiculoglobulaire, contiennent déjà de la mélanine alors que les eumélanosomes deviennent ovales avec une matrice filamenteuse et n'ont pas de mélanine.

Les eumélanosomes de stade II se remplissent de structures fibrillaires ou lamellaires qui provoquent un allongement de sa structure. La production de ces fibres de la matrice interne et la maturation du stade I à II dépend de la présence d'une protéine de structure appelée Pmel17 (ou gp100/Silver).

Juste après son transport au mélanosome de stade I, Pmel17 est clivée en plusieurs fragments qui forment la matrice fibrillaire de l'organite.

Une autre protéine, Mart-1, aussi connue sous le nom de Melan-A, localisée dans les mélanosomes de stades I et/ou II participe à l'élaboration de la structure du mélanosome, puisqu'elle est nécessaire à l'expression, la stabilité et la maturation de Pmel17 et donc à l'étape critique de la formation du mélanosome de stade II.

Dans les mélanosomes de type III, la mélanine est déposée de façon uniforme. La synthèse et le dépôt de mélanines continuent jusqu'à ce que la structure interne ne soit plus visible, on parle alors de mélanosome de stade IV.

### **b) Les enzymes de la pigmentation**

Il y a au moins trois enzymes importantes dans les mélanosomes: la tyrosinase Tyrp-1, et dct/tyrp2 jouant un rôle majeur dans la synthèse des mélanines.

La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse. Elle est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif qui est activée lorsque les mélanocytes sont stimulés par l'alpha-MSH via l'AMPC. La protéine Agouti est un antagoniste de l'alpha-MSH. Elle empêche d'une part la fixation de l'alpha-MSH sur son récepteur et donc l'activation du récepteur, et d'une autre part elle stabilise la forme inactive du récepteur. De ce fait, la protéine Agouti empêche l'initiation de la cascade de réactions aboutissant à

l'activation de la tyrosinase. La tyrosinase catalyse les deux premières étapes avec l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4 DOPA et l'oxydation de DOPA (intermédiaire non libre de la réaction catalytique) DOPAquinone. Elle intervient également en aval pour l'oxydation du 5,6-DHI en indole-5,6-quinone.

L'isomérisation du DOPochrome (DHICA) est catalysée par la DOPochrome tautomérase (Dct/Tyrp2) et l'oxydation du DHICA-oxydase (Tyrp1). De plus Tyrp et Dct/Tyrp2 stabilisent la tyrosinase. Tyrp1 est une enzyme critique pour le transfert de la tyrosinase au mélanosome et Tyrp2 semble jouer un rôle important dans les processus de détoxification à l'intérieur des mélanosomes.

### **c) Transport et transfert des mélanosomes**

Au cours de leur maturation, les mélanosomes migrent de la région centrale des mélanocytes où ils sont produits vers l'extrémité des dendrites.

Ce mouvement intracellulaire met en jeu des microtubules (la dynéine et la kinésine), des filaments d'actines, Rab27a, la mélanophiline, la myosine Va et la Slp2-a.

Le mode de transfert des mélanosomes au kératinocytes n'est pas vraiment connu.

Plusieurs hypothèses ont été formulées : cytophagocytose, relargage dans l'espace extracellulaire puis ingestion par les kératinocytes, transfert des mélanosomes entre les deux cellules par la fusion de la membrane du mélanosome avec celle du kératinocyte, fusion des membranes du mélanocyte et du kératinocyte.

Les mélanocytes folliculaires synthétisent des mélanosomes qui en général sont plus gros que ceux des mélanocytes épidermiques. Dans les kératinocytes, les mélanosomes de grandes tailles se répartissent isolément tandis que les mélanosomes de petites tailles se groupent en paquets.

Dans l'épiderme, les mélanosomes sont isolés ou groupés, dans une proportion dépendant du contexte racial. Les mélanosomes sont retrouvés sous forme isolée dans les peaux de type négroïde et sous forme de complexe dans les peaux de type caucasoïde.

### 3. Les mélanines

La mélanine est un pigment responsable de la couleur de la peau, des cheveux et des poils, ainsi que de l'iris. Elle est produite puis sécrétée par les mélanocytes.

Chez l'Homme, les mélanocytes produisent deux types de mélanines, l'Eumélanine et les Phaeomélanines.

- ✚ Les Eumélanines sont des pigments noirs ou marron, insolubles, et pauvres en soufre, et sont retrouvées chez les sujets bruns et noirs.
- ✚ Les Phaeomélanines sont des pigments riches en soufre, associées à la couleur jaune-rouge et sont retrouvées chez les sujets roux et blond.

#### ❖ Synthèse des mélanines :

La phaeomélanine est un polymère de benzothiazine contenant du soufre alors que l'eumélanine est un polymère d'indolequinones.

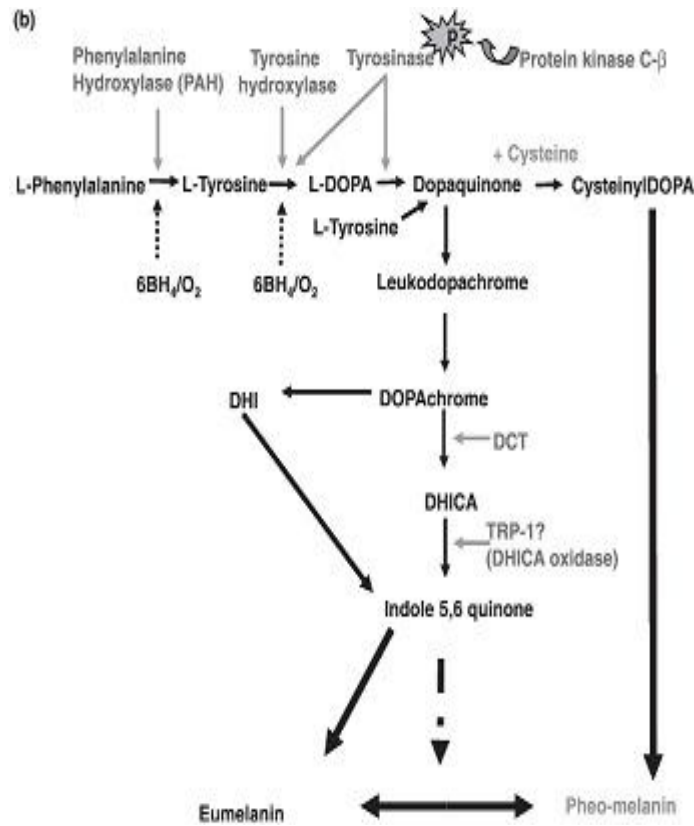
Elles sont synthétisées à partir de la tyrosine fournie par la circulation sanguine.

La tyrosine est oxydée, par une enzyme (la Tyrosinase), en DOPA puis en DOPAquinone qui est automatiquement oxydée en composés indole. Ces composés indole vont s'associer entre eux pour former l'eumélanine.

La voie de la production de la phaeomélanine fait intervenir des composés soufrés.

Le soufre est présent dans la cellule soit sous la forme d'un acide aminé, la cystéine, soit sous la forme d'un tripeptide, le glutathion qui sous l'action d'une glutamyl-transpeptidase peut libérer une cystéine.

La réaction spontanée de la cystéine avec les DOPAquinones aboutit à la formation des 5-Scysteinyl DOPA qui polymérisent pour former la phaeomélanine.



**Figure 4: Synthèse des mélanines [16]**

Le rôle majeur des mélanines est de protéger la peau contre les effets néfastes des rayons UV et d'empêcher le développement de cancers cutanés.

De plus, elles ont un rôle de détoxification important au sein des kératinocytes en raison de leurs capacités à lier les ions (positifs et négatifs) et diverses substances chimiques.

## 4. La pigmentation cutanée

Chez l'Homme, la couleur de la peau et des poils est principalement déterminée par le nombre, la taille, le type et le mode de répartition des mélanosomes.

Dans les conditions normales, les différences raciales de pigmentation de la peau chez l'homme ne reposent pas sur les différences numériques de la population mélanocytaire épidermique. Pour une zone déterminée, le nombre de mélanocytes épidermiques est sensiblement identique chez le noir, le blanc ou l'asiatique.

Les facteurs prépondérants dans le déterminisme de la couleur de la peau sont donc le type de pigment synthétisé et le niveau d'activité des mélanocytes.

Les principales étapes qui déterminent la pigmentation constitutive de la peau et qui sont les mêmes dans les peaux de différents groupes ethniques ou les différentes races, sont:

- ✚ la migration des mélanoblastes vers l'épiderme
- ✚ leurs survies et leur différenciation en mélanocytes
- ✚ la densité des mélanocytes
- ✚ l'expression et la fonction des constituants enzymatiques et structuraux des mélanosomes
- ✚ la synthèse des différents types de mélanine (eu- et phaeomélanine)
- ✚ le transport des mélanosomes aux dendrites du mélanocyte
- ✚ le transfert des mélanosomes aux kératinocytes
- ✚ la distribution des mélanines et leur dégradation au niveau de la peau

La pigmentation peut être modulée par un grand nombre de facteurs intrinsèques ou extrinsèques, tels que la région du corps, les différences de sexe, les ethnies, les anomalies génétiques, l'âge, les réponses variables aux signaux hormonaux, les changements liés au cycle pileux, le climat, les saisons, l'exposition aux UV, le contact avec les toxines, les polluants, les infections microbiennes.

Les facteurs intrinsèques qui régulent la pigmentation peuvent provenir non seulement des kératinocytes et des fibroblastes mais également des cellules endothéliales et des hormones véhiculées par l'apport sanguin, des cellules inflammatoires et du système nerveux.

Dans les kératinocytes, Foxn1 et p53 sont des facteurs de transcription qui régulent la pigmentation cutanée via le FGF $\alpha$  et des dérivés de POMC tels que la  $\alpha$ -MSH et l'ACTH, respectivement.

D'autres activateurs kératinocytaires de la mélanogénèse sont le SCF/steel factor, l'HGF, le GM-CSF, le NGF, l'endorphine, ET-1, la prostaglandine PGE2/PGF2 $\alpha$  et le LIF. DKK1 est un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui est abondamment sécrété dans le derme des plantes des pieds et des paumes des mains. DKK1 inhibe la prolifération et la fonction des mélanocytes en inhibant la voie de la mélanogénèse au niveau de la transcription des facteurs comme MITF et de la production des protéines mélanogéniques. DKK1 affecte également le transfert de la mélanine des mélanocytes aux kératinocytes en supprimant l'expression de PAR-2.

Les cellules endothéliales sont des sources d'endothéline-1, de prostaglandines PGE2/PGF2, et d'oxyde nitrique (NO) qui active la pigmentation cutanée. Le NO stimule la mélanogénèse par le biais d'une augmentation de la production de GMPc par les mélanocytes. Or le GMPc augmente l'expression et l'activité de la tyrosinase.

Les nerfs produisent différents stimulateurs des mélanocytes, tels que le NGF ou la CGRP. Les oestrogènes stimulent la pigmentation et les androgènes l'inhibent. Les prostaglandines, les thromboxanes, et les leucotriènes augmentent l'activité tyrosinase et sont responsables de l'hyperpigmentation post inflammatoire. Par contre, l'IL6 et le TNF $\alpha$  sont des inhibiteurs de la pigmentation cutanée.

L'histamine, le GM-CSF, et l' $\alpha$ -MSH sont d'autres facteurs produits au cours de l'inflammation qui augmentent la mélanogénèse.

## **5. La pigmentation induite par les UV**

L'irradiation UV est également bien connue pour augmenter la plupart des facteurs qui stimulent la mélanogénèse.

Les UV induisent une réponse immédiate et une réponse plus tardive.

L'action immédiate (quelques minutes) persiste plusieurs jours mais cette augmentation rapide de la pigmentation résulte seulement de l'oxydation de pigments préexistants et de la redistribution des mélanosomes sans augmentation de la mélanogénèse.

La réponse tardive aux UV correspond à une augmentation de la mélanogénèse qui résulte d'une augmentation de l'expression de MITF, un régulateur majeur de la transcription de la pigmentation et de ces cibles en aval incluant Pmel17, MART-1, la tyrosinase, Tyrp1, dct/Tyrp2.

De plus, les mélanocytes épidermiques et également les kératinocytes répondent à une exposition aux UV en augmentant leurs productions en  $\alpha$ -MSH et ACTH, qui, à leurs tours, induisent une augmentation de l'expression de MC1R à la surface des mélanocytes et stimulent ainsi la mélanogénèse.

Les personnes à peau claire, avec une faible habilité à bronzer, ou présentant des taches de rousseur avec ou sans cheveux roux, ont un risque double d'avoir un mélanome. Les polymorphismes du gène MC1R sont associés à ce risque. Le mélanome est rarement présent chez les personnes n'ayant pas la peau blanche, avec une incidence 10 à 20 fois moins élevée.

La détermination du phototype est une méthode simple pour prédire les réactions de la peau vis-à-vis de l'irradiation UV. Une classification proposée par Fitzpatrick repose ainsi sur la susceptibilité à brûler et à bronzer aux UV.

**Tableau 1: Classification des phénotypes cutanés :**

Phototypes	Exemples	Carnation	Réaction Solaire	DEM (mJ/cm <sup>2</sup> )	SPF Suggéré
<b>I.</b>	Celtiques, Irlandais, Roux	Blanche	Brûlent toujours, Ne bronzent pas	15-30	25-30
<b>II.</b>	Individus à peau claire	Blanche	Brûlent facilement, bronzent peu, avec difficulté	25-40	25-30
<b>III.</b>	Majorité des caucasoïdes	Blanche	Brûlement toujours, bronzent progressivement	30-40	15
<b>IV.</b>	Asiatiques hispaniques	Mate	Brûlent peu, Bronzent toujours bien	40-60	15
<b>V.</b>	Indiens moyens orientaux	Brune	Brûlent rarement bronzent intensément	60-90	15
<b>VI.</b>	africain	Brun foncé à noir	Ne brûlent jamais bronzent intensément	90-150	15

*La classification des phénotypes cutanés dépend de la réaction de la peau au soleil, de la couleur de la peau et du résultat de l'exposition aux rayons UV.*



***Chapitre II :***  
***Le vitiligo chez l'enfant***

## A. DEFINITION

Le vitiligo est une maladie acquise et chronique qui se manifeste spécifiquement par une dépigmentation de la peau et des cheveux et parfois des muqueuses. Le vitiligo se caractérise par une destruction progressive et sélective de certains ou de tous les mélanocytes résidant dans l'épiderme inter folliculaire et occasionnellement dans les follicules pileux [1].

Le vitiligo a été rapporté depuis la nuit des temps et a été décrit dans le classique médicale latin *De Medecina* de *Celsus* pendant le deuxième siècle [2] [3]. Le nom dérive du mot latin « *vitium* » ce qui veut dire anomalie ou tâche. [4]

Quoique le vitiligo ne soit pas une maladie rare, il a été jusque là une maladie orpheline en ce qui concerne le développement thérapeutique, et assez négligé dans le domaine de dermatologie, En plus, les patients se plaignent de la connaissance faible des options thérapeutiques qu'ont les médecins, et que la majorité de ces derniers considèrent le vitiligo comme étant « une maladie cosmétique ». [17]

Malgré le manque de symptômes physiques démonstratifs qui accompagnent la maladie comme dans les autres affections dermatologiques chroniques, en l'occurrence ; le psoriasis et l'eczéma, le vitiligo est responsable d'un grand stress émotionnel chez les patients et peut ainsi altérer leur qualité de vie surtout dans l'enfance.

Plusieurs mécanismes entrent dans la pathogénie de cette maladie mais ils restent encore mal identifiés voir mystérieux.

## B. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

La prévalence mondiale du vitiligo est comprise entre 0% et 2,16% de la population [5].

Avec approximativement un tiers jusqu'à la moitié de tout les cas ayant un début précoce dès le plus jeune âge [18].

Il parait qu'il y'a deux groupes de patients atteints de vitiligo ; ceux qui ont un début précoce (avant l'âge de 12ans) qui ont plus de halo naevi, et de phénomène de koebner (développement altéré de la peau en réponse à un traumatisme), ainsi que des antécédents familiaux, un vitiligo segmentaire et un terrain d'atopie, et un autre groupe avec un début plus tardif qui auront de plus en plus de lésions acro faciales et des maladies thyroïdiennes associées (chez les plus de 12ans). [18] [19]

Les estimations de prévalence dans le vitiligo pédiatrique sont regroupées pendant des analyses rapprochées de groupe de patients en pédiatrie lors des consultations en dermatologie. Par exemple, au Népal et en Inde, 2,0% et 2,6%, respectivement, parmi les enfants qui consultent en dermatologie sont diagnostiqués vitiligineux. [20]

En général, dans toutes les études de masse, le vitiligo survient chez moins de 0,5% d'enfants.

Le vitiligo débute avant l'âge de 10ans dans presque 25% des cas [10].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 [6, 7, 11, 12]. Mais la prévalence exacte dans la population pédiatrique reste inconnue. Il existe cependant plusieurs études faites dans différents pays ; Dans une large étude sur la population chinoise, où la prévalence dans toute la population était de 0,56% ; une prévalence de 0,1% dans un groupe d'âge allant de 0 à 9 ans et 0,36% de 10 à 19ans a été rapportée [21].

Une étude identique à celle-ci cette fois au Taïwan a montré que 0,09% d'enfants étaient atteints de vitiligo [22]. Au Danemark, les données épidémiologiques ont démontré une prévalence de 0,09% et 0,15% pour un groupe d'âge allant de 0 à 9ans et de 10 à 20ans, respectivement [10]. Dans le désert de Sinäi, une étude de cohorte d'enfants avant l'âge de 18ans a montré une prévalence de 0,18%. [23]

L'entrée dans la maladie se manifeste surtout pendant les deux premières décennies de la vie. Le vitiligo est plutôt rare chez les enfants moins de 2ans contrairement aux autres anomalies congénitales de pigmentation, comme le naevus achromique [24]. L'installation de la maladie avant l'âge de 2ans représente 11% dans les séries pédiatriques. 28% de cas commenceraient entre 2 et 5ans, 40% entre 5 et 10ans, et 21% entre 10 et 18ans, ce qui montre ainsi l'âge moyen de début de la maladie entre 5 et 10 ans [25].

Dans une étude de cohorte d'enfants indiens, 56,7% de cas pédiatriques ont été observés chez des enfants de 8 à 12ans. Un début précoce de la maladie (avant l'âge de 12ans) représenterait 35,2%. [26]

Dans le Niger, les jeunes enfants moins de 20ans représentent 35,5% des patients atteints de la maladie [27]. Alors que dans une étude du Gujarat, le début avant l'âge de 20ans est noté dans 47,8% [28]

L'âge moyen de début peut être compris entre un minimum de 6,9 ans en Inde pour les enfants âgés de moins de 12ans [26] et un maximum de 17,4 ans dans une sélection d'Arabie saoudite de données pédiatriques et adultes. [29]

Par ailleurs l'histoire familiale du vitiligo chez l'enfant peut être associée à un début à un âge très jeune.

Il y'a beaucoup de controverses vis-à-vis l'existence de formes congénitales [30]. En effet il n'est pas clair si ces données dans la littérature qui rapportent ces formes de vitiligo congénital concernent vraiment un vitiligo ou un piebaldisme. [31]

La prévalence du vitiligo selon le sexe est presque égale chez les filles et les garçons. Néanmoins, la prédominance du sexe féminin dans toutes les séries pédiatriques a clairement été établie. Vora et al. [28] ont décrit dans une étude de cohorte du Gujarat de 1100 patients de tous les âges parmi lesquels 57,3% étaient de sexe féminin et 42,7% étaient de sexe masculin.

En Inde, les chercheurs rapportent que dans une étude de 268 enfants moins de 12ans, 56,7% étaient des filles (n=152) et 43,3% étaient des garçons (n=116). [26]

En Grèce, les deux tiers des enfants âgés de 0 à 10ans étaient des filles, Alors que dans l'âge adulte l'incidence était identique dans les deux sexes. [32]

On doit également noter que la prévalence du vitiligo de l'enfant est nettement supérieur en INDE bien que cela puisse être du à une attention sociale accrue. [13]

Chez l'enfant on note dans la majorité des cas une incidence de maladies auto-immunes qui varie entre 3,3 et 27,3% dans l'histoire familiale [11, 12, 33, 34] Ainsi, les antécédents familiaux seraient un facteur de risque du vitiligo chez l'enfant et cela causerait son début dans un âge plus jeune [35]. Il semble que la corrélation entre le vitiligo et les maladies auto-immunes seraient observée dans un pourcentage égal bien dans le vitiligo généralisé que dans le vitiligo segmentaire. [9]

Également, les cheveux commencent à se dépigmenter précocement chez les enfants apparentés au premier et deuxième degré que chez les adultes atteints du vitiligo. [8]

Le profil épidémiologique des différents types de vitiligo est variable selon la population étudiée. Dans une série de cas pédiatrique de 119 enfants atteints de vitiligo 34% avait un vitiligo généralisé, 13% acro faciale, 3% muqueux, 29% segmentaire, et 21% indéterminé.

## C. ETIOPATHOGENIE DU VITILIGO

### 1. Introduction

La pathogénie du vitiligo est aujourd'hui encore, assez mal définie. En effet, cette pathologie est caractérisée par la perte progressive et chronique des mélanocytes de l'épiderme et du réservoir folliculaire mais la destruction des mélanocytes au cours du vitiligo n'a jamais été démontrée.

Le vitiligo segmentaire survient de manière focale, basé sur une susceptibilité localisée à la maladie et n'est pas associé avec un phénomène auto immun, sauf pour le vitiligo non segmentaire ou une autre affection auto-immune généralisée comme l'alopecie areata qui survient simultanément. [34, 36]

La principale théorie stipule que le vitiligo généralisé est une maladie auto-immune multifactorielle, poly génétique, qui survient chez une minorité d'individus qui ont une susceptibilité génétique et ainsi on considère que cette maladie a une forte composante environnementale comme facteur déclenchant.

D'autres théories sur le développement du vitiligo associent les anomalies biochimiques dans le cheminement de la tetrahydrobiopterin et les anomalies d'oxydation et d'adhésion ainsi que les troubles d'induction neurale. [37]

Néanmoins, le vitiligo généralisé est actuellement considéré comme étant une maladie de nature auto-immune ; étant donné la présence démontrée des auto anticorps dirigés contre les cellules de pigmentation chez les patients vitiligineux. [38]

Dans un sondage de 2624 personnes d'ethnicité blanche, la fréquence était de 6,1% chez la fratrie, et la concordance était de 23% chez les jumeaux identiques.

Le début précoce de la maladie était associé avec l'atteinte de plusieurs membres de la famille, ce qui suggère que ce sous groupe comporte plus de déterminants de prédisposition génétique. [39]

Les maladies auto-immunes associées chez les membres de la même famille dans cette étude étaient le vitiligo par lui-même, la maladie thyroïdienne auto-immune (particulièrement l'hypothyroïdie), l'anémie pernicieuse, la maladie d'Addison, le lupus systémique, les maladies inflammatoires de l'intestin.

D'autres études ont démontré une association personnelle et familiale du vitiligo avec la dermatite atopique [40, 41], l'arthrite rhumatoïde, le diabète de types 1 et 2, l'alopecie areata, le psoriasis, l'urticaire chronique, le lichen scléreux et atrophique, la maladie cœliaque, le lupus érythémateux systémique disséminé et la sarcoïdose. [42]

Ce qui semble être un facteur d'association du vitiligo avec d'autres maladies auto-immunes est le degré d'extension de la maladie et son évolution durant de plusieurs années. [42]

A l'heure actuelle, il n'y a aucun test génétique pour le dépistage du vitiligo.

La composante génétique de celui-ci étant très complexe, comme il y a plusieurs déterminants génétiques trouvés dans la grande majorité des études effectuées.

Ainsi l'association avec des gènes comme le DDR1, XBP1, NLRP1, PTPN22 et COMT a été notée. D'autres études quant à elles ont noté l'association avec les gènes suivants : ACE, AIRE, CD4, COX2, ESR1, EDN1, FAS, FOXD3, IL1-RN, IL-10, MBL2, MC1R, MYG1, Nrf2, PDGFRA, PRO2268, SCF, SCGF, TXNDC5, UVRAG, et VDR. [43]

Ces gènes peuvent être subdivisés en six catégories : **1/** le polymorphisme des gènes de pigmentation peut être en cause d'un risque élevé de survenue de maladies auto-immunes et dont les gènes responsables sont : TYR, TRP1 et 2, OCA2 et son régulateur de transcription HERC2, MC1R, et DDR1 ; qui affectent l'adhésion cellulaire des mélanocytes. **2/** le loci MHC (ex : les allèles HLA-A\*02 :01, HLA-DR4, et HLA-DR7) et XBP1 qui régule l'expression de MHC. **3/** le développement des gènes des cellules B- et T-, qui ont pour but de promouvoir l'activité et/ou la répression de la

réponse immunitaire contre les mélanocytes (ex : CTLA4, BACH2, CD44, IKZF4, LNK) ; **4/** Les gènes impliqués dans l'immunité naturelle (ex : NLRP-1, appelé autrefois NALP-1) ; **5/** les déterminants de l'apoptose (CASP7) ; **6/** Le polymorphisme dans les gènes qui régulent l'activité anti inflammatoire (ex : Glutathion S transferase, le récepteur de la vitamine D). [44]

## 2. Hypothèses

Ainsi, existe-t-il plusieurs hypothèses pouvant expliquer la disparition des mélanocytes de l'épiderme :

- ✚ La théorie auto-immune
- ✚ La théorie neurale
- ✚ La théorie oxydative
- ✚ La théorie génétique

### a) La théorie auto-immune

Il s'agit de la théorie la plus décrite dans la littérature.

L'implication du système immunitaire est de plus en plus démontrée dans le vitiligo, en effet d'autres maladies auto-immunes sont souvent associées au vitiligo (chez 20 à 30% des patients).

Il s'agit de pathologie thyroïdienne, de la maladie d'Addison, du lupus, ou d'anémies pernicieuses.

La coexistence du vitiligo avec d'autres dermatoses impliquant le système immunitaire, tels que le psoriasis ou le lichen plan a aussi été décrite. [45]

De plus, on remarque une bonne efficacité des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes) sur le vitiligo, ce qui prouve l'action du système immunitaire contre les mélanocytes. [46]

La théorie auto-immune comprend des mécanismes humoraux et/ou à médiation cellulaire. [47]

### **a-1- Auto-anticorps**

Une quantité importante d'anticorps dirigés contre des antigènes mélanocytaires est présente dans le sérum des patients atteints de vitiligo. Ces anticorps sont capables de détruire les mélanocytes. Cette destruction peut se faire de deux manières: par la voie du complément ou par l'activation de cellules immunocompétentes.

Ces anticorps sont dirigés contre un ou plusieurs antigènes mélanocytaires: [48]

- Des antigènes de surface de poids moléculaire différent (de 35 kDa à 150 kDa)
- Des protéines intra-mélanocytaires: la tyrosinase, TRP-1, TRP-2 et Pmel 17
- Un récepteur membranaire: MCHR1
- Un facteur de transcription: SOX 10

Bien que la présence d'auto-anticorps dans le sérum des patients atteints de vitiligo soit vérifiée par de nombreuses études, l'origine et le rôle de ces anticorps restent irrésolus.

### **a-2- Immunité à médiation cellulaire**

A côté des facteurs humoraux, un mécanisme d'immunité à médiation cellulaire est impliqué dans la destruction des mélanocytes par le biais des lymphocytes T CD8 cytotoxiques dirigés contre les mélanocytes.

A la périphérie des lésions actives et au niveau de la peau atteinte par le vitiligo, il a été décrit un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Cet infiltrat s'accompagne de macrophages, de lymphocytes T CD4 et CD8, de cellules dendritiques productrices d'interféron  $\alpha$  au niveau de la zone péri-lésionnelle. [47]

Les lymphocytes expriment des molécules telles que le récepteur à l'IL-2, le CMH de classe II et des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron  $\gamma$ .

De plus, il a également été mis en évidence une expression anormale du CMH de classe II et une sécrétion accrue des molécules d'adhésion ICAM-1 au niveau des mélanocytes de la peau péri-lésionnelle. Ces molécules jouent un rôle important dans la présentation antigénique et l'activation des lymphocytes T Helper, ce qui pourrait favoriser une réaction immunitaire locale dirigée contre les mélanocytes pigmentaires. [49]

Sur la base des données disponibles on peut ainsi conclure qu'une réaction immunitaire cellulaire d'origine primaire ou secondaire (l'immunité innée et l'immunité adaptative) est impliquée dans la perte des mélanocytes ce qui crée la lésion de vitiligo.

#### **b) La théorie neurale**

Cette théorie suggère que la mort des mélanocytes est provoquée directement ou indirectement par une réaction inappropriée des mélanocytes à l'exposition à divers neuropeptides.

Elle a été évoquée par l'aggravation ou le déclenchement du vitiligo au cours de stress psychologique. [50]

Elle se fonde sur l'interaction entre les mélanocytes et les cellules nerveuses adjacentes ; on constate en effet que dans certains cas de vitiligo segmentaire, la dépigmentation suit la distribution des nerfs.

L'altération des mélanocytes serait provoquée par leur réaction inadaptée à l'exposition de neuropeptides tels que la dopamine et la noradrénaline.

Différentes études ont rapporté des concentrations plasmatiques élevées de dopamine et de noradrénaline ainsi que des concentrations urinaires élevées de leurs métabolites, l'acide homovanilique et l'acide vanylmandélique, au déclenchement de la pathologie et lors des phases actives. [51]

Il a été rapporté, chez certains patients atteints de vitiligo, une altération de la synthèse d'un cofacteur 6BH4; essentiel à la synthèse des catécholamines, ce qui entraînerait une accumulation d'un produit intermédiaire, le 7BH4.

Le 7BH4 est capable d'inhiber la synthèse de mélanine et est toxique pour les mélanocytes. L'accumulation de ces bioprotéines va inhiber la production de tyrosine et créer un raccourci dans leur recyclage ce qui va entraîner une accumulation de peroxyde d'oxygène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [52]

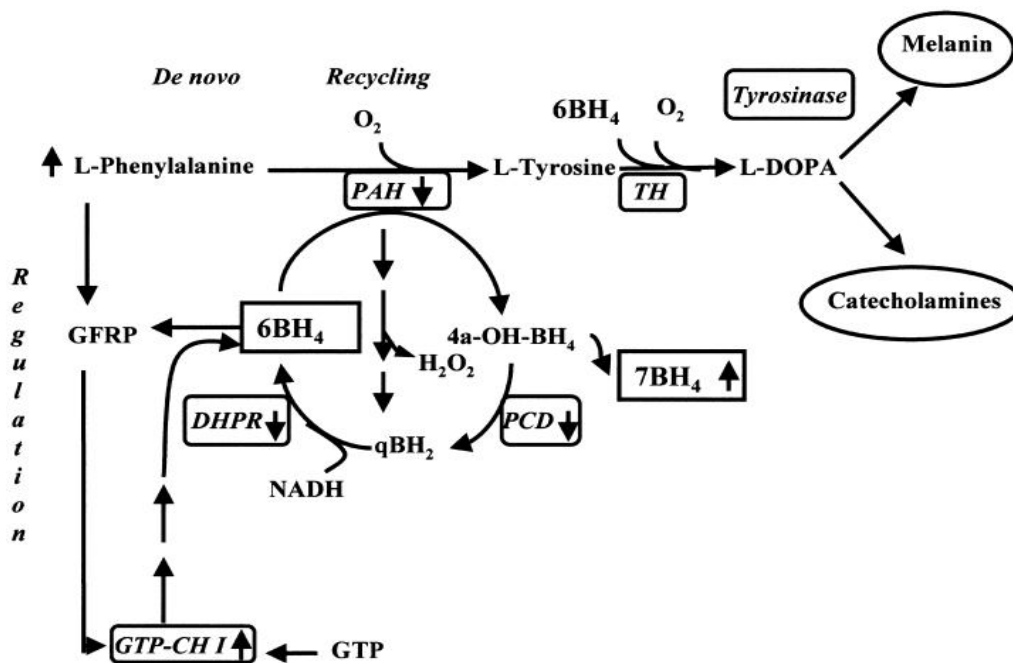


Figure 5: Synthèse de novo/ recyclage/ régulation du 6BH4 dans la production de la LTyrosine en tant que substrat pour la mélanogénèse et la synthèse des catécholamines [52]

Deux hypothèses sont évoquées pour expliquer l'altération des mélanocytes par cette voie :

- Un mécanisme direct par toxicité des produits de l'oxydation des mélanocytes.
- Un mécanisme indirect par la vasoconstriction induite par la noradrénaline qui va aboutir à la production de radicaux libres. [50]

L'accumulation de 6BH4 et de 7BH4 pourrait inhiber les enzymes antioxydantes et la synthèse de mélanine. Les mélanocytes sont donc privés d'un précurseur essentiel pour la synthèse de mélanine, la tyrosine, et sont exposés à des intermédiaires toxiques.

### **c) La théorie oxydative**

Cette théorie implique l'action de métabolites oxydatifs cytotoxiques ainsi qu'une sensibilité accrue des mélanocytes à ces métabolites.

Les données de la littérature montrent un stress oxydatif dans l'ensemble de l'épiderme des patients atteints de vitiligo, une vacuolisation et des dommages au niveau des mélanocytes et des kératinocytes ainsi que des taux élevés de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [53, 54]

Des cultures de mélanocytes de patients atteints de vitiligo ont montré un faible taux de la catalase pour la croissance des cellules et un taux élevé de dérivés réactifs de l'oxygène ou ROS. Cette augmentation des taux de ROS va entraîner une altération de l'expression et/ou de l'activité des systèmes antioxydants. Il y'aura donc un besoin en catalase plus important qui s'explique par les taux élevés de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en effet la catalase est l'enzyme qui métabolise le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [50]

Il a également été montré de faibles taux d'antioxydants comme la Superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase, le glucose-6-phosphate déshydrogénase et les vitamines C et E dans l'épiderme ou dans le sérum des patients atteint de vitiligo ce qui suggère un défaut d'oxydoréduction dans cette maladie. [55]

Une augmentation des ROS peut aussi être la conséquence d'un dysfonctionnement des mitochondries, dû à un défaut de structure, aboutissant ainsi à la perte des mélanocytes. [56]

En conséquence, des concentrations élevées en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont en mesure de modifier l'homéostasie calcique, et par conséquent, de perturber l'absorption de la L-phénylalanine, (précurseur de la tyrosine dans les mélanocytes).

En outre, les ROS sont capables d'oxyder et d'inhiber l'activité de peptides actifs dérivés de l'ACTH et de l' $\alpha$ -MSH ayant un rôle crucial dans le maintien de la mélanogénèse, étant donné que leur libération active une cascade de signaux intracellulaires conduisant à une régulation à la hausse des enzymes clés de la mélanogénèse, tels que la tyrosinase et des protéines liées à la tyrosinase Tyrp-1 et Tyrp-2.

La DOPA va en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> créer un complexe secondaire qui, en se fixant à la tyrosinase, va l'inhiber et ainsi empêcher la synthèse de mélanine. [57]

L'accumulation des ROS est également capable d'induire la peroxydation des lipides, des lésions de l'ADN, une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires et d'entraîner la perte de fonctionnalité des enzymes qui jouent un rôle clé dans la mélanogénèse. [58]

Ces protéines altérées pourront montrer une perte partielle ou complète de leur fonction et entraîner un signal de cytolyse. [57]

Les hauts taux intracellulaires de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et des ROS augmentent également la réponse à des cytokines TNF $\alpha$  et TGF $\beta$ , puissantes inhibitrices de la mélanogénèse, ainsi que les taux d'IL-2. [57]

Une interaction entre la théorie oxydative et la théorie neurale est probable étant donné que l'excès de catécholamines génère des ROS et qu'à l'inverse, le peroxyde d'hydrogène agit sur le cycle de 6-BH<sub>4</sub>.

#### **d) La théorie génétique**

Comme suscité dans l'introduction ; Beaucoup d'études génétiques ont montré l'existence d'antécédents positifs du vitiligo (20 à 30% des personnes atteintes) ce qui suggère qu'il y aurait une transmission génétique du vitiligo. [59]

La transmission du vitiligo serait non mendélienne et de nature polygénétique avec plusieurs gènes candidats. [39] Une affection de nature polygénique avec altération simultanée de plusieurs gènes conférerait ainsi à une prédisposition génétique au vitiligo.

Une recherche des liaisons génétiques par criblage du génome a permis de retrouver plusieurs loci de susceptibilité. Ces loci sont localisés sur les chromosomes 1 (AIS1, 1p31), 7 (AIS2, 7q), 8 (AIS3, 8p), 9, 11, 13 et 17 (SLEV1, 17p) [60]

D'autres études ont également permis d'associer le vitiligo à certains loci de gènes du HLA, ces loci semblent différents d'un groupe ethnique à l'autre. [61] (tableau 2)

Certains allèles de PTPN2 sont associés à une susceptibilité accrue pour le vitiligo généralisé et les maladies auto-immunes auxquelles le vitiligo est parfois associé. [62]

Des études ont montré que le vitiligo généralisé pouvait être divisé en deux sous-catégories impliquant des loci ou allèles différents.

La première sous-catégorie regroupe les cas de vitiligo liés à des maladies auto-immunes spécifiques et est associée aux loci AIS1, AIS2 et SLEV1.

La deuxième sous-catégorie regroupe les cas de vitiligo non liés aux maladies auto-immunes et est associée au locus AIS3. [63]

Le gène NALP1, codant un régulateur du système immunitaire inné a été identifié comme un gène majeur de susceptibilité du vitiligo ainsi que d'autres pathologies du système immunitaire associées au vitiligo. [64]

Une proportion importante de gènes impliqués dans le vitiligo est liée à l'auto-immunité. En tout, une vingtaine de gènes seraient susceptibles de jouer un rôle dans la pathogénie du vitiligo.

**Tableau 2: Gènes et régions génomiques au cours du vitiligo (d'après Spritz 2010) [65]**

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

### **e) Interaction entre le stress oxydatif et l'auto-immunité**

Le rôle joué par l'auto-immunité et le stress oxydatif dans la pathogénèse de vitiligo a jusqu'à présent été considéré comme mutuellement exclusif.

Des découvertes récentes ont suggéré que ces deux mécanismes sont tous deux impliqués dans le phénomène de dépigmentation et agissent en synergie. [57]

Dans les maladies auto-immunes telles que le vitiligo, le système immunitaire développe un milieu inflammatoire chronique dans lequel les ROS s'accumulent et exercent un effet toxique sur les cellules environnantes.

Les protéines structurales ou fonctionnelles des mélanocytes peuvent donc être modifiées par le stress oxydatif aigu et chronique, et éventuellement devenir de nouveaux antigènes capables de déclencher des réactions auto-immunes. [66]

Ainsi, selon cette nouvelle théorie, l'auto-immunité et le stress oxydatif interagissent dans l'initiation et / ou l'amplification de la perte de mélanocytes dans le vitiligo.

Une étude récente suggère que le stress oxydatif et l'auto-immunité coexistent dans le vitiligo mais pourraient également jouer des rôles différents dans l'initiation du vitiligo.

Dans cette étude, les niveaux d'anticorps anti-mélanocytes (évoqueurs d'un processus autoimmun) et les niveaux de peroxydation des lipides (qui indiquent en effet un stress oxydatif) ont été évalués chez les patients atteints de vitiligo précoce ou tardif.

Les auteurs ont trouvé que les niveaux de peroxydation lipidique ont été augmentés chez les patients atteints de vitiligo précoce, tandis que les anticorps anti-mélanocytes ont été augmentés dans l'autre groupe. Par conséquent, le stress oxydatif pourrait jouer un rôle majeur dans le lancement du vitiligo plutôt que les auto-anticorps. [57]

Peut-être que l'accumulation consécutive de ROS peut secondairement déclencher l'auto-immunité et déclencher le processus de dépigmentation du vitiligo, les ROS pourraient modifier la structure de la protéine impliquée dans la mélanogénèse, tels que la tyrosinase, les rendant plus antigéniques.

#### **f) Le phénomène de Koebner**

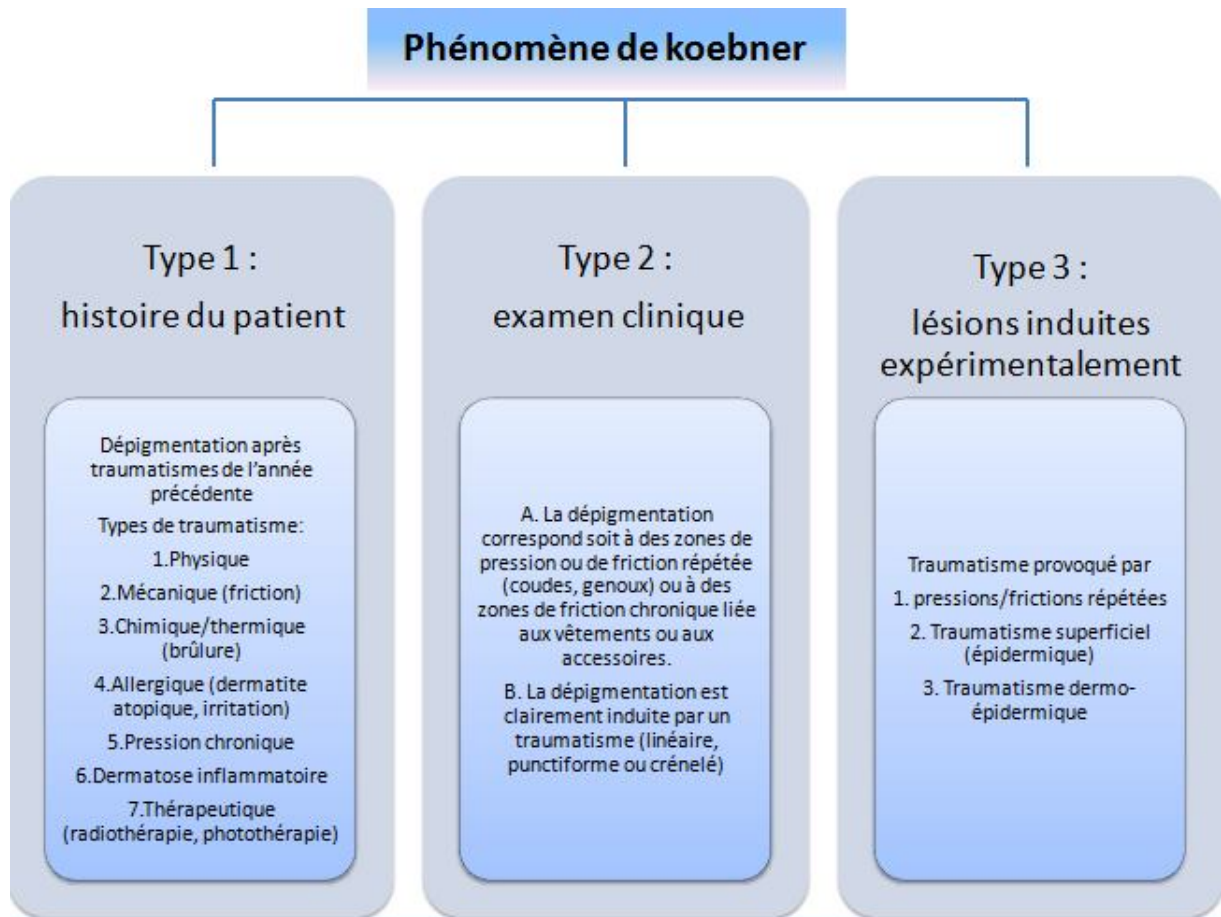
Initialement décrit au cours du psoriasis et appelé réponse isomorphe, il correspond à l'apparition au niveau d'un traumatisme (Par exemple: des frictions, une plaie ou une irritation), de nouveaux éléments d'une dermatose dont le sujet est déjà porteur. Ce phénomène est rencontré également au cours du lichen plan et du vitiligo.

Le phénomène de Koebner se produirait chez 21 à 62% des patients porteurs d'un vitiligo en fonction des séries. Ce phénomène se produirait principalement au cours du vitiligo généralisé ou VNS. [36]

Le Vitiligo European Task Force (VETF) a introduit une méthode de classification du phénomène de Koebner dans le vitiligo ; trois facteurs différents entrent en considération: [67] (figure 6)

- l'histoire du patient (phénomène de Koebner de type 1 ou KP1),
- l'examen clinique (phénomène de Koebner de type 2A ou KP2A, les lésions se retrouvant sur des zones de frottement et KP2B, les lésions induites par le port de vêtements)
- les lésions induites par un traumatisme et l'induction de la lésion de manière expérimentale (KP3).

Le phénomène de Koebner de type 3 est principalement limité aux essais cliniques.



**Figure 6: Classification proposée par le VETF pour le phénomène de Koebner (2011) [67]**

Le phénomène de Koebner peut revêtir trois aspects cliniques: [67]

- Les macules dépigmentées correspondent à la forme du traumatisme infligé, elles sont linéaires et allongées.
- Elles ont un aspect de vitiligo trichrome avec des frontières de pigmentation intermédiaire.
- Les macules dépigmentées dépassent légèrement les dimensions du traumatisme tout en préservant la forme de l'agent en contact avec le tégument (montre, bracelet)

Le phénomène de Koebner évoque la participation d'un traumatisme mécanique au cours du vitiligo. En effet, certains patients évoquent la survenue des macules dépigmentées après des traumatismes et on note une fréquence accrue de macules dépigmentées au niveau de zones de pression et de frictions chroniques (Exemple : lors de la toilette et de l'habillement) [67]

## **D. MANIFESTATIONS CLINIQUES**

### **1. Diagnostic clinique**

Le diagnostic du vitiligo infantile est évident dans la majorité des cas, mais il existe des pièges diagnostiques liés à cette tranche d'âge. Du point de vue thérapeutique, un diagnostic précoce permettrait d'avoir un bon résultat thérapeutique, même si il n'y a pas de données scientifiques disponibles provenant des études bien dirigées pour confirmer ce constat. Il semble que certaines caractéristiques cliniques du vitiligo chez l'enfant diffèrent de celles observées chez l'adulte. [7, 8, 11, 68]

#### **a) Examen clinique**

A l'examen visuel on note des macules achromiques blanches et uniformes délimitées par une bordure convexe qui, généralement, augmente avec le temps. La surface des macules n'est pas squameuse, la sensibilité est normale, et le prurit est inconstant. [69]

La localisation de ces macules aux niveaux des zones de frottement (genoux, coude, ceinture...) est un indicateur supplémentaire pour le diagnostic. 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.

Aucun examen complémentaire n'est alors nécessaire.

Parfois le diagnostic est plus difficile, en particulier dans les formes débutantes ne comportant que très peu de lésions visibles. On peut alors s'aider d'un examen à la lumière de Wood.

Cet examen utilise la lumière UV et permet de mieux détecter les lésions de vitiligo (notamment sur les personnes à peau claire) et surtout d'apprécier la réserve en mélanocytes qui est un élément prédictif de la réponse thérapeutique.

Il est également utilisé lors du traitement pour détecter une éventuelle repigmentation. [70]



**Figure 7: Examen clinique d'une tache dépigmentée sans et avec lampe de Wood [13]**

## **b) Examens complémentaires**

### **b-1- La biopsie cutanée**

La biopsie cutanée est rarement nécessaire pour faire le diagnostic de vitiligo. Mais elle peut être utile afin de faire la différence avec d'autres lésions associées à une anomalie de la coloration de la peau.

La biopsie montre une absence de pigment mélanique et de mélanocytes dans la peau lésionnelle.

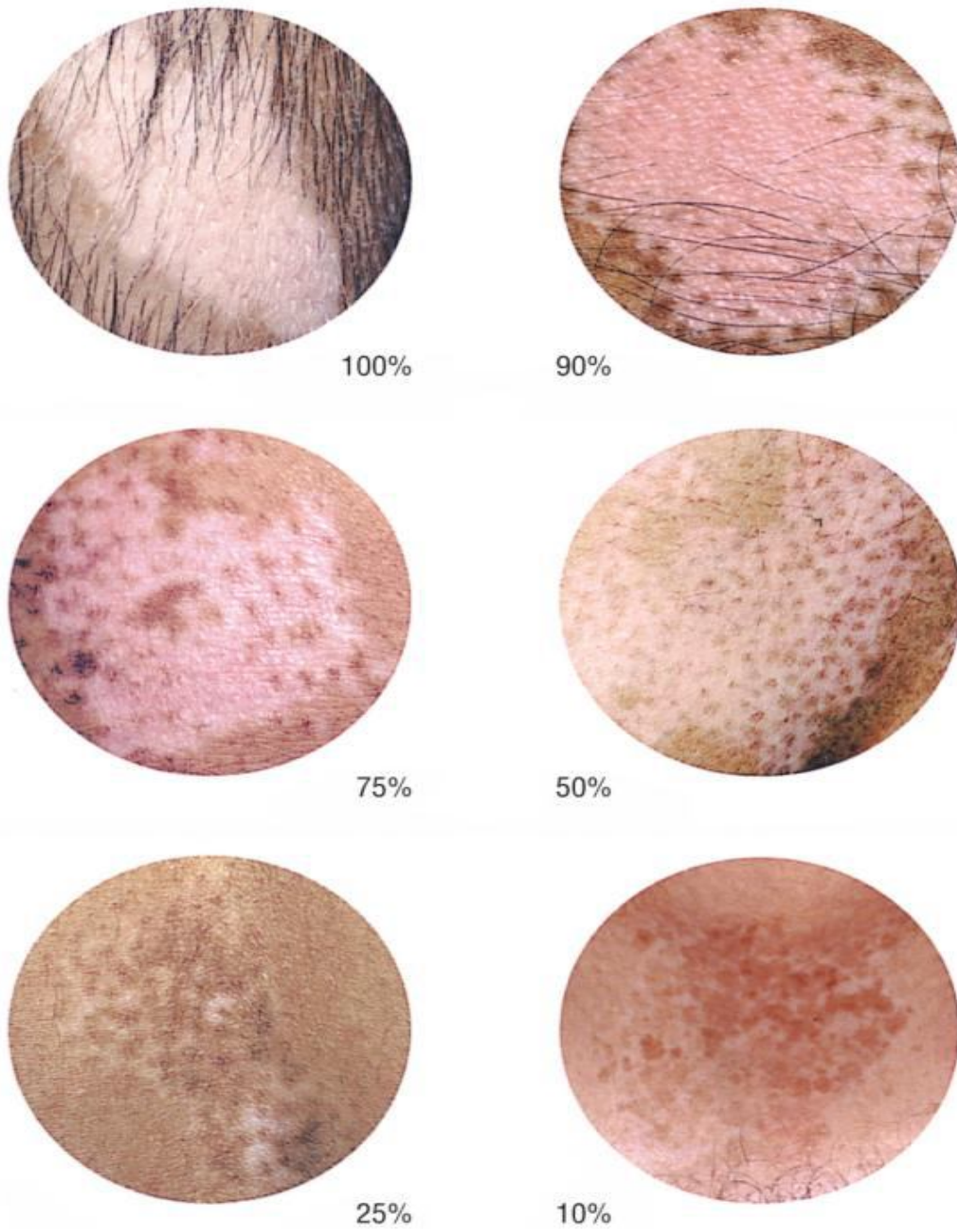
### **b-2- Notion de surface corporelle atteinte**

Il est important de déterminer la surface du corps atteinte par la maladie. Cela permettra d'évaluer la progression ou la régression du vitiligo au fil des années suite à l'utilisation des traitements.

Plusieurs outils sont utilisés :

L'échelle VASI (Vitiligo Area Scoring Index): a été élaborée par Hamzavi en 2004. Le corps est divisé en 5 régions distinctes: Mains, Bras, Pieds, Jambes et Tronc. Le visage et le cou ne font pas partie de l'évaluation globale.

Pour chaque région, le VASI est calculé par le produit de l'étendue de la tache en unité de main (une unité de main représente 1% de la surface totale) par la gravité de la dépigmentation de chaque plaque. Le VASI est compris entre 0 et 100%.



**Figure 8: Echelle d'évaluation pour estimer le degré de pigmentation [71]**

A 100% le pigment est absent ; à 75% la zone dépigmentée est supérieure à celle pigmentée ; à 50% les zones pigmentées et dépigmentées sont égales ; à 25% la zone pigmentée dépasse la zone dépigmentée et à 10% quelques tâches de dépigmentations sont présentes. [71]

Le VETF (Vitiligo European Task Force) développé en 2006 est dérivé de la règle des neuf de Wallace. [72] Considérant qu'une main représente 1% de la surface cutanée, la règle des neuf attribue des multiples de 9% à divers territoires de la peau :

- 9% pour l'ensemble tête et cou,
- 9% pour chaque membre supérieur,
- 18% pour chaque membre inférieur,
- 18% pour chaque face du tronc,
- 1% pour le périnée

Les mains et les pieds sont considérés comme une seule aire.

Deux autres paramètres sont pris en considération :

- Le "staging" ou sévérité de la plus large macule de chaque région, notée de 0 (pigmentation normale) à 4 (dépigmentation totale)
- Le "spreading" ou progression de la maladie appréciée par une échelle simple : -1 ; régressif , 0 ; stable et +1 ; évolutif.

### **b-3-L'examen sanguin**

Le vitiligo est souvent associé à d'autres pathologies auto-immunes.

C'est pour cela qu'il est très souvent demandé de réaliser un bilan biologique avec un test de la fonction thyroïdienne (TSH, anticorps antithyroïdiens), une glycémie à jeun et une numération formule sanguine complète. [73]

#### **b-4- Recueil de données**

Il est important de recueillir toutes les informations que les patients peuvent donner.

Cela peut concerner : son phototype, son origine ethnique, l'âge auquel la maladie a débuté, l'activité de la maladie, la présence ou non de phénomène de Koebner, la présence ou non d'halo nævi, les facteurs déclenchants et aggravants, les antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes et de vitiligo, les traitements déjà essayés et en cours ...

Des photographies doivent aussi être prises pour visualiser une régression ou une amélioration de la maladie.

## E. CLASSIFICATION

Récemment, un groupe international d'expert a proposé un consensus de définitions du vitiligo [74]. En principe, le vitiligo est divisé en deux types, le premier est le vitiligo segmentaire, le deuxième, est le vitiligo non segmentaire ou généralisé, ce dernier renferme certaines rares formes de cette maladie.

La forme la plus fréquente chez l'enfant est le vitiligo non segmentaire. Selon une série de cas le VNS comportait plus de plaques, la surface corporelle atteinte est nettement supérieure, le phénomène de Koebner est davantage impliqué, ainsi qu'une progression plus grande de cette dermatose. [37] Quant au VS, il est observé plus fréquemment chez l'enfant avec une prévalence variant entre 4,6 et 32,5% [6, 7, 9, 11, 33, 34, 35, 75, 76]. Dans une série d'étude Cohorte Indienne l'estimation du VS chez les enfants moins de 12 ans était de 17,6% [27]. Cependant il reste toujours beaucoup de difficultés à distinguer entre ces deux formes et leurs différentes caractéristiques par le manque de données scientifiques étudiant chacune de ces deux formes séparément.

La première fois que l'on voit un patient atteint de cette affection, il est primordial de différencier entre ces deux formes, car elles sont plus ou moins différentes du point de vue pronostic, et vis-à-vis de l'évolution de chacune et la réponse respective aux traitements.

Le scalp peut également être touché par le VNS et le VS, conduisant parfois à la formation d'une ou plusieurs mèches de cheveux blancs (à différencier du piebaldisme). La prévalence de l'atteinte du cuir chevelu est comprise entre 12,3 et 19,3% [7, 12, 13]. Quelques cas de halo nævus ont été rapportés, mais ils sont plus difficiles à détecter à cet endroit. En l'absence d'études spécifiques, on ignore si leur prévalence est supérieure à celle de la population générale. Néanmoins, Prcic et al. ont observé davantage de halo nævus chez les patients atteints de vitiligo comparativement à la population pédiatrique non atteinte (34% vs 3,3%) [76].

Dans la littérature, la prévalence des halo naevus chez l'enfant atteint du vitiligo varie entre 2,5% et 34%. [6, 11, 12, 76]

De même, d'après Prcic, il existerait d'avantage de halo naevus chez l'enfant que chez l'adulte vitiligineux, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Cho et al. En Corée [7, 11, 76] Et il existerait d'avantage de halo naevus chez les enfants atteints de VNS que ceux atteints de VS (20% vs 12%). [37]

Les halo naevus peuvent précéder la survenue du vitiligo mais on ignore toujours si on peut les considérer comme des précurseurs de vitiligo.

Ce qui a pu être constaté cliniquement, c'est que les enfants porteurs de halo naevus ne développent pas fréquemment un vitiligo.

Le pourcentage d'implication du VS et du VNS, au niveau du cuir chevelu, semble être identique [12]. En dehors des lésions interfolliculaires, l'apparition des cheveux gris prématurés et diffus est parfois observée ; Jaisankar a noté cette constatation chez 4,4% des enfants. [37]

Il y a quelques cas infantiles qui développent des dépigmentations pileuses complètes notamment au niveau des cheveux, des sourcils et des cils. [77]

L'étendue des lésions varie considérablement entre les patients. Handa et Dogra ont constaté que 96,4% des enfants ont moins de 20% de la surface du corps impliquée, et 89,7% avaient moins de 5% de la surface corporelle atteinte.

Néanmoins, en général, une grande surface corporelle est impliquée lorsqu'il s'agit du VNS, par rapport au VS. [12, 34]

## 1. Vitiligo non segmentaire «VNS»

Le vitiligo non segmentaire est le plus fréquent des variantes de vitiligo, il compte à peu près de 80% de tous les cas rapportés. Il est caractérisé par des macules couleur blanc-lait bien circonscrites et asymptomatiques, comprenant plusieurs parties du corps, dans la plupart des cas de façon symétrique.

Dans le cas du vitiligo non segmentaire, le visage constitue l'endroit de prédilection [12], surtout autour des yeux et au niveau du cou, suivi par les membres inférieurs, le tronc et les membres supérieurs et les zones de frottements ce qui suggère le rôle du phénomène de Koebner déclenché par les couches et les soins d'hygiène. Ainsi ce phénomène serait plus impliqué dans le VNS que le VS. Une sensation de brûlure palpébrale peut être un mode d'apparition du VNS chez les enfants de teint clair. On note que le dos est plus souvent épargné et les lésions sont confinées au sacrum ou en regard des épines vertébrales. Le dos est généralement l'un des endroits touchés en dernier par le vitiligo, contrairement à l'abdomen qui est un site commun d'apparition précoce des lésions.

L'atteinte des parties génitales, du périnée et de la région péri anale est classique chez le jeune enfant et représente souvent le mode d'entrée dans la maladie.



**Figure 9: Vitiligo non segmentaire [13]**



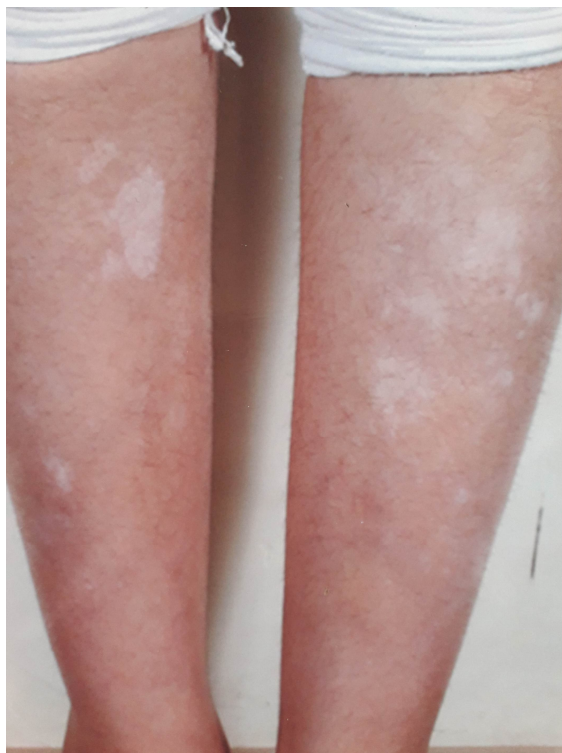
**Figure 10: Vitisigo à localisation digitale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure 11: Atteinte dorsale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure 12: Atteinte au niveau axillaire et de la face anterieure du bras**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure 13: Atteinte au niveau des jambes**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure 14: Atteinte périnéale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure 15: VNS localisé au niveau périnéal [77]**



**Figure16: Atteinte périnéale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure17: Atteinte périnéale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)

## 2. Vitiligo segmentaire «VS»

Le VS varie de 10% à 15% de tous les types de vitiligo. Il est caractérisé par des lésions unilatérales et segmentaires, non symétrique avec une distribution en bandes qui, généralement, ne traversent pas la ligne médiane, et souvent confinées dans un dermatome. Le plus souvent, un seul et unique segment avec une distribution ipsi ou controlatérale a été décrite. [74] Il est plus observé chez les enfants que chez les adultes vitiligineux. Dans ce type de vitiligo, le rôle majeure et précoce que joue le réservoir de mélanocytes folliculaires a été nettement établi et est très commun dans cette forme où la maladie se stabilise rapidement après quelques mois.

Les données épidémiologiques aussi montrent un début à un âge précoce du VS. [37]

Enfin le VS doit être différencié du vitiligo focal où est décrite une petite lésion unique sans distribution segmentaire.

Une première classification du vitiligo segmentaire du visage a été proposée par Hann. [78]

### ➤ **Type I :**

- Ia: La lésion commence sur le côté droit du front, traverse la ligne médiane du visage et descend sur les paupières, l'aile du nez et la joue du côté gauche du visage. C'est la lésion la plus fréquente (28,8%)
- Ib : A l'inverse de la lésion commence du côté droit. Elle touche 10,5% des patients.

### ➤ **Type II :** La lésion débute dans la zone entre le nez et les lèvres puis remonte vers la région pré-auriculaire. 16% des patients en sont atteints.

### ➤ **Type III :** La lésion commence de la lèvre inférieure et continue vers le menton et le cou. Elle touche 14,4% des patients.

- **Type IV** : La lésion démarre du côté droit du front et se propage vers le bas aux zones du nez, des joues et des yeux sans franchir la ligne médiane du visage. Elle touche 10,9% des patients.
- **Type V** : la lésion est sur la joue gauche. C'est la moins fréquente des lésions avec 8,9% des patients.

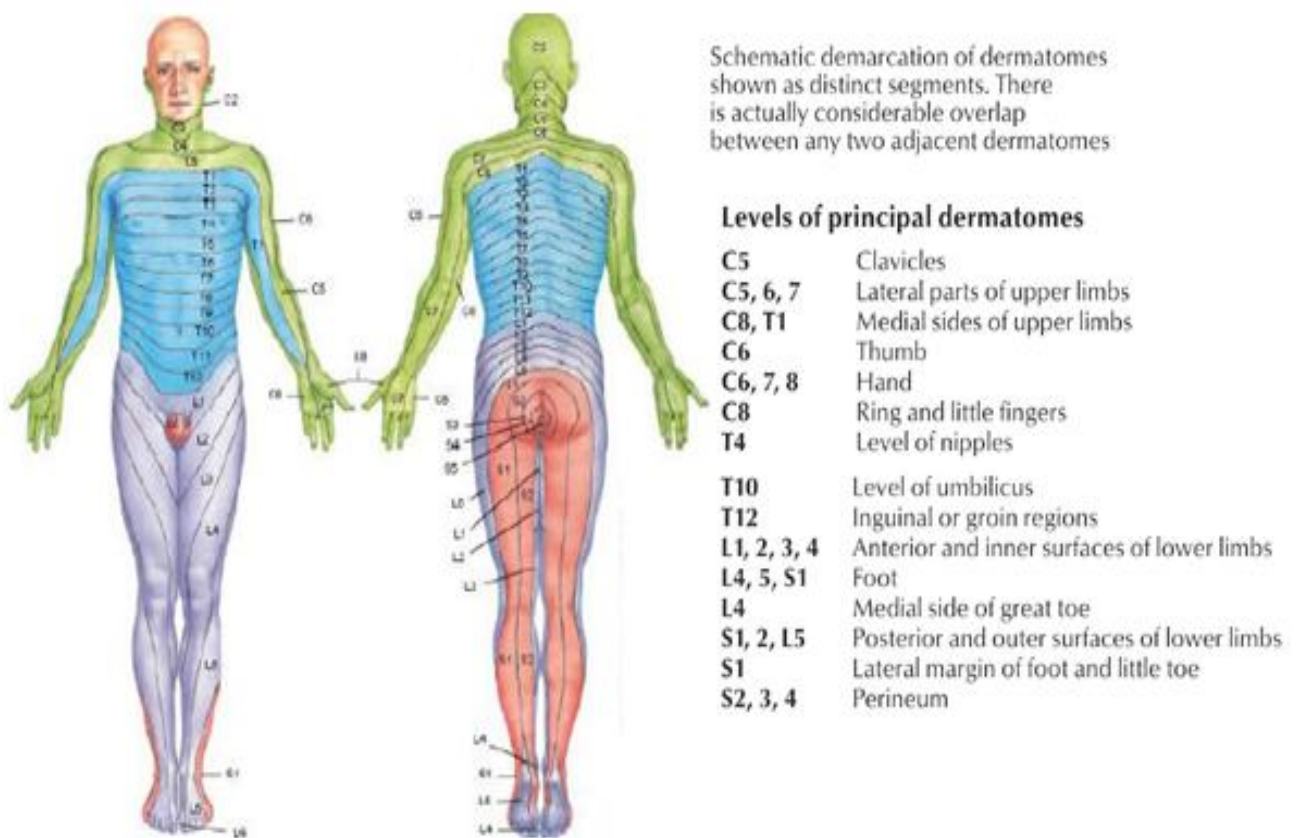


Figure 22: Représentation des dermatomes [69]

Dans 64% des cas de vitiligo segmentaire, les lésions ne suivent pas un seul dermatome mais en chevauchent un, deux voire trois. Une nouvelle classification suivant 5 modèles topographiques a ensuite été proposée par Gauthier. [53, 69]

- ✓ **Type I** : Correspond au dermatome ophtalmique
- ✓ **Type II** : Correspond au dermatome maxillaire
- ✓ **Type III** : Correspond au dermatome mandibulaire
- ✓ **Type IV** : Correspond à une répartition de la lésion sur plusieurs dermatomes
  - IVa : Ophtalmique et maxillaire
  - IVb : Maxillaire et mandibulaire
  - IVc : Ophtalmique, maxillaire et mandibulaire
- ✓ **Type V** : Correspond au dermatome cervicofacial



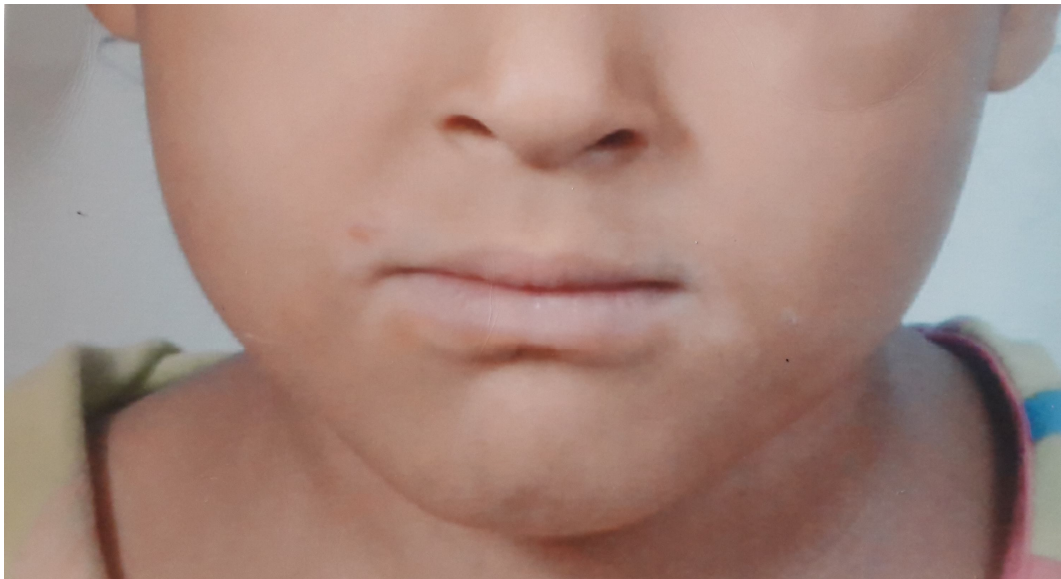
**Figure18: VS avec blanchissement de poils dans la région dépigmentée [76]**



**Figure19: VS de la face [77]**



**Figure20: Atteinte péri-buccale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure21: Atteinte péri-buccale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)

### 3. Autres formes :

De nombreux sous phénotypes ont été bien décrit dans la littérature, on cite ; le **vitiligo acro facial, muqueux, généralisé, universel, mixte**, et on note la présence de quelques rares formes.

Ici il est primordial de mentionner la possibilité de l'existence de tous ces sous types en même temps et dans des temps d'évolution différents, en l'occurrence, le VNS peut initialement commencer en tant qu'un **vitiligo acro facial** puis évoluer plutard vers une forme plus généralisée.

Cependant il est très intéressant de noter qu'une étude récente sur une analyse d'une structure latente a permis de distinguer entre deux types de vitiligo avec probablement une physiopathologie différente [79], Ainsi , cela a permis de prouver que **le vitiligo acro facial** n'est pas si fréquent chez les enfants. Et dans cette forme, les zones concernées sont souvent limitées au visage, mains, pieds et orifices. Cette forme peut évoluer ultérieurement vers un vitiligo généralisé.



**Figure 23 : Atteinte périorbitaire**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)



**Figure24 : Atteinte périorbitaire et péribuccale**  
(Service de pédiatrie-P4 Hopital d'enfant de Rabat)

**Le vitiligo universel**, quant à lui, est une forme répandue qui est généralement vue chez les adultes, néanmoins certains cas sont rapportés en pédiatrie [80].

Le terme « universel » indique la disposition presque universelle et totale du corps de l'enfant (>60% à 90% de la surface corporelle atteinte, ici les cheveux peuvent être partiellement épargnés, en général le vitiligo universel est le résultat de la progression graduelle de la dépigmentation d'un vitiligo généralisé à la totalité de la peau.



**Figure25: vitiligo universel [37]**

**Le vitiligo muqueux** se traduit par l'atteinte de la muqueuse buccale ou génitale, des lèvres et de la gencive par le vitiligo faisant partie d'un vitiligo non segmentaire généralisé ou une autre affection isolée. Quoique rare à l'âge de l'enfance. Dans la littérature, l'implication de la muqueuse varie entre 0 à 13,3%. [11, 34, 37]

Quand celui-ci est limité à la muqueuse, le diagnostic différentiel est le lichen scléreux. Or, la coexistence des deux affections est bel et bien possible. [81]



**Figure26: Hypopigmentation vulvaire a : VNS périnéale ; b : lichen scléreux [77]**

**Le vitiligo mixte** est l'existence en même temps du VS et du VNS chez le même patient. [82]

**Quelques rares formes :**

Plusieurs formes peuvent être cernées dans le spectre de vitiligo rare et doivent être considérées comme étant des formes de VNS :

**Le vitiligo punctate** a été initialement décrit par Falabella et al [83]. Les lésions de dépigmentation de ce dernier sont des macules dont la forme rappelle celle d'un petit pois qui peuvent concerner n'importe quelle zone corporelle [74].

**Le vitiligo mineur** est rarement rapporté chez l'enfant, dans cette forme rare les macules hypo pigmentées prennent localisation sur le visage, et le dos dont le siège a récemment été décrit [84]

Une autre forme étonnante est **le vitiligo folliculaire**, qui a la particularité d'impliquer premièrement le réservoir de mélanocytes folliculaires dans le blanchissement de la majorité des poils du corps et rarement la dépigmentation de la peau [85].

**Tableau 3: Classification et nomenclature : Bordeaux VGICC [74]**

Les formes cliniques	Les sous-types
<b>Vitiligo Non Segmentaire</b>	Acrofacial Muqueux (>à un site) Généralisé Universalis Mixte Formes particulières
<b>Vitiligo segmentaire</b>	Uni-, bi-, plurisegmentaire
<b>Vitiligo non déterminé/Non classés</b>	Focal Muqueux (un site isolé)

## F. MALADIES ASSOCIEES

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

Comme chez l'adulte, le vitiligo infantile peut être associé à d'autres maladies auto-immunes. En premier lieu, la thyroïdite auto-immune qui est l'anomalie la plus fréquemment rapportée dans 0 et 25% [86]. Il serait désormais bien établie que les anomalies thyroïdiennes sont observées exclusivement dans les VNS.

Selon certaines études, la fréquence pourrait augmenter avec l'âge. Néanmoins, Kakourou et al. [75] n'ont pas établi de relation entre les dysfonctions thyroïdiennes et les paramètres suivants : âge et sexe de l'enfant, âge de début, durée d'évolution, antécédents de maladie auto-immune.

Ainsi vu la corrélation qui existe entre le vitiligo et l'atteinte thyroïdienne, il est recommandé de réaliser un dosage de la TSH, et dans certains cas de VNS le dosage des anticorps antithyroïdiens. Pour Kurtev et Dourmishev [86], le contrôle de ces paramètres doit être fait d'une manière annuelle.

Par ailleurs, le bilan biologique d'un VNS pourrait comprendre aussi une NFS, une glycémie à jeun et les anticorps nucléaires. Cependant il n'existerait aucun consensus à ce sujet. Au contraire dans le cas de VS, aucun examen biologique n'est nécessaire.

**Tableau 4: D'autres maladies auto-immunes dont le lien a bien été établi**

Troubles	Références	Degré de l'association avec le vitiligo
Maladie d'Addison	[39, 87, 88, 89, 90, 91]	Démonstré / possible
Syndrome d'Alezzandrini	[92]	Forme particulière de dépigmentation, probablement elle ne correspond pas au vitiligo
Pelade	[87,90, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99]	Démonstré / possible
Syndrome polyendocrinien auto-immun	[89, 100, 101, 102, 103, 104]	Démonstré
Hépatite chronique active	[105, 106, 107]	Aucune association claire
Diabète sucré type 1	[87, 90, 95, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114]	Démonstré / possible
Virus de l'immunodéficience humaine VIH	[115, 116, 117]	Association rapportée
Ichtyose	[95, 118]	Association rapportée
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI	[90, 119, 120, 121, 122]	Aucune association claire
Lichen plan	[123, 124, 125, 126, 127]	association rapportée
Mélanome malin	[128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136]	association rapportée

Les autres anomalies biologiques à type de positivité des anticorps antinucléaires peuvent être rapportées chez les enfants atteints de vitiligo. Halder et al. [8] Ont observé des anticorps anti nucléaires chez 4,8% des enfants atteints de vitiligo, alors que Prcic et Cho [7, 11] n'en ont trouvé aucune.

## **G. IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU VITILIGO INFANTILE**

L'impact psychologique du vitiligo dans la petite enfance est très grand. Il est souvent associé à des expériences négatives qui comportent la peur d'être interrogé a propos de son apparence physique, la crainte d'être sujet de moqueries ou d'être victime d'harcèlement, Il y'a aussi beaucoup d'anxiété à propos du potentiel contagieux de la maladie, et il existe une interférence entre la maladie et le degré de maturation émotionnelle, ainsi celle-ci pourra causer une dépression majeure chez l'enfant. Egalement l'interférence avec la sociabilité (par exemple lors de la puberté).

Parmi les 25% d'enfants atteints de vitiligo qui sont évalué pour les problèmes psychologiques, 60% ont rapporté des troubles psychologiques dans une étude Cohorte de 119 enfants au Brésil. [25]

Dans un article publié récemment qui traite les problèmes de qualité de vie rencontrés dans les maladies dermatologiques de l'enfant, les auteurs ont rapporté qu'il y'a en général chez les enfants vitiligineux un manque de confiance en soi, un isolement social, l'évitement de l'intimité avec les gens, on note également la présence d'une anxiété, d'une peur, d'un problème d'ajustement avec le milieu et d'intégration et une dépression allant jusqu'aux idées suicidaires, ainsi que d'autres troubles psychiatriques associés. [137]

Des études récentes ont montré que le vitiligo infantile altère la qualité de vie similairement au psoriasis, durant toute la vie de l'enfant et le futur adulte.

Dans un questionnaire s'intéressant aux enfants et jeune adultes de 0 à 17ans ayant le vitiligo ainsi que leurs familles, on a pu constater que le vitiligo pédiatrique est fortement associé à une altération progressive de la qualité de vie avec l'âge. Quand on demande à ces enfants s'ils sont gênés par cette maladie, seulement 4,1% d'adolescents de 15 à 17ans n'étaient pas gênés alors que 45,6% d'enfants dont l'âge varie de 0 à 6ans et 50% de ceux âgés de 7 à 14ans répondaient par un oui. En particulier, les atteintes visibles sur le visage ou les membres dont les porteurs sont sujets à différentes formes d'harcèlement. [138]

Identiquement à ces études précédentes, Bilgic et al. [139] ont démontré dans un Cohorte de 41 enfants dont l'âge variait de 8 à 18ans que le vitiligo avait un impact négatif sur leurs vies. Surtout les atteintes de la tête et du cou chez les garçons et celles du visage, des parties génitales et des jambes pour les filles.

Le camouflage des lésions visibles s'avérait être un moyen important dans l'amélioration de la qualité de vie de ces enfants. [140]

En résumé, la dépression et les troubles anxieux ont été rapporté respectivement chez 26% et 42% des parents ou des personnes qui s'occupaient des enfants atteints du vitiligo.

Certes, le vitiligo n'est pas une maladie mortelle ni contagieuse, mais, il peut être une maladie qui change la vie et la façon d'être. Certains troubles de la personnalité peuvent être en relation avec l'atteinte de cette maladie, cela peut être du aux sentiments négatifs de stigmatisation et d'infériorité par rapport aux autres enfants normaux, L'enfant se demande toujours pourquoi moi parmi tous ces gens, est-ce une malédiction... cela a pour conséquence un isolement forcé de l'enfant atteint du vitiligo et une certaine honte vis-à-vis de sa condition qui le poussera à se mettre toujours à l'abri du regard de l'autre, constituant ainsi un véritable handicap et un obstacle pour

franchir les différentes étapes de la vie et réussir par la suite sereinement ses défis que ce soit sur le plan professionnel ou personnel. Néanmoins, les enfants sont probablement affectés différemment, en fonction de la localisation et l'étendue de la maladie ainsi que son évolution, également en fonction de leur âge, de leurs capacités individuelles et de leur environnement social et du degré de prise en charge et de l'accompagnement psychologique et du soutien moral que ce soit à la maison à l'aide des parents ou à l'école.

Malheureusement, il y a très peu d'études spécifiques sur le retentissement psychologique du vitiligo chez les enfants, mais les expériences négatives du vitiligo pendant l'enfance peuvent influencer la vie adulte et laisser des complexes vis-à-vis de l'aspect physique d'une manière perpétuelle, d'autant plus si l'atteinte est localisé sur des zones visibles du corps, on ne peut qu'imaginer la souffrance morale à laquelle serait sujet cet enfant du à la discrimination dans l'école ou les endroits publics.

Ainsi un certain degré d'attention devrait être accordé à ce sujet, pour étudier la façon avec laquelle l'enfant se comporte à l'égard de sa maladie, comment il l'adopte, son vécu, le niveau d'acceptation ou de malaise, que peuvent être les mesures à prendre en cas d'isolement scolaire et social, ainsi faudra-t-il souligner le rôle accru de l'entourage de l'enfant, l'union et la communication entre les parents, les médecins et les instituteurs pour le bien être psychologique et social de cet enfant différent, atteint du vitiligo. Surtout que les lésions dues à cette maladie pourraient être aggravées par un stress psychologique supplémentaire vu qu'en théorie cela a été nettement rapporté et discuté dans les différentes études de littérature.

Tout en gardant à l'esprit qu'aujourd'hui la médecine a fait beaucoup de progrès, beaucoup de recherches et d'études cliniques sont menées pour l'évolution de la prise en charge de cette condition et que l'espoir de la guérir définitivement doit toujours être la principale motivation du malade et de son soignant qui joue le rôle principal dans l'approche thérapeutique et la prise en charge psycho-sociale et la réintégration de ces jeunes individus spéciaux atteints de cette dermatose.

## H. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de vitiligo est généralement fait cliniquement par la perte ou la réduction de la pigmentation de la peau suivant une distribution typique, incluant les formes touchant les régions des orifices, les lèvres les bouts des doigts et des orteils, et/ou le pénis, les surfaces de flexion, les zones de frottement comme dans la ceinture pelvienne. [44, 1]

Les hypopigmentations post-inflammatoires constituent un diagnostic différentiel pour le VNS, et en cas de localisation de ce dernier à la vulve on évoquera le lichen scléreux. Tandis que pour le VS, en particulier chez les enfants de phototypes foncés, le diagnostic qui prête à confusion avec le vitiligo est le naevus achromique qui est généralement congénitale et dont la taille est stable et se développe de façon proportionnelle à la croissance de l'enfant. La lésion comprend en général un nombre normal de mélanocytes avec une production réduite de mélanine. [77]



**Figure 27: Hypopigmentation suite à un eczema [77]**

La présence de multiples halos naevis est un argument en faveur du diagnostic du vitiligo non segmentaire, aussi la poliose (perte de la pigmentation des cheveux), l'histoire familiale du vitiligo et la présence dans les sites de traumatismes expliquée par le phénomène connu sous le nom de koebner. [142, 67] Le vitiligo segmentaire quant à lui est corrélé à la présence de lésions linéaires, les lignes de Blaschko ou de segments typiques sur le visage. [78] La coexistence de poliose est fréquente, par ailleurs on note également un lien avec l'alopecie areata.

La biopsie va nous montrer la perte de mélanocytes dans le centre de la lésion avec des taches spéciales dans l'épiderme. La limite de cette lésion peut être inflammatoire et une infiltration de T-lymphocytes CD 4+ et CD 8+ peut être trouvée dans une lésion active [43], même si l'inflammation peut être cliniquement absente. Le diagnostic différentiel du vitiligo est large, et comporte les maladies inflammatoires, post inflammatoires, néoplasiques et les troubles pigmentaires génétiques primitifs.

La première étape serait de déterminer si la lésion est héréditaire ou non. En effet, si la lésion est présente à la naissance, l'hypo mélanose héréditaire ou induite génétiquement doit être écartée. Ceci est facile sur des patients ayant un phototype foncé. Cependant chez les patients ayant la peau plus claire, les lésions hypo pigmentées ne se révèlent qu'après les premières expositions au soleil, parfois dans les 2 premières années de vie.

Dans ce cas, l'histoire familiale, l'origine ethnique, la notion de consanguinité et un arbre généalogique détaillé sont primordiaux et ont un apport majeur dans le diagnostic différentiel de la maladie.

Plusieurs maladies génétiques peuvent être diagnostiquées par erreur comme vitiligo, mais les plus fréquentes sont le piébaldisme et la sclérose tubéreuse. Dans le piébaldisme, les signes distinctifs sont une dépigmentation antérieure dans la ligne médiane du corps, un toupet blanc, et des lésions sur la partie supérieure du tibia.

Le diagnostic différentiel avec la sclérose tubéreuse peut être plus compliqué en cas de lésions hypo pigmentées sous forme de feuilles de frêne. Sans crises ou autres symptôme cutané comme les taches de peau de chagrin ou les angio fibromes.

Dans les affections dermatologiques qui n'ont pas de relation avec l'histoire familiale, qui sont les diagnostics différentiels les plus fréquents du vitiligo infantile, le pityriasis versicolor et les hypomélanoses post inflammatoires doivent être éliminés. Ici l'examen en lumière de Wood vient jouer un rôle très important puisque cette lumière permet de rehausser les lésions causées par le vitiligo plus que les autres causées par d'autres affections dermatologiques.

Elle peut être utilisée pour distinguer entre le vitiligo et le pytiriasis alba, d'une autre part, une autre hypo mélanose néoplasique à éliminer est le mycosis fongoïde qui peut être mis en évidence en lumière de Wood. **[143, 144]**

Par conséquent, la biopsie et les études génomiques sur les réarrangements des cellules T peuvent être nécessaires dans les cas atypiques et quand le mycosis fongoïde est suspecté. Quand la biopsie est demandée, l'inclusion d'un spécimen de peau normale peut avoir une grande aide pour les études comparatives.

**Tableau 5: Les diagnostics différentiels les plus fréquents dans le vitiligo infantile**

Diagnostic différentiel avec le VNS	Diagnostic différentiel avec le VS
<p><b>Dépigmentation congénitale (fréquemment vu à l'âge de 2ans)</b>                      Albinisme                      Piebaldisme (toupet blanc + dépigmentation ventrale)                      Syndrome de Waardenburg                      Sclérose tubéreuse (dépigmentation en forme de feuille de frêne)</p>	<p><b>Naevus achromique /hypo chromique</b></p>
<p><b>Post inflammatoires</b>                      Dépigmentation chimique                      Psoriasis                      Dermatite atopique                      Lichen scléreux et atrophique                      Morphea                      Pityriasis alba                      Pityriasis rosea                      Sarcoïdose                      Dermatite séborrhéique                      Hypo pigmentation post inflammatoire</p>	
<p><b>Infectieuse</b>                      Hypomélanose maculaire progressive                      Tinea versicolor                      Tinea incognito</p>	
<p><b>Néoplasique</b>                      Mycosis fongoïde</p>	

Rq : les associations entre le vitiligo et d'autres dermatoses inflammatoires peuvent exister. En particulier l'association entre le vitiligo et la dermatite atopique qui est fréquemment rapportée.

## **I. EVOLUTION ET PRONOSTIC**

Le pronostic du vitiligo dépend du type. Le VS a tendance à se répandre sur des mois ou des années partout dans le segment de peau concerné. Le VNS a une évolution lente, graduelle, et stable avec l'âge s'il n'est pas traité. Il y'a des patients occasionnels avec une perte de pigmentation cutanée rapide, progressive et généralisée dans le vitiligo universalis, qui est un sous-type très agressif du VNS.

Une seule étude a comporté un suivi prospectif des enfants [9]. 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 %).

Les maladies autoimmunes peuvent se développer avec le temps. Ces maladies sont souvent associées avec une large zone d'atteinte, mais il n'est pas encore clair si ces maladies provoquent l'une l'autre ou bien elles reflètent une tendance génétique à avoir le Vitiligo. [110]

## **J. CONDUITE THERAPEUTIQUE**

### **1. L'histoire naturelle du vitiligo en l'absence de traitement**

Le vitiligo segmentaire a une évolution bien définie et n'est pas associé à une diathèse d'auto-immunité. La maladie évolue souvent dans le segment concerné pour une durée de 3 à 24mois.

Le phénomène de koebner ; quand il est présent ; est limité à la zone affectée. L'implication précoce du réservoir folliculaire est la règle, ceci dit, un examen soigneux des cheveux dans la zone concernée nous révèle souvent la présence d'une dépigmentation.

Dans le vitiligo segmentaire, l'une des caractéristiques majeures fait que, une fois la repigmentation a eu lieu, la rechute est rare.

Par ailleurs, l'évolution du vitiligo non segmentaire est imprévisible. L'histoire naturelle de la maladie a tendance à évoluer d'une façon cyclique et comprend une phase de quiescence, durant laquelle la destruction des mélanocytes est minimale, et ce qu'on appelle une phase active où une progression rapide pendant quelques semaines à quelques mois a lieu, suivie d'une phase de stabilisation.

La dépigmentation des cheveux peut apparaître ultérieurement suivant l'évolution de la maladie.

On note que la repigmentation peut survenir sans aucune intervention thérapeutique ou bien après une exposition solaire.

Le nombre de cycles dans l'évolution de la maladie et le nombre de facteurs déclenchants diffère d'un patient à l'autre, et sont à être clairement élucidés dans de futures études.

Les études épidémiologiques mettent en cause le rôle du stress dans le déclenchement de la maladie ou sa rechute.

Ainsi un algorithme de prise en charge thérapeutique du vitiligo chez l'enfant a été établi.

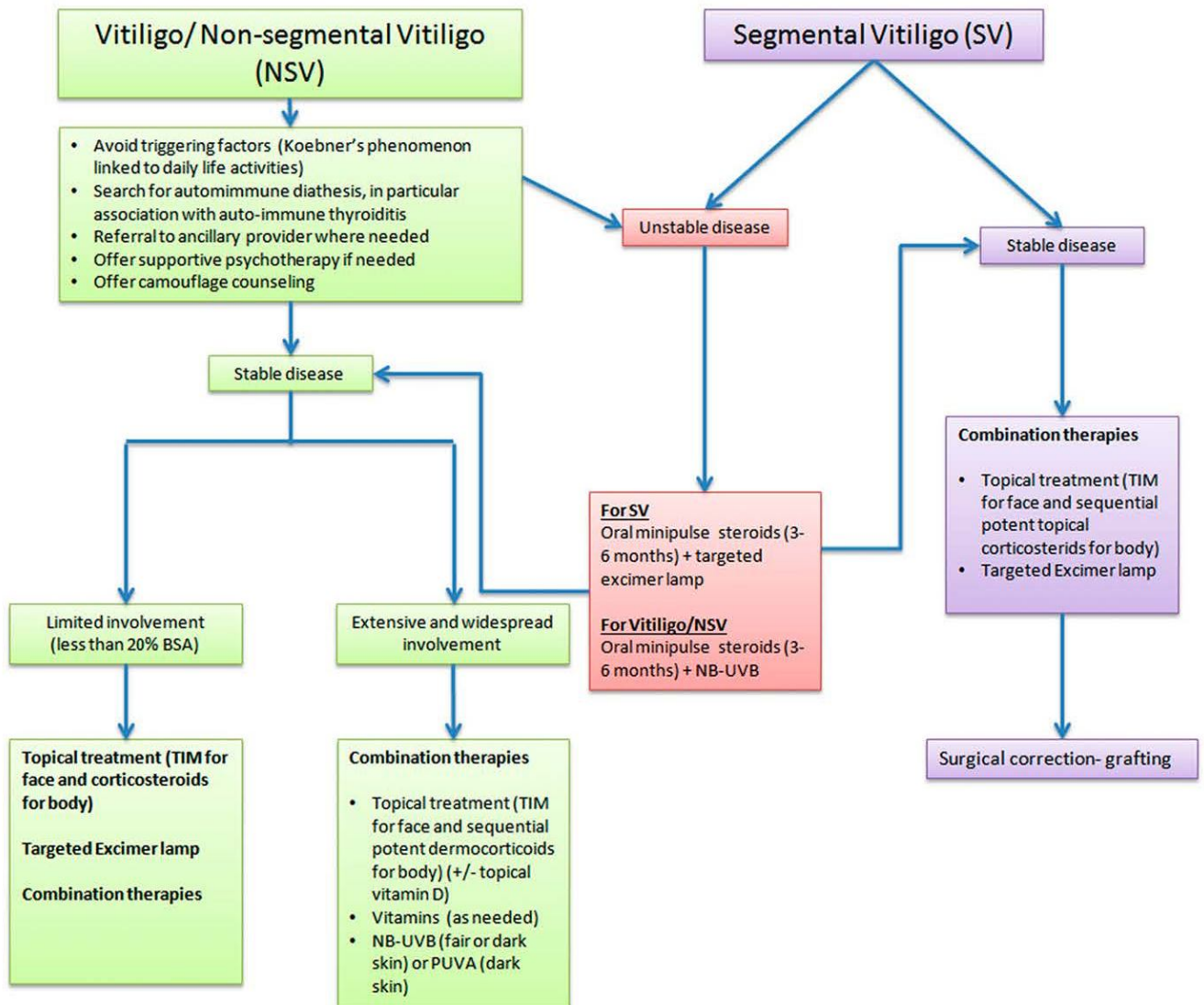


Figure 28: Algorithme de prise en charge thérapeutique du vitiligo chez l'enfant [145]

## **2. Bilan préthérapeutique**

La prise en charge du VS ne demande aucun bilan quelconque, sauf en cas d'association avec le VNS ou une autre maladie auto-immune.

Chez les enfants vitiligineux le bilan pré thérapeutique comprendra une NFS, Ionogramme, bilan thyroïdien, et immunologique (Anticorps antithyroïdiens peroxydase et anti thyroglobuline) pour le dépistage du début d'une atteinte thyroïdienne qui requière un suivi de proche en proche, ainsi que le dosage de 25(OH) Vitamine D, qui, à des taux inférieurs à la normale nous permettra l'indentification des patients ayant plus d'affinité aux affections auto-immunes.

La recherche d'anticorps anti nucléaire est recommandée avant de démarrer la photothérapie. D'autres dosages peuvent être effectués selon les signes d'appels cliniques d'autres diathèses d'auto-immunité (ex : syndrome cardinal du diabète : polyurie polydipsie, pigmentation des gencives, arthralgies). [41, 44]

## **3. Traitement**

### **a) Généralités**

Jusqu'à ce jour, il n'ya pas de traitement approuvé du vitiligo. Il existe de nombreuses façons de traiter le vitiligo. Des traitements topiques d'une part, et la photothérapie d'autre part avec l'UVA thérapie, les UVB à spectre étroit et le laser à excimère et enfin la supplémentation en vitamine et antioxydant.

Cependant, aucun de ces traitements n'est entièrement satisfaisant, c'est pourquoi les traitements combinés sont souvent utilisés.

Les traitements topiques peuvent être utilisés exclusivement sur des surfaces bien limitées (<20% de la surface corporelle) ou bien en combinaison avec d'autres traitements, surtout avec la photothérapie, sur une plus grande surface (>20% de la surface corporelle).

Il y'a 3 grandes classes dans les traitements topiques utilisés dans le traitement du vitiligo chez l'enfant : avec les corticostéroïdes locaux, les analogues de la vitamine D et les inhibiteurs de la calcineurine.

La zone atteinte devrait être prise en considération pour le choix entre ces différents moyens de traitement.

Hence, le forum dermatologique européen a récemment publié des directives thérapeutiques qui favorisent l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine comme un traitement de choix de première ligne pour le visage et le cou avec un usage biquotidien, car ceux-ci ont de moindres effets secondaires dans ces zones particulières. [145]

Quant aux corticostéroïdes locaux de groupe 4 et 5, ils peuvent être utilisés sur le reste du corps quotidiennement suivant un schéma séquentiel discontinu (1 semaine de traitement sur deux pendant 6mois) pour prévenir les effets secondaires locaux (atrophie cutanée, télangiectasies, hypertrichose, éruptions acnéiformes, et des stries cutanés).

L'utilisation des topiques dérivés de la vitamine D doit se faire en association avec les corticostéroïdes.

D'une autre part il y'a aussi la crème à complexe minérale ; qui a été développée et testée dans un large groupe de patients en traitement adjuvant à la photothérapie. Le principe de cette crème est la réduction du dommage cellulaire du à l'oxydation du pigment qui survient lorsqu'il y'a un trouble dans la voie de la tetrahydrobiopterin.

Des résultats variables ont été obtenus, quelques centres rapportent des résultats fructueux grâce aux propriétés de ce produit. Le rapport clinique initial a décrit 33 patients dont l'âge varie entre 4 à 68ans. [146]

La pseudo-catalase et le calcium sous forme topique, combinée avec la climatothérapie à UVB à bande étroite dans la mer morte ont montré une certaine efficacité dans la repigmentation du vitiligo facial ou des mains.

Cependant pas tous les complexes minéraux ont un bénéfice chez les patients vitiligineux. En l'occurrence, la co-Q10 à application topique est déconseillée à cause de son effet déclenchant du vitiligo à travers un mécanisme supposé de production de peroxyde. [147]

De ce fait, la crème à complexe minéral est généralement utilisée de façon adjuvante et seulement si elle montre un certain degré d'efficacité.

#### ❖ **Protection solaire**

En général, elle est conseillée chez tous les patients, mais elle est surtout utile pour les lésions de dépigmentation. Par conséquent, chaque exposition au soleil en dehors d'un besoin thérapeutique pour le but de repigmentation doit être sous protection solaire, en prenant compte du produit adéquat approprié à l'âge et au phototype, ainsi que le port de chapeaux, lunettes et vêtements. D'autres conseils peuvent être utiles comme rester à l'ombre entre 11 et 15h, de renouveler les applications de la crème solaire toutes les 2h et après le bain.

#### ❖ **Supplémentation vitaminique**

Quelques études ont suggéré que les compléments vitaminiques peuvent améliorer les résultats du traitement du vitiligo.

Il a été noté que le vitiligo rime avec déficience vitaminique, et surtout en vitamine D, ce qui a été associé à la théorie auto-immune, [148] ainsi que les vitamines du groupe B qui comprennent la vitamine B12 et les folates. [149]

L'hyperhomocystéinémie, qui peut être associée à la déficience en vitamines du groupe B, a aussi été liée au vitiligo. [150, 151]

La supplémentation vitaminique à petites doses, par exemple à 400UI de vitamine D3 à prise quotidienne, est fréquente chez l'enfant, cependant la supplémentation à des doses plus élevées a très peu d'études qui supporte son utilisation chez l'enfant, et en effet il y'a très peu d'études qui supporte également l'utilisation sans danger de remèdes à base de plantes comme le Gingko Biloba chez l'enfant.

Une étude clinique qui a cherché l'efficacité toute en sécurité de l'acide aminé phénylalanine (précurseur de la mélanine) à une dose élevée dans le traitement du vitiligo a montré un bénéfice modeste dans la repigmentation. [152, 153]

#### ❖ **La thérapie mini pulsée des corticostéroïdes par voie orale**

La thérapie pulsée des corticostéroïdes sous entend l'administration intermittente de doses supra pharmacologique de corticostéroïdes.

Cette méthode est pondérée afin de réduire les effets secondaires des corticostéroïdes.

Aucun essai clinique contrôlé contre placebo n'a confirmé à ce jour l'intérêt de cette thérapie orale pulsée à petite dose (OMP oral mini pulse) des corticostéroïdes dans le vitiligo/ VNS.

Toutefois, plusieurs études rétrospectives ont souligné l'intérêt de l'OMP à petite doses de betaméthasone et dexaméthasone pour une durée de 3 à 6 mois dans le cas d'un vitiligo rapidement évolutif dans le but principal d'arrêter la progression de la maladie. [154, 155]

De plus, dans une étude rétrospective récente, l'utilisation systémique précoce de courte durée de corticostéroïdes en combinaison avec la photothérapie ciblée et le tacrolimus topique a montré être efficace dans la repigmentation du vitiligo segmentaire. [155]

Les effets secondaires, comme la prise de poids ou les éruptions acnéiformes, quoique non fréquemment vus, ont été décrits dans cette forme de thérapie séquentielle ou ce qu'on appelle l'OMP.

Enfin, lorsque les patients ne répondent à aucun de ces traitements, que leur vitiligo est stable depuis au moins un an et qu'il n'y a pas de phénomène de Koebner, il pourra être envisagé un traitement chirurgical ou un traitement dépigmentant.

## **b) Classes thérapeutiques**

### **b-1. Les traitements médicamenteux**

#### **➤ Les dermocorticoïdes**

Les dermocorticoïdes sont considérés comme des agents de repigmentation efficaces, prescrits en première ligne pour la forme localisée du vitiligo chez l'enfant. L'implication cellulaire et la réponse immunitaire humorale dans la pathogénie du vitiligo fournissent une justification pour leur utilisation.

Les dermocorticoïdes semblent aider à stabiliser la progression de la dépigmentation et encourager la repigmentation des zones localisées avec un taux d'amélioration variant de 20% à 90%.

Les avantages de la corticothérapie locale se résument par un coût relativement faible, une facilité d'application et une possibilité à utiliser à la maison. [156]

Pour le traitement du vitiligo, les corticoïdes de classe 3 et 4 sont utilisés: le Clobétasol 0,05% (Dermoval®) et la Bétaméthasone 0,10% (Betneval®). La quantité de corticoïdes à appliquer devra être surveillée.

Si au bout de trois ou quatre mois de traitement, aucune repigmentation n'apparaît, il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement. [157]

### ❖ **Indications**

Ils sont utilisés en première intention dans le traitement du vitiligo pour les lésions du visage, les petites lésions et chez l'enfant.

### ❖ **Mécanisme d'action**

Les dermocorticoïdes ont des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Ils modulent la transcription des gènes à l'origine de protéines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , interleukines,...) et de facteurs d'adhésion (ICAM).

Ils augmentent, également, la synthèse de lipocortine ce qui provoque une réaction de la synthèse des prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes, le tout entraînant leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. [158]

### ❖ **Effets indésirables**

Les effets indésirables des corticoïdes locaux constituent le principal obstacle à leur utilisation à long terme ou sur de grandes surfaces.

En effet, l'utilisation prolongée de ce type de traitement provoque des effets indésirables locaux (fragilité et atrophie cutanée, vergetures, hypertrichose,...) et systémique par passage transcutané (syndrome de cushing, insuffisance surrénalienne). C'est pourquoi, le traitement par des corticoïdes de classe 3 et 4 doit être limité à 2 ou 4 mois ou doit être en alternance avec des corticoïdes d'activité plus faible. [159, 160]

## ➤ **Les corticoïdes systémiques**

### ❖ **Indications**

Les corticoïdes systémiques sont utilisés dans le vitiligo d'évolution rapide afin d'en ralentir la progression. [161]

### ❖ Mécanisme d'action

Les corticostéroïdes systémiques permettent d'arrêter la progression du vitiligo et conduisent à une repigmentation grâce à leurs effets immunosuppresseurs. On observe une réduction de la cytotoxicité réalisée par le complément des auto-anticorps envers les mélanocytes et une diminution du taux d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface des mélanocytes. [161]

### ❖ Effets indésirables

Des troubles osseux, métaboliques et cutanés peuvent se produire. Les corticoïdes peuvent aussi provoquer un syndrome de Cushing, une insuffisance surrénalienne voire des troubles neuropsychiques et des retards de croissance chez l'enfant.

Le pouvoir immunosuppresseur des corticoïdes fragilise l'organisme vis-à-vis des agressions bactériennes, virales et fongiques.

On peut également observer des œdèmes du visage, une prise de poids, des éruptions acnéiformes, une augmentation de l'appétit, des douleurs gastro-intestinales [160]

C'est pour cela qu'il n'est pas recommandé de les utiliser sur le long terme.

### ➤ Les topiques immunomodulateurs

#### ❖ Indication

Dans le traitement du vitiligo les topiques immunomodulateurs (TIM), Tacrolimus 0,1% (Protopic®), Pimécrolimus 1% (Elidel®) sont utilisés en alternative aux dermocorticoïdes.

Présentant moins d'effets indésirables, ils peuvent être utilisés sur de plus longues périodes.

L'utilisation de TIM dans le vitiligo semble être aussi efficace que les dermocorticoïdes, en particulier lorsqu'il est utilisé dans la région du visage et du cou. [162]

#### ❖ Mécanisme d'action

Ce sont des macrolides, inhibiteur de la calcineurine au niveau des lymphocytes T.

Par sa liaison à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12), les TIM inhibent les signaux de transduction calcium dépendants des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription et la synthèse d'interleukines (IL-2) et d'autres cytokines pro-inflammatoires (GM-CSF, TNF- $\alpha$ , et IFN- $\gamma$ ).

Cette diminution de synthèse entraîne une diminution de l'inflammation et de la réponse immune. Ainsi, le Tacrolimus réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T. [163, 164]

#### ❖ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des irritations cutanées au niveau du site d'application, des sensations de brûlure et de prurit mais régressant dans la semaine suivant le début du traitement. Il n'y a pas de risque d'atrophie de la peau avec les inhibiteurs de la calcineurine.

Après la mise sur le marché, des cas de tumeurs malignes (lymphomes cutanés) et de cancer cutanés ont été rapportés, c'est pour cela que l'on recommande de ne pas s'exposer aux rayons UV naturels ou artificiels après l'application de la crème. [160]

#### ➤ Les analogues de la vitamine D

##### ❖ Indications

Les analogues de la vitamine D, le calcipotriol (Daivonex®) et le tacalcitol (Apsor®), sont indiqués dans le traitement du psoriasis. Leur utilisation a été proposée

pour le traitement du vitiligo après que certains patients atteints de psoriasis et traités par tacalcitol et photothérapie, aient développé une hyperpigmentation au niveau des zones traitées. [165]

Les analogues de la vitamine D peuvent être utilisés en association avec des dermocorticoïdes ou avec la photothérapie. [166]

#### ❖ Mécanisme d'action

Dans le traitement du psoriasis, ce sont des analogues de la vitamine D ayant un effet hypercalcémiant, inhibant la prolifération des kératinocytes et favorisant leur différenciation, entraînant en 4 à 12 semaines et dans 80% des cas une amélioration sensible des lésions. [160]

Leur mécanisme d'action dans le vitiligo est moins connu. Plusieurs hypothèses ont été proposées. [167]

Les kératinocytes, les mélanocytes et les fibroblastes dermiques possèdent des récepteurs à la vitamine D ; l'activation de ces récepteurs va entraîner l'expression de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et les réactions inflammatoires.

Tout d'abord, la vitamine D serait un modulateur du système immunitaire. Ceci est basé sur le fait que les lymphocytes B et T et les macrophages expriment à leurs surfaces des récepteurs à la vitamine D. Une fois fixé, la vitamine D supprime l'activation des cellules T et l'expression de cytokines telle que le TNF- $\alpha$  et l'INF- $\gamma$ .

L'exposition des analogues de la vitamine au niveau des mélanocytes, va augmenter l'activité de la tyrosinase et donc la mélanogénèse.

Au niveau des kératinocytes, leur exposition aux analogues de la vitamine D va conduire à une diminution de la prolifération et de la libération de cytokine pro-inflammatoire (IL-8 et IL-6) et augmenter la synthèse d'IL-10 (qui a des propriétés anti-inflammatoire).

L'efficacité de la vitamine D en topique peut être également due à ses propriétés antioxydantes, aidant ainsi les mélanocytes dans leurs luttes contre les radicaux libres de l'oxygène.

Enfin, la vitamine D régulerait l'homéostasie calcique, perturbée dans la peau vitiligineuse. [168]

#### ❖ Effets indésirables

Les analogues de la vitamine D sont très bien tolérés et présentent très peu d'effets indésirables, à part quelques irritations au niveau des sites d'application, des érythèmes et des brûlures motivant l'arrêt.

Il est recommandé de ne pas appliquer le calcipotriol (Daivonex®) sur le visage ou au niveau des plis cutanés, ainsi que de ne pas dépasser les doses indiquées (risque d'hypercalcémie). [160]

L'exposition aux UV ne doit se faire que si le médecin considère que les bénéfices potentiels seront supérieurs aux risques potentiels (augmentation de l'effet inducteur de tumeurs cutanées par les UV).

#### ➤ Les dépigmentants [169]

Pour les patients adultes atteints de vitiligo universalis, présentant une dépigmentation supérieure à 50% de la surface corporelle, que le vitiligo est réfractaire aux autres traitements disponibles et qu'il est défigurant ou très visible, il est possible de dépigmenter les surfaces encore pigmentées afin d'atteindre un teint pâle uniforme.

Deux méthodes de blanchiments sont disponibles, la méthode chimique grâce aux dérivés de l'hydroquinone et la méthode physique qui utilise la technique du laser.

### ❖ La méthode chimique

L'agent le plus utilisé est le monobenzyl ether d'hydroquinone (MBEH), qui dérive de l'hydroquinone et également connu sous le nom de monobenzone. Il est utilisé sous forme de crème à la concentration de 20%.

Le MBEH est capable de diminuer l'excrétion de mélanine par les mélanocytes et peut aboutir à la destruction des mélanocytes et à une dépigmentation permanente.

Tout d'abord, un test d'utilisation doit être effectué sur la peau pigmentée de l'avant-bras afin d'écartier d'éventuelle réaction allergique.

Le traitement doit être médicalement encadré et utilisé sur une période relativement courte. La dépigmentation obtenue n'est pas toujours homogène.

Peu à peu, un éclaircissement de la peau se produit sur une période de 4 à 12 mois.

La dépigmentation induite par ces agents est généralement irréversible et elle est associée à une perte des mélanosomes et des mélanocytes.

Cet agent dépigmentant est très efficace mais engendre de nombreux effets secondaires cutanés (rougeur, eczéma, brûlure et démangeaisons). Le risque carcinogène n'est pas exclu.

Cette thérapeutique est extrêmement délicate à manipuler et ne peut être proposée qu'à quelques patients.

Les indications d'une telle thérapeutique peuvent être ainsi définies:

- Motivation très importante du patient
- Echec thérapeutique médicale "repigmentante" ou impossibilité de son utilisation
- Age supérieur à 40ans

- Observance parfaite pour accepter un traitement local très long et qui comporte de nombreux effets indésirables.
- Acceptation d'une dépigmentation permanente et irréversible sur les zones traitées, entraînant une photosensibilisation importante. Et imposant une photo protection locale.

L'importance de la photo protection doit être particulièrement soulignée lorsque cette thérapie est utilisée. La bêta-carotène (de 30 à 60 mg quotidiennement) peut être utilisée en association avec le blanchiment pour donner à la peau une teinte cuivrée tout en tenant compte de l'effet secondaire peu courant de diarrhée.

### ❖ La méthode physique

Récemment, de nombreux lasers, (par exemple le laser Q-switched rubis (QRS)), ont été préconisés comme traitement dépigmentant dans le vitiligo. Ce laser émet des impulsions à une longueur d'onde de 694nm.

Les lasers se sont avérés très efficaces pour cibler et détruire sélectivement les mélanocytes, provoquant ainsi la dépigmentation. Les lasers à QRS vont induire une lyse sélective des lésions pigmentées, car les longueurs d'ondes émises sont comprises entre 600 et 800nm et sont facilement absorbées par la mélanine.

Les effets indésirables sont les mêmes que pour les traitements topiques à savoir: une rougeur locale, des brûlures et des démangeaisons. Si la douleur est trop importante, on peut appliquer une crème anesthésiante à base de lidocaïne et de prilocaïne (type Emla®).

Avec les lasers, de grandes surfaces peuvent être dépigmentées en une seule séance (maximum 80cm<sup>2</sup>).

Les zones traitées doivent être protégées du soleil pendant environ 6 semaines.

Les lasers sont plus efficaces chez les patients atteints de vitiligo ayant un phénomène de Koebner positif.

## **b-2 La photothérapie**

Une grande variété de modalités de photothérapie existe, et leurs bénéfices dans le vitiligo pédiatrique ont été démontrés.

La photothérapie généralisée est utilisée souvent pour des formes étendues de la maladie ou dans les formes évoluant rapidement.

Le psoralène et les UVA (PUVA) ont été historiquement utilisés dans le traitement du vitiligo ayant de bon résultats, mais il y'a des difficultés avec les effets secondaires comme la nausée, la conformité des lunettes de protection, les visites médicales répétées, les réactions photo toxiques. [170]

Ainsi, la PUVA thérapie a été remplacée par les UVB à bande étroite (Narrow band UVB). En outre, dans une étude comparative, il a été démontré qu'une repigmentation améliorée qui n'était pas significative dans la PUVA thérapie. [171]

Chez les enfants, la photothérapie UVB à bande étroite est devenue le traitement de choix et peut produire deux types de bénéfices : 1/ la repigmentation, 2/ la stabilisation, en effet cette dernière étant un moyen important pour prendre le contrôle d'une maladie devenue trop étendue.

Njoo et al ont démontré plus de 75% de repigmentation chez 53% des enfants et 80% de stabilisation pour une photothérapie UVB à bande étroite faite 2 fois par semaine. [172]

Plus de bénéfices peuvent être obtenus en ajoutant le traitement par voie topique des corticostéroïdes.

D'autres formes de photothérapies efficaces et sans danger ont été décrites pour le traitement à long terme du vitiligo pédiatrique comprenant le laser excimer, UVB ciblée, et UVA1 ciblée. [173]

Les effets secondaires de la photothérapie comprennent des démangeaisons, brûlures, érythèmes, des picotements, des cloques et une photo toxicité. [173]

La photothérapie ciblée peut ne pas permettre une stabilisation de la maladie et son évolution extensive, mais elle peut limiter les effets secondaires à la zone traitée. [1]

Le laser excimer est plus bénéfique dans le vitiligo segmentaire quand il est initié précocement. [174]

La photothérapie est plus efficace chez les patients de photo type plus foncé, ainsi les bénéfices de celle-ci dans les peaux type 1 de fitzpatrick (plus claires) ne l'emportent pas sur les risques associés. [145]

Quoique le suivi à long terme des enfants vitiligineux ayant reçu un traitement par photothérapie n'ait pas été mené, le risque de carcinogénèse persiste probablement toute la vie, ce qui requière la réalisation d'examens dermatologiques sur tout le corps de façon régulière.

Et comme on note la présence de l'anticorps anti nucléaire chez certains patients atteints de vitiligo, ce qui pourrait les sensibiliser, la recherche d'AAN avant de démarrer une photothérapie systémique est souhaitable.

Plus de détails concernant la photothérapie dans le traitement de vitiligo ainsi que ses effets secondaires seront abordées en 3ème partie de ce travail.

### **b-3 Les traitements chirurgicaux**

Le traitement chirurgical du vitiligo a été proposé dans les années 1960.

Il existe plusieurs techniques de greffes, comme prélèvements de peau au punch, greffon de peau épaisse, et la plus récente est le transfert de mélanocytes.

L'effet secondaire le plus courant de la greffe de peau est l'effet de pavé. [175]

Toutes ces techniques sont non douloureuses, avec une possible cicatrice résiduelle et/ou une pigmentation tâchetée et un phénomène de Koebner possible chez le donneur.

La greffe de peau a montré de bons résultats, cependant il y'a un certain doute sur le maintien de ces derniers au long terme dans le vitiligo/VNS. [176]

La chirurgie est indiquée pour tous les types de vitiligo stables, qu'ils soient segmentaires ou généralisés ne répondant pas au traitement médical. Il n'existe pas de consensus fixant la durée au bout de laquelle le vitiligo est déclaré comme étant stable. Selon les auteurs, cette stabilité est obtenue au bout de 6 mois à 2 ans d'inactivité de la maladie. [177]

La plupart s'accorde pour dire que le vitiligo est stable quand trois critères sont respectés au cours de l'année passée:

- Pas de nouvelles lésions
- Pas de progression des anciennes lésions
- Absence de phénomène de Koebner

Il n'y a pas non plus de consensus concernant l'âge minimum pour pratiquer une greffe tissulaire ou cellulaire. La décision revient au praticien. [177]

Le choix de la procédure dépend du site des lésions, de leur étendue, de l'expérience du dermatologue et de la disponibilité d'infrastructure adaptée, du coût de la procédure et de la préférence du patient.

➤ **Les greffes tissulaires**

❖ **Greffes de peau totale prélevée au punch ou minigreffes**

Cette méthode consiste à réaliser plusieurs biopsies poinçonnées au niveau d'un site donneur normalement pigmenté (cuisse ou fesse). Les prélèvements se font grâce à un biopsie-punch (instrument chirurgical à lame cylindrique) de 1,5 à 2mm de diamètre.

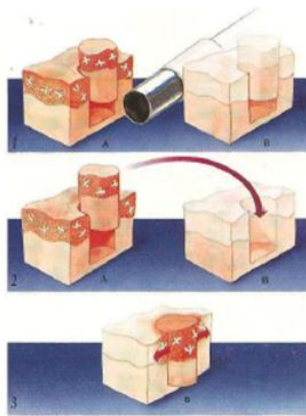
Les biopsies sont implantées, au niveau de la zone achromique, dans des cavités de 1 à 2 mm de diamètres, séparées les unes des autres de 5 à 8 mm. La cicatrisation est obtenue en 8 à 10 jours. La pigmentation se fait à partir de la greffe et autour.

Pour déterminer si cette technique fonctionne pour un patient spécifique, un test-greffe est effectué (3 à 5 minigreffes).

Si le pigment s'est propagé à partir du tissu donneur après une période de temps et qu'il n'y a pas de phénomène de Koebner au niveau du site donneur, toute la région sera alors greffée.

Cette procédure est utile pour des zones achromiques de petites tailles (100 à 150 mm<sup>2</sup>) siégeant au niveau des membres principalement.

Des effets indésirables peuvent être observés comme un aspect inesthétique de la peau (pois ou pavage), une infection ou des cicatrices. [177]



Prélèvement en punch en zone pigmentée A et zone achromique B.

Implantation d'une mini greffe de la zone donneuse A en zone achromique B

Prolifération mélanocytaire centrifuge à partir de la mini greffe.

**Figure 29: Greffe de peau totale [180]**

Un traitement complémentaire par photothérapie ou héliothérapie est nécessaire pour obtenir la coalescence des zones pigmentées. L'extension pigmentaire à partir de greffes n'excède pas 2 à 3 mm, ce qui oblige à implanter de nombreux greffons. [178, 179] L'efficacité de cette méthode est bonne.

En 1988, Falabella a traité 22 patients atteints de vitiligo localisé avec cette technique et il observe une repigmentation de 90% à 100% chez 13 patients. [180]

Une autre étude menée par Sarkar a montré un taux de 40% à 60% de repigmentation chez la majorité des patients traités atteint de vitiligo segmentaire. [181]

Boersma a effectué la technique des minigreffes chez des patients atteints de vitiligo vulgaris stable (stable pendant 6 mois). 14 sur 36 présentaient des lésions de 80% à 99% au bout de 6 mois de repigmentation. Il affirme que les taux de plus de 80% de repigmentation ne sont généralement pas atteints avant 6 mois après la greffe. [182]

#### ❖ Greffes d'épiderme de "toits de bulles"

Une cloque se forme par succion au niveau de la zone donneuse et de la zone receveuse, séparant ainsi le derme et l'épiderme, grâce à une machine d'aspiration ou par congélation à l'azote liquide pendant 20 à 25 secondes.

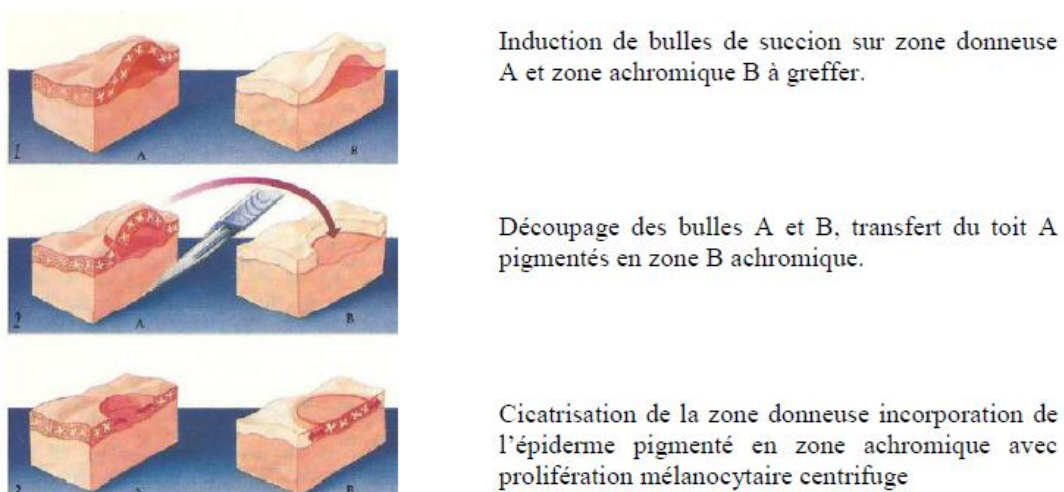
Le toit de la cloque est retiré des deux sites et la greffe du donneur est placée sur le dessus du site receveur dénudé.

Les greffons sont maintenus en place à l'aide de bandages pendant 7 jours. La cicatrisation de la zone donneuse et de la zone receveuse est obtenue en 8 à 10 jours.

La repigmentation se produit généralement en 1 à 2 semaines, et une repigmentation totale peut survenir dans les 1 à 3 mois.

La repigmentation se fait à partir des greffons par extension centrifuge ne dépassant pas 3-4mm. [178, 183]

Cette technique est utilisée pour des surfaces n'excédant pas 200 mm<sup>2</sup>.



**Figure 30: Transfert de toit de bulles [178]**

Gupta a comparé cette technique avec la greffe de peau totale prélevée au punch chez 49 patients et a signalé un taux de plus de 75% de repigmentation dans 67% des lésions dans le groupe " greffe de peau totale" et dans 82% des lésions dans le groupe "greffe d'épiderme de toit de bulles". [184]

Le taux de réussite global de cette technique varie entre 73% et 88% dans les différentes études et est augmenté si le site donneur est traité avec la PUVAthérapie avant la procédure.

Cette technique montre d'excellents résultats cosmétiques (bonne cicatrisation) et est un traitement facile, peu coûteux, sûr et efficace, mais c'est une technique qui prend du temps afin d'obtenir les cloques. [185]

#### ❖ Greffes ultramine de peau

Cette technique consiste à prélever des greffons ultramine de peau: l'épiderme entier et une partie du derme papillaire supérieur (épaisseur de 0,1 mm) à l'aide d'un dermatome (électrique ou pneumatique).

Ce greffon est alors positionné sur les zones précédemment abrasées puis est greffé.

Le greffon est maintenu en place grâce à un pansement de greffe. La cicatrisation de la zone donneuse est obtenue en 10 à 12 jours grâce à la mise en place d'un pansement gras après le prélèvement. Cette technique a un taux de succès de 78% à 90%. [185] Elle conduit à une repigmentation chez 90% des patients. [186]

Grâce à cette technique, de grandes aires de peau peuvent être traitées rapidement.

Les effets secondaires de cette technique sont au niveau de la zone receveuse ; une hyperpigmentation persistante, des grains de milium et des cicatrices hypertrophiques et dépigmentées sur les zones donneuses. [187] Elle ne convient pas pour les lésions vitiligineuses sur les paumes des mains, la plante des pieds, et les plis de la peau.

Les avantages sont les résultats immédiats, le plus haut taux de réussite et la capacité de traiter les zones difficiles comme les paupières, le pénis, le vagin et les lèvres. [188, 177]

### ➤ **Les greffes cellulaires**

L'objectif de ces techniques est d'éviter la formation d'une cicatrice hypertrophique et dépigmentée au niveau de la zone donneuse et d'accroître l'efficacité de la greffe grâce à l'utilisation de mélanocytes isolés.

Plusieurs techniques ont été décrites.

#### ❖ **Techniques de Gauthier**

En 1992, Gauthier et Surlève-Bazeille ont décrit une technique dans laquelle des mélanocytes non-cultivés ont été isolés à partir d'échantillons de peau du cuir chevelu, puis trypsinisés et enfin transplantés.

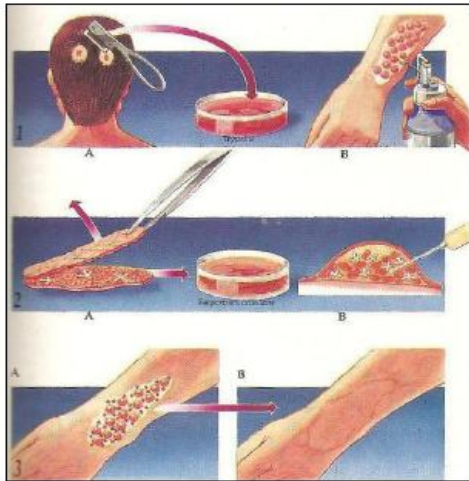
Le procédé de greffage est effectué en deux étapes, en 48 heures :

- D'abord, des ampoules se forment sur les lésions dépigmentées par congélation à l'azote liquide,
- Puis, dans chaque ampoule est injectée une suspension de cellules épidermiques (kératinocytes et mélanocytes principalement).

La repigmentation a lieu en 25 à 30 jours et ils concluent que cette technique est une méthode de transplantation efficace et simple. [189]

Avec cette technique, de grandes surfaces peuvent être traitées (de 5 à 10 fois la zone donneuse).

Les inconvénients de cette technique sont un érythème de longue durée (jusqu'à 6 mois) sur le site receveur en raison de la dermabrasion et la nécessité d'avoir un personnel qualifié pour réaliser cette technique. [185]



- A) Prélèvement avec dermatome de fragments cutanés superficiels
- B) Induction de bulles sur la zone receveuse
- A) Dissociation dermoépidermique. Préparation de la suspension cellulaire
- B) Injection de la suspension dans les bulles
- A) Résultat au 40<sup>ème</sup> jour
- B) Résultat au 90<sup>ème</sup> jour

**Figure 31: Greffe de mélanocytes non cultivés [190]**

Mulekar a réalisé une étude à long terme sur 142 patients traités avec cette technique. Plus de la moitié des patients traités ont eu une repigmentation complète qui a été entièrement conservé pendant une période de suivi de 6 ans. [191]

#### ❖ Greffes de mélanocytes cultivés

Ici, les mélanocytes sont obtenus à partir de biopsies prélevées dans la région fessière. Ces cellules sont mises en culture *in vitro* dans un milieu enrichi en facteurs de croissance pendant trois semaines.

Au niveau de la zone receveuse, préalablement désépidermée, la suspension est ensuite transplantée et est intégrée à l'épiderme néoformé.

Les taux de réussite varient entre 22% et 72%. Cette technique présente l'avantage de pouvoir traiter de larges lésions. Mais elle est onéreuse et la culture de mélanocytes présente des difficultés de réalisation. [177]

En 2004, Chen a effectué une analyse de 120 patients atteints de vitiligo qui ont été traités par cette technique combinée avec du dioxyde de carbone. Ils ont conclu que cette technique est un traitement efficace pour les patients atteints de vitiligo stable qui

ne répondent pas aux traitements médicaux, en particulier pour ceux qui ont le vitiligo stable et localisé. [192]

Comme il n'y a pas de critères uniformes et acceptables pour l'évaluation des résultats après une repigmentation chirurgicale, il est difficile de comparer les résultats de différentes études sur les différentes méthodes de transplantation.

#### ❖ **Greffes d'épiderme reconstitué avec des mélanocytes.**

Une biopsie de la peau normalement pigmentée est prise au niveau de la zone fessière.

Après séparation de l'épiderme du derme, les cellules sontensemencées dans un milieu qui permet la co-culture de kératinocytes et de mélanocytes.

Au bout de 3 semaines de culture, une "feuille de peau" est obtenue, est libérée par traitement avec de la dispase et est attachée à un support comme de la gaze.

La gaze (à laquelle adhère l'épithélium) est placée sur le site receveur après qu'il a été préalablement désépidermisé. [146]

Un pansement compressif est mis en place pour assurer la cohésion entre le greffon et la zone receveuse.

Cette technique présente l'avantage qu'une grande surface peut être traitée (10 fois le site donneur).

Des études ont montré une bonne repigmentation dans 33% à 54% des patients traités. [185, 193, 194]

Les effets secondaires de cette technique peuvent être une hyperpigmentation, mais cela tend à disparaître au bout de quelques mois. Un autre inconvénient est l'échec de la culture et le fait que cette procédure soit très coûteuse. [195]

## **b-4 Les thérapies adjuvantes et alternatives**

### **➤ La phénylalanine**

#### **❖ Indications**

Le traitement par la phénylalanine pourrait être une alternative aux autres thérapies quand celles-ci échouent ou sont contre-indiquées.

La phénylalanine peut être appliquée par voie topique ou par voie orale (50-100 mg/kg).

#### **❖ Mécanisme d'action**

La phénylalanine est un acide aminé donnant naissance à la tyrosine sous l'action d'une enzyme: la phénylalanine hydroxylase.

C'est un acide aminé essentiel pour l'initiation de la mélanogénèse dans les mélanocytes.

Elle semble jouer le rôle d'inhibiteur d'anticorps cytolytiques et stimulerait la synthèse de mélanine et la migration des mélanocytes des zones saines vers les zones dépigmentées grâce à la lumière solaire. [196]

#### **❖ Effets indésirables et contre-indications**

Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence. Les seuls risques semblent être ceux liés à l'irradiation UVA.

Son utilisation prolongée pourrait engendrer quelques dangers par accumulation de la substance dans l'organisme. Des signes cliniques de phénylcétonurie pourraient apparaître. [197]

Il existe de nombreuses contre-indications: phénylcétonurie, insuffisance hépatique et rénale, grossesse et allaitement, cancer de la peau. [159]

### ➤ La Vitamine B12 et l'acide folique

La vitamine B12 ou cobalamine est une vitamine hydrosoluble qui intervient avec l'acide folique dans le métabolisme des bases puriques et pyrimidiques.

Les concentrations en vitamine B12 et en acide folique sont diminuées dans le sang des patients atteints de vitiligo.

Les dérivés de l'acide folique et de la vitamine B12 interagissent dans le cycle à un carbone, la forme folate du N-N-méthylène tétrahydrofolate transfère un groupe méthyle à l'homocystéine pour produire la méthionine, ceci étant dépendant de la vitamine B12. Cette réaction enzymatique détermine le niveau d'homocystéine et la dépigmentation peut être due à une diminution de la synthèse de méthionine et une accumulation d'homocystéine.

L'accumulation d'homocystéine peut entraîner un syndrome dit de "dilution pigmentaire" caractérisé par une peau et des cheveux clairs et le taux d'homocystéine dans le sérum des patients atteints de vitiligo est augmenté et est proportionnel à l'activité de la maladie.

Les taux bas de ptéridine inhibent la mélanogénèse, ceci peut être compensé par un apport en acide folique, ce dernier contenant un groupement ptéridine. En effet, la ptéridine de l'acide folique permet le recyclage du 6BH4 et du 7BH4 empêchant leurs accumulations. [198]

Une étude a été menée en 2002 par Tijoe sur 100 patients atteints de vitiligo. Ces patients étaient traités par 5 mg d'acide folique et 1 mg de vitamine B12 par jour pendant 3 mois, il leur a été conseillé dans un même temps d'exposer leur peau au soleil. Une repigmentation a été observée chez 52% des patients. [199]

La combinaison de la vitamine B12 et de l'acide folique peut être utilisée en association avec la photothérapie.

## ➤ Les antioxydants

Il existe un stress oxydatif épidermique au cours du vitiligo, résultant d'une déplétion en antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. [197]

Les antioxydants topiques et oraux peuvent avoir un rôle de protection contre la destruction des mélanocytes par les radicaux libres oxygénés.

Les principaux antioxydants utilisés sont:

- Des vitamines C, E et A
- Des enzymes: le superoxyde dismutase (SOD), la catalase, le glutathion peroxydase

Dans le vitiligo, on note en effet une importante diminution des taux de méthioninesulfoxyde réductase qui est une enzyme permettant la réparation des dommages causés par les radicaux libres oxygénés.

On remarque une balance oxydant/réducteur déséquilibrée, en effet il y a une surproduction de radicaux libres oxygénés qui n'est pas associée de manière adéquate à une augmentation de l'activité antioxydante.

Les systèmes glutathion/glutathion peroxydase, la catalase, la superoxyde dismutase, l'acide lipoïque, la vitamine E et la vitamine C sont les principaux acteurs de l'activité antioxydante.

Ces concentrations basses augmentent la sensibilité des mélanocytes au stress oxydatif et donc à terme à la mort cellulaire.

La thérapie par les antioxydants est basée sur la supplémentation en molécules antioxydantes afin de rééquilibrer la balance oxydant/réducteur. [200]

Au Maroc, on trouve le Vitix® qui est commercialisé sous forme de crèmes ou de comprimés.

Il est composé de vitamine C, B9, B12 et E, de gluconate de Zn, d'extrait de melon et de levure enrichie en sélénium.

## **b-5 Les solutions cosmétiques et apparentées**

### **➤ Les autobronzants**

Le but d'une application cosmétique est de dissimuler les macules et les plaques dépigmentées.

Les autobronzants sont des produits cosmétiques utilisés pour créer un hâle temporaire sans mise en jeu des rayons UV, ni des mélanines. Le recours au camouflage cosmétique améliore sensiblement la qualité de vie des patients atteints de vitiligo.

Les préparations auto-bronzantes contenant de la dihydroxyacétone (agent chimique qui permet la coloration) peuvent aussi être utilisées pour le vitiligo. La dihydroxyacétone réagit avec les acides aminés présents au niveau de la couche cornée pour former des mélanoïdines, pigments bruns qui colorent la peau. Le hâle apparaît en une heure, persiste 4 à 6 jours et disparaît avec la desquamation naturelle de la peau.

Les auto-bronzants sont des produits sûrs. Ils ne pénètrent pas au-delà de la couche cornée et n'entraînent donc pas d'effet indésirable.

### **➤ Le maquillage médical**

Il est possible de camoufler des lésions de vitiligo grâce au maquillage médical.

L'application des produits de maquillage ; comme les autobronzants, les correcteurs de teint spécialisés des régions dépigmentées permet de rendre moins apparente la décoloration de la peau ; sans toutefois traiter la maladie. [201]

Ces produits se marient à la couleur de la peau pour rendre les lésions invisibles, les enfants ainsi que leurs parents peuvent apprendre à les appliquer de façon quotidienne pour pouvoir améliorer la qualité de vie des patients. [140]

Le maquillage est particulièrement utile pour les personnes qui ont des zones de vitiligo au pourtour des yeux, ou les corticostéroïdes topiques et les rayons UV sont contre indiqués.

Cela ne traite pas la maladie mais il améliore sensiblement la qualité de la vie des patients atteints de vitiligo.

➤ **Psychothérapie**

Le vitiligo a un impact lourd et durable sur la personne qui en souffre, avec une peur chronique et irréductible de la maladie et son exacerbation, une faible estime de soi, une altération de la qualité de vie, des relations inter personnels très difficiles, une dépression, une anxiété ( voir la partie sur l'impact psychologique du vitiligo). [202, 203]

La psychothérapie, y compris la thérapie cognitive et comportementale, et l'hypnose, ont un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité de vie de l'enfant malade, en réduisant son anxiété, et en l'aidant à s'adapter avec cette condition et de ce fait , augmenter le processus de repigmentation en appui avec les autres moyens de traitement. [204, 205, 206, 207]

Les enfants atteints de lésions étendues ou visibles, surtout à l'âge de l'adolescence, doivent être évalués psychologiquement et ainsi pris en charge de façon adéquate.

➤ **Consultation cliniques et prise en charge pluridisciplinaire.**

La gestion du vitiligo de façon multi disciplinaire peut être nécessaire.

Les spécialistes qui peuvent être amenés dans la prise en charge des patients atteints de vitiligo sont ; l'endocrinologue (Anomalies thyroïdiennes), le rhumatologue (photosensibilité induite par les AAN). Le nutritionniste (déficits vitaminiques), le psychiatre/psychologue (anxiété, dépression), l'Hématologue (anémie pernicieuse), le gastro-entérologue (colite ulcérée), le pédiatre (coordination des soins) spécialistes du développement (difficultés scolaires)

En plus, dans d'autres pays, les enfants atteints de vitiligo ainsi que leurs parents peuvent bénéficier de l'intégration d'un groupe de soutien en ligne ou en s'y rendant en personne. Ici quelques sites de soutien pour les patients vitiligineux dans le monde entier :

- 1) [Vitigosupport.org](http://Vitigosupport.org)
- 2) <http://vrfoundation.org/>
- 3) [www.mynvfi.org](http://www.mynvfi.org)



***Chapitre III :  
Place de la photothérapie  
dans le traitement du vitiligo  
chez l'enfant et ses effets secondaires***

## A. LA PHOTOTHÉRAPIE DANS L'HISTOIRE

La photothérapie a été utilisée pour la première fois pour traiter le vitiligo il y'a plus de 3500 ans dans l'Égypte ancienne et l'Inde, quand les anciens guérisseurs utilisaient différentes herbes et plantes (ammi majus linnaeus ou l'ammi élevé en Egypt, et psoralea corylifolia linnaeus en inde) en plus de l'exposition au soleil pour traiter la « leucodermie ». [208]

En effet, la photothérapie est un moyen sécurisé et efficace dans le traitement de plusieurs maladies dermatologiques chez les enfants, cependant, quand elle est employée, plusieurs considérations doivent être prises en compte et particulièrement chez les enfants très jeunes.

Les rayons UV agissent sur le vitiligo de deux façons :

- Par leur action immunosuppressive (ils inhibent l'activation des lymphocytes T, des cellules de Langerhans...).
- Par stimulation du développement et de la migration des mélanocytes résiduels. Cet effet est probablement dû à l'augmentation des facteurs de croissance (endothéline-1,  $\beta$ -FGF,...), des mélanocytes et de l' $\alpha$ -MSH sous l'effet des UV. [159]

Depuis la moitié de la dernière décennie, PUVA ou bien la photochimiothérapie a été la méthode la plus populaire dans le traitement du vitiligo. [209] Néanmoins, dans les dernières années, la PUVAthérapie a été graduellement surpassée par la photothérapie par UVB à spectre étroit, par ailleurs il a été démontré par plusieurs études que cette dernière serait plus efficace et aurait moins d'effets secondaires contrairement à la PUVA.

Dans ce travail, nous avons recueilli un certains nombres d'études qui ont apporté des orientations concernant l'évaluation et la gestion des plus jeunes candidats à la photothérapie, ainsi que l'indication de celle-ci dans le traitement du vitiligo. Ainsi cette discussion va se focaliser sur ses modalités, son efficacité démontrée, et ses effets secondaires. Le lecteur doit être conscient du fait que les données dans la littérature sur la sécurité et l'efficacité de la photothérapie sont limitées chez les enfants, soulignant la nécessité d'avoir d'autres études sur le sujet.

## B. LA PUVATHERAPIE

### 1. Mécanisme d'action

La PUVAthérapie est une photochimiothérapie associant un médicament photosensibilisant (psoralène) à une photothérapie (rayonnement UVA, 320-400nm).

Les psoralènes n'induisent pas d'effet biologique en soi. C'est uniquement en les associant avec une irradiation dans l'UVA que l'on peut observer différentes réactions: photosensibilisation cutanée, inhibition de la prolifération cellulaire, effet photo-mutagène et photo-carcinogène, activité photo-pigmentogène et immuno-dépression.

Les psoralènes s'intercalent entre deux bases pyrimidiques de l'ADN de la cellule. Sous l'effet de la lumière, ils sont activés. Ils peuvent alors photo-réagir avec l'ADN et provoquer l'inhibition de la synthèse d'ADN et des protéines. Un érythème se développe lorsqu'un certain degré de destruction des composants cellulaires est atteint.

La pigmentation induite par les psoralènes en association avec les UVA est fondée sur plusieurs mécanismes :

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

L'effet immunosuppresseur est possible grâce à l'interaction de la PUVAthérapie avec la production de cytokines par les kératinocytes ainsi que par l'inactivation des cellules de Langerhans. Des effets systémiques sont aussi présents: effet cytotoxique sur les cellules T infiltrées dans l'épiderme et effet inducteur d'une population de cellules T suppressive. [210]

Sur une peau saine, les UVA ont un effet photo-toxique avec le développement d'une inflammation, par ailleurs ils déclenchent la mélanogénèse visible par le bronzage de la peau.

Les UVA atteignent l'épiderme aussi bien que le derme ; le développement d'un érythème permet au dermatologue de réguler l'intensité du rayonnement UVA et aussi de s'assurer que le rayonnement UVA est suffisant pour stimuler les mélanocytes de la réserve mélanocytaire.

## **2. Indications**

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

On distingue différentes formes: **[210]**

### **❖ La puvathérapie orale**

PUVA, connu précédemment par photochimiothérapie, a été la forme de traitement principal du vitiligo généralisé depuis les années cinquante jusqu'à son remplacement par la photothérapie UVB à spectre étroit.

Dans cette forme de photothérapie, le patient devrait d'abord ingérer un photo sensibilisateur, et ensuite être exposé à une irradiation d'UVA (320-400nm).

Le photo sensibilisateur le plus utilisé est le 8-methoxypsoralen (methoxsalen, 8-MOP), qui est ingéré deux heures avant la séance de photothérapie généralement à une dose de 0,6mg/kg. D'autres photo sensibilisateurs comme le 5-methoxypsoralen (5-MOP) et le triméthyl-psoralen (TMP), sont également utilisés mais il n'a pas été démontré que leurs effets soit supérieur à 8-MOP. **[208]**

La PUVA thérapie orale est généralement administrée exclusivement aux patients atteints de vitiligo généralisé. **[211, 212]**

Le traitement est habituellement suivi de façon bihebdomadaire avec un intervalle d'au moins 24h à 48h entre les séances de photothérapie.

La dose d'irradiation avec laquelle on commence dépend du phototype et peut varier de 0,5 à 1,0 J/cm<sup>2</sup>. Ensuite elle est graduellement augmentée jusqu'au développement d'un érythème léger dans les lésions vitiligneuses. [208] [213]

Le mécanisme sous jacent de l'effet photo sensibilisant du methoxsalen n'a pas été clairement établi. Suivant l'activation par la lumière, le methoxsalen forme des liens covalents avec l'ADN, ce qui résulte en la production et l'addition d'ADN en simple brin et en double brin. [213, 214]

On a aussi démontré que la PUVA thérapie peut stimuler la libération des facteurs de croissance des mélanocytes par les kératinocytes, d'une autre par elle peut aussi induire la prolifération des mélanocytes, améliorer la migration de ces derniers (par l'induction de la sécrétion de MMP-2), stimuler la mélanogénèse et réduire l'expression des antigènes des membranes cellulaires des mélanocytes qui sont associés au vitiligo. [215-217]

D'ailleurs, le traitement par PUVA thérapie peut induire l'apoptose des lymphocytes, et la différenciation des Lymphocytes T régulateurs avec une activité suppressive. [218, 219]

Précédemment, on a investigué les effets de la PUVA sur la prolifération et la migration des mélanocytes. [220] Plusieurs constatations ont été faites avançant que l'irradiation par PUVA n'induisait pas la sécrétion des facteurs de croissances des mélanocytes par les kératinocytes, non seulement cela, mais elle n'augmente également pas la migration des mélanocytes sur traitement seul.

D'un autre côté, on a démontré que suite à la PUVA thérapie orale dans le traitement du vitiligo, les patients qui ont montré des signes de repigmentation avaient des taux élevés de facteurs de croissance de mélanocytes dans le serum (y compris le facteur de croissance basique des fibroblastes, le facteur des cellules souches, et le facteur de croissance des hépatocytes).

La différence entre les constatations cliniques et celles In vitro peuvent être dues à la durée prolongée du traitement chez les patients recevant la PUVA thérapie orale en comparaison à la photothérapie UVB à spectre étroit, ou la présence d'autres types de cellules in vivo, comme les fibroblastes qui peuvent contribuer à la sécrétion de ces facteurs de croissances.

Par conséquent, l'effet de repigmentation de la PUVA thérapie orale peut être partiellement expliqué par l'altération des taux de facteurs de croissances des mélanocytes après un traitement de longue durée.

#### ❖ **La puvathérapie topique**

La PUVA thérapie topique peut être une option thérapeutique adaptée aux patients qui souffre d'un vitiligo localisé. Elle est plus sûre que la PUVA thérapie orale du à la non absorption systémique du psoralène et les faibles doses cumulées d'UVA. Elle a aussi été considérée être un moyen plus sûr chez les enfants de plus de 2ans. [208]

Le traitement par PUVA topique est réalisé par l'administration du methoxsalen sous forme de solution ou de crème, qui est appliquée sur les lésions vitiligineuses vingt à trente minutes avant l'exposition aux UVA. [221, 222]

La fréquence des séances de PUVA thérapie topique sont généralement de une à trois fois par semaine. La dose d'UVA de commencement est approximativement de 0,25 à 0,5 J/cm<sup>2</sup>, qui est graduellement augmentée jusqu'à l'obtention d'un érythème modéré dans les lésions de vitiligo. [221,222]

Suite à la photothérapie, le psoralène topique devrait être lavé avec l'eau et le savon pour éviter la photo toxicité dermique. Chez beaucoup de patients recevant la PUVA thérapie topique, un bronzage des zones de peau péri lésionnelles se développe et peut être gênant, ce qui constitue un obstacle à la poursuite du traitement.

### **3. Effets indésirables, contre-indications [160] [208]**

La prise par voie orale de psoralène peut provoquer des nausées, et des irritations gastriques (réduite par la prise d'un repas), des sècheresses cutanées et une hypertrichose.

La prise de psoralène topique peut entraîner des réactions de photosensibilité (prurits, brûlures, phlyctènes, oedèmes ou érythèmes).

Il est recommandé aux patients de laver à l'eau et au savon les lésions traitées et d'appliquer une crème solaire. Ils devront également éviter de s'exposer au soleil durant les 24 heures qui suivent afin d'éviter tout risque phototoxique.

La PUVAthérapie est associée à un risque cataractogène, donc les yeux des patients devront être protégés par des lunettes opaques pendant la séance ainsi que durant les 8 à 12 heures suivant l'ingestion du psoralène pour éviter des dommages oculaires.

Après un long traitement, il y a un risque de vieillissement cutané précoce et un risque accru de cancer cutané apparaissant plusieurs années après l'arrêt (8 ans en moyenne), ce qui nécessite une surveillance très prolongée après l'arrêt.

La PUVAthérapie est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement et chez les enfants de moins de 12 ans. Certaines pathologies ou antécédents constituent aussi des contre indications à l'utilisation de la PUVAthérapie: cardiopathie, insuffisance hépatique sévère et rénale (dû au métabolisme hépatique et à l'excrétion rénale du psoralène).

Les psoralènes doivent être utilisés avec prudence chez les sujets de phototype II (blonds à carnation très claire), car l'exposition aux rayonnements UVA rendraient le contraste entre la peau non atteinte et les tâches d'hypo-pigmentation trop importantes.

#### **4. Efficacité de la PUVAthérapie**

La PUVAthérapie doit être considérée pour le traitement du vitiligo chez les patients adultes qui ont résisté aux autres traitements. Elle n'est pas recommandée pour le vitiligo de l'enfant.

On l'utilisera pour les adultes atteints de vitiligo généralisé, ou pour un vitiligo localisé qui a un impact significatif sur la qualité de vie du patient.

Les résultats de la PUVAthérapie varient d'un individu à l'autre. Il faut généralement un à trois ans de traitement pour obtenir une repigmentation satisfaisante.

Certaines zones répondent mieux que les autres au traitement: comme par exemple le tronc, les bras, les jambes et le visage. A l'inverse, les lésions situées autour de la bouche, sur les pieds et les mains répondent très mal à la photothérapie. Les sujets qui ont la peau foncée ont tendance à mieux répondre au traitement que les sujets à peau claire. [157]

Une étude menée en 2002 montre une faible efficacité de cette méthode. Sur 97 patients ayant été traités par PUVAthérapie orale ou cutanée, moins de 10% ont bénéficié d'une repigmentation complète, 60% des patients ont présenté une repigmentation modérée à importante, 30% ont montré une repigmentation faible ou nulle et 2% ont vu leur pathologie s'aggraver au cours du traitement.

Parmi les patients qui ont répondu de façon modérée ou importante, près de la moitié n'était pas satisfaite de l'aspect esthétique de la peau.

En effet, la peau repigmentée prend fréquemment une teinte différente de celle de la peau saine. Des motifs mouchetés peuvent apparaître et souvent une hyperpigmentation périlésionnelle est observée. Des rechutes ont aussi été observées. [211]

## **C. LA PHOTOTHERAPIE UVB A SPECTRE ETROIT (NB-UVB : NARROW BAND ULTRAVIOLET B)**

La photothérapie à UVB est caractérisée par une lumière polychromatique avec un pic d'émission compris entre 311 et 313nm. En 1997, Westerhof et Nieuweboer-Krobotova [223] ont rapporté l'efficacité de la photothérapie NB-UVB en comparaison avec la PUVA thérapie topique dans le traitement du vitiligo. Ils ont trouvé qu'après 4 mois de traitement, 67% de patients ayant reçus NB-UVB de façon bihebdomadaire ont développé un degré de repigmentation significatif, alors que seulement 46% de patients sous PUVA thérapie topique à raison de deux fois par semaine ont développé une repigmentation.

Depuis lors, plusieurs autres études ont aussi démontré l'efficacité de la photothérapie NB-UVB aussi bien chez les adultes que chez les enfants. [172] [224-233] Par ailleurs, il a été rapporté par d'autres études que la photothérapie NB-UVB avait plus d'efficacité que la PUVA orale dans le traitement du vitiligo. [233-237] Dans une étude randomisée à double insu, 25 patients atteints de vitiligo généralisé ayant reçu de façon bihebdomadaire la photothérapie NB-UVB et 25 autres étaient traités deux fois par semaine oralement par PUVA. On a trouvé que 64% de patients dans le groupe NB-UVB ont atteint plus de 50% de repigmentation, en comparaison avec 36% de patients dans le groupe de PUVA orale. [224]

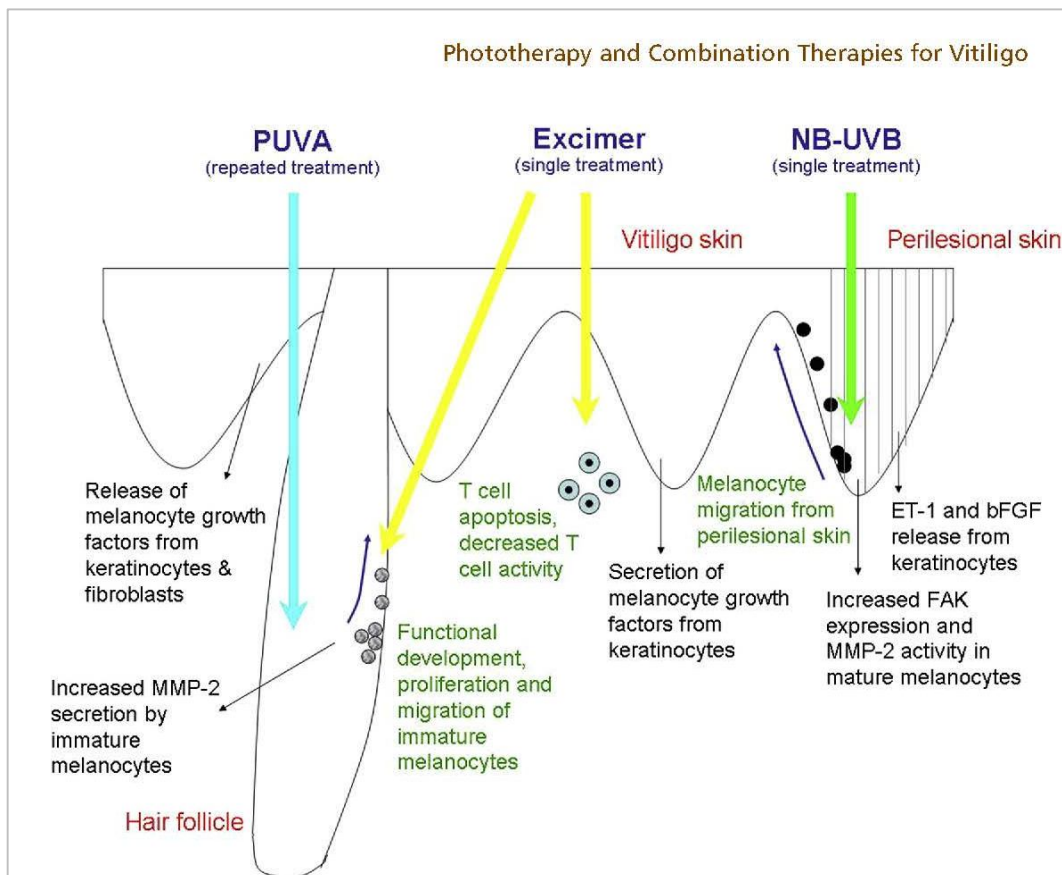
L'efficacité de la photothérapie NB-UVB dans le traitement du vitiligo est résumée dans le tableau 6. Parce que la majorité des études ont démontré que la photothérapie UVB à spectre étroit a une efficacité supérieure comparée à d'autres formes de photothérapie, elle est maintenant considérée comme la modalité de traitement de première ligne pour le vitiligo généralisé. [238-240] Outre son efficacité, la photothérapie NB-UVB a un meilleur profil sécuritaire en comparaison avec la PUVA thérapie, ce qui est du principalement à l'absence des effets secondaires du psoralène. [200]

## 1. Mécanisme d'action

Le mécanisme sous-jacent de repigmentation de la photothérapie UVB à spectre étroit dans le vitiligo n'a pas encore été défini, quoique plusieurs mécanismes aient été proposés. [241, 242] Le vitiligo est caractérisé par deux phases : la phase active dans laquelle il y'a une destruction continue des mélanocytes par les cellules de l'immunité, et la phase stable pendant laquelle les lésions de dépigmentation restent inchangées au fil du temps. Dans la phase active du vitiligo, le mécanisme principal de la photothérapie UVB à spectre étroit peut être expliqué par ses actions immuno-modulatrices. Elle peut stimuler l'expression de l'interleukin-10 dans l'épiderme, ce qui induit la différenciation des lymphocytes T-régulatrices qui peuvent inhiber l'activité des lymphocytes T auto réactives. [243] Il a été démontré également que les irradiations de la photothérapie NB-UVB peuvent induire l'apoptose des cellules T dans les lésions psoriasiques, [244] ainsi le même mécanisme peut se produire dans le vitiligo. Dans la phase de stabilité du vitiligo, l'effet majeur de repigmentation de la photothérapie NB-UVB est peut être du à la stimulation des mélanocytes fonctionnels dans la peau péri lésionnelle ou les mélanocytes immatures dans les follicules pileux, cet effet a été nommé la « bio stimulation ».

Dans la peau vitiligineuse, il y'a une perte sélective des mélanocytes actifs dans l'épiderme, alors que les mélanocytes immatures et inactifs des follicules pileux sont épargnés. Les radiations UV favorisent la prolifération et la migration des mélanocytes localisés dans la peau péri lésionnelle, et améliorent l'activation et le développement fonctionnel des mélanocytes immatures dans la racine de la gaine externe des follicules pileux. [245] La migration ascendante des mélanocytes depuis la racine de la gaine externe du follicule à l'épiderme donne lieu à la formation des îlots de pigmentation péri folliculaire.

Précédemment il a été décrit dans plusieurs études que l'irradiation de la photothérapie NB-UVB augmentait l'expression du facteur de croissance « endothelin-1 basic fibroblast growth factor » par les kératinocytes, ce qui favorise à son tour la prolifération des mélanocytes. [246, 247, 248] D'ailleurs, on a démontré que l'irradiation par NB-UVB peut induire la phosphorylation de FAK (Focal adhesion kinase) ainsi que l'expression et l'activité d'une métalloprotéinase (MMP)-2 dans les mélanocytes, ce qui permettra l'augmentation de la migration de ces derniers. [246] Par conséquent, la photothérapie NB-UVB peut améliorer la repigmentation du vitiligo et la favoriser directement par l'augmentation de la mobilité des mélanocytes et indirectement en induisant les facteurs de croissance associés aux mélanocytes par les kératinocytes. (Fig 21)



**Figure 32: Diagramme schématisique qui montre les différentes formes de photothérapie [238].**

En outre, il est connu que les lésions causées par le vitiligo sont caractérisées par un stress oxydatif renforcé, et il a été prouvé qu'il peut être réduit chez les patients vitiligineux par la photothérapie UVB à spectre étroit. [249] Vu la différence des mécanismes d'action de la photothérapie NB-UVB entre la phase active et la phase de stabilité dans le vitiligo, on a proposé qu'une haute fluence de cette dernière peut être nécessaire pour la stabilisation de la maladie en phase active et d'autre part des doses plus faibles ont été demandées pour la repigmentation (biostimulation).

## **2. Effets secondaires**

Les patients traités par la photothérapie UVB à spectre étroit peuvent ressentir plusieurs effets secondaires aigus comme un prurit, un érythème, une brûlure et une xérose. Les effets secondaires de l'irradiation par UV sur les yeux doivent être pris en considération chez les patients recevant le traitement dans la région péri oculaire. Certains centres de photothérapie exigent que les patients portent une protection oculaire, alors que d'autres demandent simplement aux patients de fermer leurs yeux durant la séance de photothérapie, parce que théoriquement cette dernière ne pénètre pas les paupières.

Le vitiligo working group (VWG) est parvenu à un consensus permettant aux patients ayant des lésions aux paupières de fermer leurs yeux pendant toute la séance et la possible utilisation de ruban adhésive pour les garder fermés. Les effets secondaires de la photothérapie UVB à long terme comptent parmi eux le noircissement de la peau normale et un possible photo vieillissement. Par ailleurs, on considère également le risque à long terme de cancer de peau chez les patients mis sous thérapie par les UV. En effet, l'irradiation par UVB peut endommager l'ADN ce qui peut par la suite induire une carcinogénèse. [250, 251] Néanmoins, une étude antérieure n'avait trouvé aucun risque augmenté de cancer de peau chez les patients recevant un traitement par photothérapie UVB à spectre étroit pour le psoriasis. [252]

Une autre étude comprenant 3867 patients n'a pas montré une augmentation significative de carcinome cellulaire squameux ou de mélanome chez les patients traités par photothérapie NB-UVB pour plusieurs maladies. [253] Le risque de carcinogénèse chez les patients vitiligineux recevant une photothérapie NB-UVB n'est pas complètement défini. Ce qui est intéressant, est que malgré l'absence de mélanine, le développement des différents cancers de peau dans les lésions de vitiligo est rare. [254] Actuellement, NB-UVB est considérée être moins cancérigène que la PUVA. [255] En mesurant un paramètre clé dans le potentiel de carcinogénèse de l'irradiation par UV, le 8-oxoguanine, on a trouvé que les doses cumulées de NB-UVB sont plus sécuritaires que celles de la PUVA, avec un profil de sécurité satisfaisant chez les phototypes de plus en plus foncés. [256]

**Tableau 6: Comparaison d'efficacité, des effets secondaires et des mécanismes d'action du traitement des différentes formes de vitiligo [278]**

Table 1 Comparison of efficacy, side effects, and mechanisms of action of different forms of phototherapy for vitiligo					
Phototherapy Modality	NB-UVB	Excimer Laser	Excimer Light	Oral PUVA	Topical PUVA
Efficacy (according to overall repigmentation)	>75% overall repigmentation: 63% of patients. <sup>7</sup> >75% overall repigmentation: 32% of patients. <sup>19</sup> >75% overall repigmentation: 53% of patients. <sup>8</sup> >75% overall repigmentation: 33% of patients. <sup>10</sup> >75% overall repigmentation: 48% of patients. <sup>16</sup> >75% overall repigmentation: 16% of patients. <sup>22</sup>	>75% overall repigmentation: 8% of patients. <sup>23</sup> >75% overall repigmentation: 16.6% of patients. <sup>24</sup> >75% overall repigmentation: 29% of patients. <sup>25</sup>	>75% overall repigmentation: 49% of patients. <sup>26</sup>	>75% overall repigmentation: 20% of patients. <sup>19</sup> >75% overall repigmentation: 18% of patients. <sup>27</sup> >75% overall repigmentation: 48% of patients. <sup>28</sup> >75% overall repigmentation: 8% of patients. <sup>22</sup>	>50% overall repigmentation: 36% of patients. <sup>29</sup>
Efficacy (according to lesional repigmentation)	>75% lesional repigmentation: 6% of lesions. <sup>30</sup>	>75% lesional repigmentation: 18% of lesions. <sup>31</sup> >75% lesional repigmentation: 26.9% of lesions. <sup>32</sup> >75% lesional	>75% lesional repigmentation: 37.5% of lesions. <sup>30</sup> >75% lesional repigmentation: 18.5% of lesions. <sup>35</sup>		
Phototherapy Modality	NB-UVB	Excimer Laser	Excimer Light	Oral PUVA	Topical PUVA
Side effects	Pruritus, erythema, burn, xerosis, eye injury, hyperpigmentation, photoaging, skin cancer. <sup>5,13,36</sup>	Erythema, blistering. <sup>5,36</sup>	Erythema, blistering. <sup>5</sup>	Erythema, skin and ocular phototoxicity, xerosis, nausea, headache, photoaging, skin cancer. <sup>5,37-39</sup>	Skin phototoxicity, perilesional tanning. <sup>5</sup>
Mechanism	Inhibit T-cell function, <sup>40</sup> induce T-cell apoptosis, <sup>41</sup> promote melanocyte proliferation (by increasing the expression of endothelin-1 and basic fibroblast growth factor from keratinocytes), <sup>42</sup> stimulate melanocyte migration (by inducing phosphorylated focal adhesion kinase expression and MMP-2 activity in melanocytes). <sup>42</sup>	Induce apoptosis of T lymphocytes, <sup>43,44</sup> promote melanocyte migration and proliferation (by inducing endothelin-1 secretion from keratinocytes). <sup>45</sup>	Induce T-lymphocyte apoptosis, <sup>46</sup> promote melanocyte migration and proliferation (by stimulating basic fibroblast growth factor and endothelin-1 release from keratinocytes), <sup>45</sup> promote differentiation of melanoblasts. <sup>47</sup>	Induce DNA cross-linking, <sup>37,48</sup> promote melanocyte proliferation (by stimulating the release of melanocyte growth factors by keratinocytes and fibroblasts), <sup>49,50</sup> promote melanocyte migration (by stimulating secretion of MMP-2 by melanoblasts), <sup>51</sup> stimulate melanogenesis, <sup>52</sup> induce T-cell suppression and apoptosis. <sup>53,54</sup>	Induce DNA cross-linking, <sup>37,48</sup> promote melanocyte proliferation and migration. <sup>51</sup>

Abbreviations: MMP, matrix metalloproteinase; NB-UVB, narrowband ultraviolet B; PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

## D. AUTRES MODALITES DE PHOTOTHERAPIE

### 1. Laser excimer

Le laser excimer est caractérisé par une longueur d'onde de 308nm (qui rentre dans la catégorie des UVB), et produite en utilisant le xénon et le chlore gazeux. Il émet une onde monochromatique et peut être capable d'émettre des radiations UVB à une énergie élevée (défini comme la puissance de sortie par unité de surface). Le diamètre du point d'émission peut varier entre 15 et 30mm en fonction du modèle utilisé. Grâce au petit diamètre du point d'émission du laser excimer, il permet le traitement sélectif des lésions vitiligneuses sans induire une hyperpigmentation dans la peau péri lésionnelle. Néanmoins, ce type de traitement peut demander beaucoup de temps ce qui le rend inadapté au patients vitiligneux avec une grande surface atteinte (>15%).

De ce fait, il est surtout utilisé pour traiter le vitiligo localisé. De plus, le coût du laser excimer est relativement plus cher que les autres méthodes de photothérapie. [208] L'efficacité du laser excimer a été rapportée pour la première fois dans le traitement du vitiligo en 2001. [257, 258] Depuis, plusieurs rapports ont montré que cette méthode de traitement est efficace par l'induction de repigmentation dans le vitiligo. [259-265] Le traitement par laser excimer est souvent poursuivi à raison de deux à trois fois par semaine pendant un à neuf mois. Cependant, le taux de repigmentation est plus élevé si le traitement est entrepris à raison de trois fois par semaine, le degré ultime de repigmentation dépend du nombre total de séances et non la fréquence de ces dernières. [263] Un résumé de l'efficacité clinique du laser excimer a été présenté dans le tableau 6.

### ❖ Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'effet thérapeutique du laser excimer dans le vitiligo n'a pas été bien établi. Théoriquement, l'action de ce dernier peut être identique à celle de NB-UVB, puisque les deux sources de lumière ont les mêmes longueurs d'onde. Quoique le laser soit caractérisé par une lumière de haute énergie monochromatique, et cohérente, alors que la lumière de NB-UVB est de faible intensité polychromatique et incohérente. En fait, il a été démontré que le laser excimer est plus efficace dans l'induction de l'apoptose des lymphocytes T en comparaison avec NB-UVB. [266] D'ailleurs, Novak et ses collègues [266] ont comparé la capacité des différentes radiations UVB à induire l'apoptose des lymphocytes T, et ont trouvé que le laser excimer 308-nm était le plus puissant inducteur de la mort cellulaire.

De plus, Noborio et Morita [267] ont fait une étude comparative de l'efficacité des différentes longueurs d'onde des UVB dans l'induction de la sécrétion de l'endothelin-1 dans un tissu d'épiderme modèle humain, et ont trouvé que le laser excimer 308-nm induisait à un niveau élevé l'endothelin-1 comparé aux UVB à haut débit et NB-UVB, ce qui implique que le laser peut avoir plus d'avantages dans la stimulation des mélanocytes. Le mécanisme d'action du laser excimer proposé dans l'induction de repigmentation chez les patients atteints de vitiligo est représenté dans la figure 32.

En général, le laser excimer est une forme de photothérapie bien tolérée. Il y'a cependant des effets secondaires possibles comme l'érythème de la peau et occasionnellement l'apparition de cloques, ce qui peut être associé à une fréquence élevée et des séances rapprochées du traitement. De plus, le laser est vu comme une forme plus sécurisée de traitement chez les enfants et cela est dû au champ d'irradiation plus localisé de ce dernier. [208]

## **2. La lumière excimer monochromatique/ Lampe excimer**

La lumière excimer/lampe excimer monochromatique émet aussi une lumière d'une longueur d'onde de 308-nm. Il a aussi été démontré qu'elle est efficace dans l'induction de repigmentation des lésions de vitiligo. [268] La lampe excimer a un plus large champ de traitement comparé au laser excimer, ce qui permet l'irradiation d'une surface plus grande dans un plus court délai. D'ailleurs, le coût de la lampe excimer est plus faible que celui des dispositifs de laser.

### **❖ Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de la lumière excimer monochromatique dans le traitement du vitiligo n'est pas bien défini. Comme la photothérapie UVB à spectre étroit, cette dernière peut avoir des effets immuno modulateurs, par l'induction de l'apoptose des lymphocytes T. [269] De plus, la lumière excimer peut stimuler la libération de endothelin-1 par les kératinocytes, et par conséquent favoriser la prolifération des mélanocytes. [267] On a également trouvé que quand la lumière excimer est administrée avec le même débit, elle est plus effective dans la stimulation de la sécrétion du facteur de croissance basique de fibroblastes par les kératinocytes humain en comparaison avec les irradiations de NB-UVB (Cheng-Che Lan, MD, PhD, unpublished data, 2016).

Compte tenu des différences entre les mécanismes d'action de la lumière excimer et la photothérapie UVB à spectre étroit, on doit considérer que la lumière excimer est caractérisée par une irradiation plus élevée comparée à NB-UVB. Précédemment, il a été démontré que l'irradiation (la puissance délivrée par unité de surface) a un rôle plus important que la fluence (la quantité d'énergie délivrée par unité de surface) dans la différenciation de mélanoblastes induite par les UVB. [270]

Quand elle est administrée à une fluence similaire, la lumière excimer est efficace dans l'induction de la différenciation de mélanoblastes, alors que NB-UVB n'a aucun effet significatif. En diminuant l'irradiation de la lumière excimer on supprimait ses effets sur les mélanoblastes, même si on aurait administré la même fluence. Ceci pourrait expliquer l'efficacité supérieure de la lumière excimer comparée à la photothérapie UVB à spectre étroit dans le traitement du vitiligo localisé.

### **3. Le laser excimer et la lumière excimer versus la photothérapie UVB à spectre étroit dans le traitement du vitiligo**

Plusieurs études ont comparé l'efficacité thérapeutique du laser excimer, la lumière excimer et la photothérapie UVB à spectre étroit dans le vitiligo. [271, 272, 273]

Hong et ses collègues [272] ont trouvé que le laser excimer avait une plus grande efficacité comparé à la photothérapie NB-UVB dans le traitement du vitiligo, et induisait plus rapidement et d'une façon plus importante le degré de repigmentation. Dans le centre hospitalier universitaire du Caire, une étude de comparaison droite-gauche entre NB-UVB et la lumière excimer pour 24 semaines a montré des résultats de repigmentation similaire dans les deux méthodes, mais le début d'apparition des résultats de la lumière excimer devançait de 2 semaines la photothérapie UVB à spectre étroit (données non publiées). D'ailleurs, de nombreuses analyses récentes ont aussi montré une efficacité similaire entre la lumière excimer, le laser et la photothérapie NB-UVB dans le traitement du vitiligo. [274-276]

### **4. Le laser excimer et la lumière excimer dans le traitement du vitiligo segmentaire**

Précédemment, plusieurs études ont montré que les patients atteints de vitiligo segmentaire répondent moins à la photothérapie UVB à spectre étroit en comparaison avec les patients atteints de vitiligo non segmentaire. Anbar et ses collègues [231] ont

trouvé que seulement 1 (7,7%) de 13 patients ayant le vitiligo segmentaire a obtenu plus de 25% de repigmentation suite à la photothérapie NB-UVB pendant 6mois. L'efficacité du laser excimer et la lumière excimer dans le traitement du VS n'a pas été clairement définie.

Dans une étude en Corée incluant 80 patients atteints de VS et traités par laser excimer, Do et ses collègues [277] ont trouvé que 23,8% des patients ont atteint le stade 4 (75%-99%) et 20% des patients ont atteint le stade 3 (50%-74%) de repigmentation. De plus, Esmat et ses collègues [278] ont réalisé une étude rétrospective dans leurs institutions pour les patients atteints de VS traités avec la lumière excimer pendant 3 mois, et ont trouvé que 9 (41%) de 22 patients ont obtenu plus de 50% de repigmentation et 15 (68%) de 22 patients ont obtenu plus de 25% de repigmentation (données non publiées). Ces résultats indiquent que le laser excimer et la lumière excimer peuvent être des formes efficaces de photothérapie pour les patients atteints de VS.

## **5. La photothérapie UVB à haut débit (Broadband UVB)**

BB-UVB est caractérisée par l'émission d'ondes de longueur comprise entre 290 à 320 nm. Quoiqu'elle soit utilisée largement dans le traitement du psoriasis et autres maladies de la peau, il y'a quelques études concernant son efficacité dans le vitiligo. Une étude récente comprenant 14 patients sous BB-UVB a montré que 8 patients (57,1%) ont obtenu plus de 75% de repigmentation après 12 mois. [279] Cependant, ces résultats n'étaient pas confirmés par d'autres études. Par conséquent, BB-UVB est aujourd'hui rarement utilisée dans le traitement du vitiligo.

## **6. La photothérapie UVA à haut débit**

Les UVA seuls (longueur d'onde 320-400nm), sans l'administration de photo sensibilisateur avant la photothérapie, ne sont habituellement pas efficaces dans la repigmentation des lésions vitiligineuses. [280] Néanmoins cette forme de traitement a montré une efficacité dans une étude randomisée récente comprenant 20 patients, avec 50% de patients ayant obtenu plus de 60% de repigmentation après 16 semaines, [281] ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres études. Par conséquent, la photothérapie UVA à haut débit seule est maintenant rarement utilisée dans le traitement du vitiligo.

## **7. Lumière visible**

Précédemment, on avait aussi démontré que la lumière visible, dans la forme du laser hélium-néon à faible énergie (longueur d'onde de 632,8nm), est efficace dans le traitement du VS, particulièrement chez les enfants avec des lésions péri orbitaires et péri buccales. Les effets thérapeutiques du laser hélium-néon peut être liés à la stimulation de la prolifération et la migration des mélanocytes, l'induction de la différenciation primitive des mélanoblastes, et l'amélioration de la microcirculation lésionnelle. [282-284]

Les effets cliniques des différentes formes de photothérapie sont résumés dans le tableau 6 et les mécanismes qui entrent dans la repigmentation des lésions vitiligineuse sont présentés dans la figure 32.

## **E. OPTIMISATION DES RESULTATS DE LA PHOTOTHERAPIE UVB A SPECTRE ETROIT**

Parmi les nombreuses modalités de photothérapie sus citées, la photothérapie UVB à spectre étroit et le laser/lumière excimer demeurent le choix le plus populaire des dermatologues dans le monde. Cependant une bonne réponse au traitement n'est pas toujours observée dans toutes les lésions, chaque patient atteint de vitiligo mérite que le protocole de traitement soit individualisé pour atteindre les meilleurs résultats.

## **F. LE CONSENSUS DE RECOMMANDATIONS PAR LE VWG**

### *Fréquence d'administration :*

- Optimale : 3 fois par semaine
- Acceptable : 2 fois par semaine

### *Doses administrées :*

- Dose initiale à 200mJ/cm<sup>2</sup> sans tenir compte du phototype
- Augmenter par 10% à 20%
- La dose finale doit être adaptée au phototype, cette stratégie permet de fixer la dose minimale érythémateuse (MED) des différents phototypes

### *La dose maximale acceptable :*

- Visage : 1500mJ/cm<sup>2</sup>
- Corps : 3000mJ/cm<sup>2</sup>

***Le nombre maximal d'expositions :***

- Phototype IV–VI : pas de limites
- Phototype I–III : plus de données sur le risque de malignité cutanée seront nécessaires avant de démarrer la photothérapie.

***L'évolution de la photothérapie UVB à spectre étroit :***

- Evaluer la réponse au traitement après 18 à 36 expositions
- Le nombre minimal de doses nécessaire pour déterminer l'absence de réponse : 48 expositions
- Vu l'existence de patients qui ne réagissent pas rapidement au traitement, 72 expositions peuvent être nécessaires pour déterminer l'absence de réponse à la photothérapie

***L'ajustement de dose est basé sur le degré d'érythème :*** (fig22)

- Pas d'érythème : augmenter la prochaine dose de 10% à 20%
- Erythème rose asymptomatique : rester sur la dose actuelle jusqu'à la disparition de l'érythème puis augmenter de 10% à 20%.
- Erythème rouge asymptomatique : arrêter la photothérapie jusqu'à ce que la zone affectée devienne rose puis rester sur la dernière dose tolérée.
- Erythème symptomatique (douleur et présence de cloques) : arrêter la photothérapie jusqu'à la guérison de la peau et l'obtention d'une couleur rose puis rester à la dernière dose tolérée.

***L'ajustement de la dose suite aux doses manquées :***

- 4 à 7 jours entre les traitements : garder la dose constante
- 8 à 14 jours entre les traitements : régresser par 25% de la dose initiale
- 15 à 21 jours entre les traitements : régresser par 50%
- Plus de 3 semaines entre les traitements : recommencer par la dose initiale

***L'étalonnage du dispositif ou le remplacement de l'ampoule :***

- Diminuer la dose de 10% à 20%

***Les résultats des mesures pour évaluer la réponse :***

- Plusieurs séances de photothérapie pour établir la base de référence de sévérité, la stabilité de la maladie, et la réponse au traitement
- Les systèmes de notation validés comme le Vitiligo Area Scoring Index ou Vitiligo European Task Force pour quantifier le degré de réponse

***Les recommandations après traitement :***

- Application d'écran solaire
- Eviter l'exposition au soleil

***Les produits topiques avant la photothérapie :***

- Eviter tous les produits 4h avant la séance sauf l'huile minérale
- L'huile minérale peut être utilisée pour favoriser la pénétration des UV dans les zones de peau sèches ou épaisses comme les coudes et les genoux

***Diminuer les séances de NB-UVB après la repigmentation complète :***

- Premier mois : photothérapie deux fois par semaine
- Deuxième mois : photothérapie une fois par semaine
- Troisième et quatrième mois : photothérapie une fois par semaine, une semaine sur deux
- Après le quatrième mois : arrêter la photothérapie

***Le suivi :***

- Phototype I–III : un suivi annuel par examen de la peau du corps entier pour détecter les effets secondaires cutanés y compris les lésions malignes

- Phototype IV–VI : pas besoin d'examen clinique, car il n'y a pas de rapports sur la malignité dans ce groupe
- Tous les patients : retourner si rechute pour traitement

***Age minimal pour la photothérapie NB-UVB chez les enfants :***

- L'âge minimal est quand les enfants sont capables de rester debout à l'intérieur de la cabine en gardant les yeux fermés ou en mettant des lunettes de protection
- Typiquement entre 7 et 10ans

***Traitement des lésions de paupières :***

- Garder les yeux fermés pendant le traitement, en utilisant un ruban adhésif si nécessaire

***Les zones spéciales :***

- Se couvrir le visage pendant la séance si non concerné par le traitement
- Protéger les parties génitales masculines
- Protéger les aréoles des seins avec l'écran solaire avant de débiter le traitement, surtout chez les phototypes I–III

***Thérapie combinée pour la stabilisation :***

- Anti oxydants oraux
- Traitements topiques
- Thérapie orale pulsée par les corticostéroïdes

***Traitement des lésions cutanées induites par la photothérapie NB-UVB :***

- Xerosis : huile minérale ou émollient
- Epaissement de la peau : corticostéroïdes topiques ou kératolytiques



**Figure 33: Les différents stades d'érythème rencontrés durant la photothérapie UVB à spectre étroit. (A) érythème optimal. (B) érythème rouge asymptomatique. (C) érythème symptomatique. (D) Pas d'érythème. [278]**

## G. MODALITES DE TRAITEMENT DU VITILIGO CHEZ L'ENFANT PAR PHOTOTHERAPIE

La photothérapie UVB à spectre étroit, la photothérapie ciblée combinée d'UVA1 et UVB, la lampe excimer 308-nm et PUVA thérapie topique ont toutes été utilisées efficacement dans le traitement du vitiligo chez l'enfant. La photothérapie NB-UVB est la modalité la plus étudiée dans le vitiligo infantile, avec l'existence de nombreuses études rétrospectives. Plus récemment, en 2015, 71 patients dont l'âge variait entre 5-15ans et de phototype IV-VI ont été traité par ces différentes modalités, en montrant de bons résultats à 74% avec la photothérapie NB-UVB (14/19), 67% avec la thérapie UVB/UVA-1 combinée(26/39), 54% avec le laser excimer(10/19), et 53% avec PUVA thérapie topique(13/25). [285]

Alors que le traitement est habituellement retardé dans le vitiligo pédiatrique, surtout chez les enfants à peau claire, le traitement doit être initié précocement dans le processus de la maladie, car la réponse est d'autant plus favorable dans le début de la maladie. [286] Parce que cela pourrait conduire à traiter des enfants très jeunes, quelques groupes ont recommandé l'arrêt du traitement après 6 mois si non efficace afin de limiter la dose cumulée et atténuer le risque de malignité. [287] L'administration concomitante du tacrolimus 0,1% topique peut augmenter la réponse à la photothérapie. [288]

Les corticostéroïdes topiques ont aussi le même effet synergétique, alors que la co-administration du calcipotriol topique est ineffective. [289] Une étude de 2014 a recommandé d'envisager la photothérapie chez les enfants atteints du vitiligo quand il n'y avait pas de réponses favorables avec les agents topiques, ainsi que les enfants vitiligineux qui présentent une grande surface corporelle atteinte ou bien un stade avancé de maladie. L'UVB excimer est recommandée pour les surfaces d'atteinte limitée et résistantes à la photothérapie NB-UVB ou les zones qui demandent des doses élevées. [44]

La PUVA topique doit être considérée dans le traitement des plaques localisées et résistantes qui ne répondent pas aux autres méthodes thérapeutiques. Enfin, une étude rétrospective datant de 2015 de 159 patients atteints de VS dont l'âge variait entre 1-62 ans traités par une combinaison de laser excimer 308-nm, tacrolimus topique, et corticostéroïdes de courte durée ont montré au moins 75% de repigmentation chez 50,3% de patients après une durée moyenne de traitement de 12,1 mois. [290] Ce résultat suggère que la thérapie combinée peut être une approche efficace chez les patients difficiles à traiter ou qui présentent des sous-types de vitiligo réfractaires.

## **H. RISQUES ASSOCIES A LA PHOTOTHERAPIE**

La photothérapie a été utilisée dans des millions de cas d'ictère néonatal pendant plus de 30 ans. Les effets secondaires immédiats de cette dernière étaient un érythème transitoire, des éruptions, des selles molles, une hyperthermie, et une déshydratation. Les yeux des nouveaux nés doivent être suffisamment couverts pour limiter l'exposition, parce que les études sur des animaux ont montré qu'il y'avait un risque de dégénération rétinienne après 24h d'exposition continue. [291] Un autre effet secondaire immédiat est le syndrome du bébé bronzé, où la peau et les urines prenaient une coloration brun foncé chez les bébés avec un ictère cholestatique. [292] Cette condition se résolu sans séquelles après quelques semaines d'arrêt de la photothérapie. Rarement quelques cas de purpura et d'éruptions bulleuses ont été décrits chez les enfants atteints d'un ictère cholestatique sévère ou une porphyrie congénitale. [293]

Il y'a un nombre d'études conflictuelles stipulant que la photothérapie à lumière bleue pourrait augmenter le risque de développer les naevis mélanocytaires acquis chez les enfants et adolescents. Une étude française qui a évalué le nombre de naevis chez les enfants âgé de 9ans, n'a trouvé aucun rôle majeur de la photothérapie à lumière bleue dans le développement des naevi chez les enfants. [294] D'autres études ont suggérer que la photothérapie à lumière bleue résultait en une prévalence

significativement élevée des lésions mélanocytaires, y compris une étude sur des jumeaux qui compara ceux qui ont reçu des séances de photothérapie à lumière bleue et ceux qui ne l'ont pas reçu. [295-297]

Par ailleurs, il n'y a pas de données sur le risque de mélanomes dans cette population. Cependant une lettre controversée envoyée aux éditeurs a été publiée dans *Pediatrics* en 2007, qui a suggéré que la photothérapie à lumière bleue pourrait augmenter le risque de développement de naevus dysplasique ; cependant, la méthodologie et les résultats de l'étude ont été critiqués. [298] Plus de recherches sont nécessaires pour établir les risques potentiels à long terme. Les risques de la photothérapie UVB à court terme comprennent l'érythème, la formation de cloques, une xérose accompagnée de prurit, des éruptions photo sensibles et des infections récidivantes par herpes simplex virus. Une anxiété provoquée chez les patients est un autre risque potentiel qui doit être discuté. [299] Les risques à long terme comprennent le photo vieillissement et la carcinogénèse cutanée. Le vrai potentiel de carcinogénèse chez les enfants n'est pas clair. Il a été rapporté chez une fille âgée de 11 ans atteinte de psoriasis à onze mois de photothérapie UVB à spectre étroit, un mélanome in situ ; néanmoins, il a été ensuite conclu qu'il s'agissait d'un naevus de Spitz. [300] De nombreuses études chez les adultes n'ont pas trouvé de relation entre la photothérapie et les cancers de la peau ou les mélanomes. [301, 253]

En fait, la photothérapie NB-UVB pourrait avoir un risque moindre, même si elle est relativement une nouvelle méthode de traitement, et ses effets secondaires à long terme doivent encore être déterminés. Compte tenu du manque de données cliniques, le risque de cancer de la peau chez les enfants devrait être plus incriminé, car les patients peuvent avoir recours au traitement par photothérapie pour plusieurs années et être en même temps sous immuno supresseurs. Le profil de sécurité de la PUVA thérapie au psoralène est plus inquiétant. Le psoralène oral seul peut causer des nausées et vomissements. Il y'a aussi un risque d'hépatotoxicité, mais plusieurs études à grande échelle n'ont pas trouvé de constatations de laboratoire. [302, 303]

Les effets secondaires du psoralène et de la PUVA thérapie comprennent un érythème, des œdèmes, et la formation de cloques. Parce que la PUVA thérapie peut induire la cataracte, et que le cristallin est plus perméable dans un âge plus jeune, la PUVA thérapie est contre indiquée chez les enfants moins de 12ans. Le photo vieillissement induit des changements de pigmentation, des rides, une xérose, des lésions actiniques, et la lentiginose. [303] La photo carcinogénèse est une préoccupation majeure; il a été rapporté chez les enfants sous PUVA thérapie pour le psoriasis un risque augmenté de cancer de la peau. [304] Le risque de mélanome reste plus controversé.

## **I. LES STRATEGIES DE PHOTOTHERAPIE AU CABINET MEDICAL**

Avec une orientation et un support minutieux, les enfants ont souvent une évolution thérapeutique prospère avec la photothérapie suivie dans un cabinet médical spécialisé. Il est primordial d'orienter les patients et leurs familles vers les suites du traitement par photothérapie avant d'en entamer la première séance, ce qui reste la base d'un traitement efficace et de séances de photothérapie plus confortables. Les enfants et leurs parents doivent avoir une chance pour accéder ensemble à la cabine UV et apprendre comment s'en évacuer en cas de besoin. Durant la durée d'orientation, les parents doivent être rappelés de mentionner la prise de nouveaux médicaments, comme les antibiotiques ou les médicaments sans ordonnance, que le patient a commencé à prendre après le début de la photothérapie pour éviter une réaction de photo sensibilité durant le traitement. Si l'enfant mets des sous-vêtements durant le traitement, les laisser dans le cabinet de photothérapie serait le moyen le plus sûr pour l'utilisation constante de ces derniers, diminuant ainsi le risque de brûlure de la peau nouvellement exposée. Si l'enfant n'a pas besoin de traitement sur son visage, il doit être protégé durant la séance. Plusieurs moyens de protection peuvent être utilisés en fonction des pratiques standards et le degré de confort de l'enfant.

Le partenariat avec les parents a pour but de gérer les séances de photothérapie ce qui importe plus que les séances en elles même. Pendant le traitement, les parents peuvent rester à côté de la cabine UV ou laisser la porte de celle-ci entre-ouverte pour prendre la main de leur enfant. Les enfants peuvent même être accompagnés transitoirement par un parent pendant les séances de photothérapie pour le but de passer à des séances non accompagnés. La photothérapie en pédiatrie peut être compliquée par l'utilisation récréative du bronzage à l'intérieur, qui est une activité populaire en nette augmentation chez les adolescents.

En 2011, approximativement 13,3% des étudiants au lycée aux états unis ont entrepris ce mode de bronzage, avec une augmentation arrivant jusqu'à 29,3% parmi les jeunes femmes non hispaniques. [305] Quelques adolescents peuvent même avoir découvert que le bronzage à la maison aidait leur condition. Ainsi, ces derniers reçoivent des quantités non chiffrées d'exposition aux UV et recourent des risques augmentés d'effets secondaires, comme une irritation, un érythème et les brûlures. Demander à propos de ces comportements et les proscrire doit être pris en compte dans l'orientation de chaque adolescent vis-à-vis de la photothérapie.

## **J. LES STRATEGIES DE TRAITEMENT A DOMICILE [306]**

La photothérapie à l'extérieur d'un établissement spécialisé, soit par l'exposition naturelle limitée aux rayons de soleil ou bien avec un dispositif de photothérapie, est une alternative pour les enfants dont l'emploi du temps et le tempérament excluent des visites fréquentes dans un cabinet de photothérapie. L'exposition à la lumière naturelle est aussi une alternative à bon rapport coût-efficacité pendant les mois de printemps et d'été pour les parents des patients qui peuvent limiter le temps d'exposition de leur enfant. Encourager l'exposition pendant 10 à 15min au soleil sans protection solaire des zones atteintes pendant l'après midi peut aider dans les conditions de photo sensibilité modérée, de psoriasis, de vitiligo et de dermatite atopique.

L'exposition en mi-journée est habituellement accessible pour les enfants pendant les années de scolarité, mais durant les mois d'été, les rayons UV naturels offrent un répit potentiel des séances de photothérapie à domicile. Les parents doivent limiter ces séances pour prévenir les brûlures et les irritations, et aussi appliquer l'écran solaire et mettre des sous-vêtements une fois l'exposition sans protection de l'enfant a duré 10 à 15min. Le psoralène topique a été utilisé de façon anecdotique en conjonction avec la lumière du jour pour le vitiligo infantile, cependant, cette méthode doit être utilisée avec prudence à cause de son effet photo sensibilisateur prolongé.

Chez les enfants dont il est nécessaire de réaliser une photothérapie à long terme, les cabines UV à domicile sont une option thérapeutique envisageable. Plusieurs cabines de photothérapie UVB à spectre étroit ont des panneaux ouverts qui sont moins intimidants que les cabines renfermées dans la photothérapie au centre spécialisé. Les enfants sont aussi plus confortables avec la photothérapie à domicile. Les unités à domicile demandent habituellement de plus longues séances, vu leur fluence plus faible et la supervision parentale de près afin d'éviter la mauvaise utilisation. Les unités à domicile nécessitent un suivi continu avec la prescription par les médecins de protocoles qui permettent des traitements additionnels, typiquement dans les unités de 25 à 75 séances.

## **K. OBSTACLES FREQUENTS**

Les obstacles rencontrés dans la photothérapie chez les patients atteints de vitiligo sont décrits comme suit.

**1. L'arrêt de la repigmentation :** Dans certains cas, une phase stationnaire est atteinte avec un arrêt de repigmentations nouvelles. Les raisons derrière cet arrêt comportent l'épaississement de l'épiderme des lésions cutanées, décrit cliniquement par la lichénification et une légère rugosité. C'est un signe de photo adaptation qui est définie par la capacité de la peau à résister à une dose augmentée d'irradiations UV avec des expositions répétées au cours du traitement par photothérapie. [307] C'est

une indication d'arrêter les séances de photothérapie et utiliser les corticostéroïdes topiques jusqu'à la résolution de ce signe, ce qui est évalué par l'examen de la peau pour voir sa souplesse.

**2. L'échec de la repigmentation :** Dans certaines situations, les lésions avec un bon pronostic ne réussissent pas à repigmenter, les premières étapes pour s'assurer de la dose délivrée de façon précise seraient ; de vérifier l'étalonnage du matériel de photothérapie, la position du patient, et l'exposition des lésions à la source d'irradiation. Il est toujours conseillé dans ce cas de démarrer une thérapie combinée. [228]

**3. Le développement de nouvelles lésions sous traitement :** reconsidérer le plan de stabilisation [308] et essayer de contrôler les facteurs déclenchants, comme le stress psychogénique, les traumatismes, les brûlures causées par le soleil.

**4. La perte persistante du pigment** malgré les mesures adoptées citées précédemment devrait faire suspecter un phénomène de Koebner, ce qui rend cette méthode de traitement inadaptée.

#### **5. Echec de l'observance du traitement.**

La réussite d'un traitement est directement liée à l'observance des patients. Ainsi la longue durée du traitement doit être clairement discutée avec les patients depuis le début pour mettre au point leurs attentes suivant leur emploi de temps, leurs style de vie, et les besoins de chaque individu. S'ils ne peuvent pas maintenir un programme de photothérapie sérieux et ponctuel, d'autres options doivent être envisagées. Dans une étude récente [309] il a été conclu que les enfants, les patients avec une atteinte généralisée et les lésions situées au niveau du visage avaient plus d'observance. Le niveau éducationnel et le sexe n'avaient aucun impact sur ce qui a été rapporté.

## **6. Noircissement de la peau normale**

Beaucoup de patients s'inquiètent lorsque leur peau normale péri lésionnelle devient plus foncée avec la photothérapie, ce qui rend les lésions encore plus visibles. Dans les lésions localisées, l'adoption d'une thérapie ciblée peut surmonter cet inconvénient, mais peut ne pas être disponible dans plusieurs centres. Dans ces cas, couvrir des zones non affectées, ainsi que l'application d'écrans solaires sur la peau normale qui contourne les lésions, pourrait aider à résoudre ce dilemme.

## **7. Le développement fréquent d'un érythème marqué**

Ceci pourrait arriver dans les centres avec une dose élevée au début. Si cela se produit, le dosage minimal de l'érythème pourrait aider. Il est primordial de noter cet événement dans le dossier du malade pour la séance prochaine. Des fois, les patients pourraient souffrir du développement répété d'un érythème marqué dans des zones plus que d'autres. Cela se produit habituellement si l'exposition est irrégulière dans le dispositif de photothérapie ; par exemple, un patient obèse avec un abdomen et une poitrine proche de la source d'irradiation, ou bien un patient se penchant sur le dispositif. Dans ces cas, il est très important de bien préciser leur positionnement.

Une autre cause de développement d'érythème est la prise de médicaments photo sensibilisateurs durant les séances de photothérapie. Ces médicaments comprennent les antibiotiques tétra cycliques, les anti inflammatoires non stéroïdiens, quelques diurétiques, les rétinoïdes, et quelques antifongiques comme le voriconazol. [228]

## L. L'ETALONNAGE DE LA MACHINE

La maintenance et l'étalonnage réguliers du dispositif de photothérapie est une étape cruciale qui peut aider à garantir une livraison de la dose requise et à éviter les effets secondaires liés au sous-dosage ou au surdosage.

## M. QUAND ARRETER LE TRAITEMENT

L'arrêt du traitement est plutôt difficile comme décision, avec beaucoup de controverses impliquées. L'intérêt de continuer la photothérapie doit être considéré chez les patients qui montrent une réponse complète au traitement. Une autre considération est pour combien de temps continuer la photothérapie chez les patients qui n'y répondent pas ou qui montrent une réponse minimale. *L'european task force* [239] a suggéré qu'un essai de 3 mois est une durée raisonnable après laquelle la photothérapie doit être arrêtée si aucune repigmentation n'a été atteinte, et 6 mois chez les patients qui présentent une repigmentation non satisfaisante (<25%). Dans leur consensus, le comité de photothérapie du VWG a considéré 48 séances pendant 4 mois comme nombre minimum de séances pour déterminer l'absence de réponse. Cependant, le nombre de 72 séances est considéré pour les lents répondeurs.

Dans les cas qui montrent une repigmentation en cours, la photothérapie doit être continuée aussi longtemps qu'une amélioration est observée pour un maximum de 2 ans ; néanmoins, ce point a besoin d'être plus détaillé en ce qui concerne ses directives générales. Ces durées pourraient être considérées trop courtes dans les zones qui prennent plus de temps pour se repigmenter. [310] De plus, les différents phototypes répondent à des durées de traitement différentes. [232, 311] La diminution graduelle de la fréquence d'exposition avant l'arrêt a été proposée dans le consensus du VWG en ce qui concerne le maintien de la photothérapie plus de 4 mois ainsi que le suivi et les examens cliniques réguliers qui est important. [239]

## N. DES HORIZONS NOUVEAUX DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO

Le développement dans le domaine de photothérapie ne s'arrête jamais, avec de nouveaux dispositifs, protocoles, combinaisons et techniques d'évaluation qui apparaissent pour améliorer les résultats et les profils de sécurité, et augmenter le nombre de patients atteints de vitiligo qui bénéficieraient de cette méthode de traitement.

Il a été démontré que la thérapie au **laser à faible niveau (low-level laser therapy : LLLT)** pourrait améliorer la prolifération des mélanocytes sans causer aucun effet cytotoxique. Les effets varient selon la densité et les longueurs d'ondes de l'énergie appliquée sur les cellules cibles.

Une densité énergétique d'une valeur de 0,5 à 4,0J/cm<sup>2</sup> et un spectre visible variant entre 600 et 700 nm de laser à faible niveau sont d'une grande aide pour promouvoir le taux de prolifération de différentes lignes cellulaires. Une utilisation adéquate du LLLT pourrait augmenter le taux de prolifération des cellules en culture y compris les cellules souches, ce qui peut être très intéressant dans la médecine régénérative et le génie tissulaire. [312] Une étude récente [313] a fait lumière sur les bénéfices potentiels du LLLT sur la viabilité, la prolifération et la migration des mélanocytes in vitro, avec la lumière bleue (457nm) qui surpasse la lumière rouge (635nm) et les lasers UV (355nm). Ces résultats peuvent avoir une application possible dans le traitement du vitiligo dans le futur.

**La photothérapie à domicile** est aussi un territoire qui montre de grands progrès. [314-316] Une étude randomisée comportant 44 cas de vitiligo focal a démontré qu'avec une sélection minutieuse des patients, la photothérapie à domicile peut être aussi efficace que celle effectuée dans un établissement spécialisé. [315] Cette approche peut offrir une adhésion et une observance meilleure. Le

développement d'outils de compréhension des principes du traitement peut améliorer les résultats et diminuer les complications. [316] De nombreux nouveaux médicaments basés sur la compréhension de la physiopathologie du vitiligo sont toujours en cours de développement. Les plus intéressants seraient ceux qui inhibent les janus kinases qui interfèrent avec les chimiokines connus récemment comme CXCL9 et 10. [317] Ces médicaments seraient utilisés dans le futur proche en combinaison avec la photothérapie pour optimiser la gestion du vitiligo.

## **O. PREVENTION DU VITILIGO [318]**

### **1. Le soutien psychologique**

Le vitiligo n'est pas une maladie grave mais elle peut avoir d'importantes répercussions sur la vie sociale et éventuellement professionnelle des patients. Par son caractère affichant, le vitiligo possède encore à notre époque une mauvaise réputation.

Il n'est pas rare qu'une personne atteinte de vitiligo soit maltraitée psychologiquement par les surnoms ou des attitudes humiliantes. La prise en charge psychologique est donc indispensable pour les patients dont la qualité de vie est fortement perturbée par la maladie.

C'est pourquoi un entourage chaleureux et une aide psychologique sont nécessaires.

### **2. Prévenir le phénomène de Koebner**

La distribution des lésions est habituellement symétrique et la topographie correspond aux zones de frottement ou de pression continue sur la peau (phénomène de Koebner).

Il est donc fondamental de diminuer, voire de supprimer tous les microtraumatismes que la peau subit durant la vie quotidienne (toilette, vêtements...).

Ainsi, ces moyens de prévention peuvent freiner ou arrêter la progression du vitiligo, peuvent prévenir l'apparition de nouvelles lésions, et peuvent, dans certains cas, favoriser l'action des traitements qui étaient inefficaces jusqu'à présent.

### **a) Les vêtements et accessoires**

Certains vêtements peuvent être à l'origine de frottements et sources de lésions

- Eviter certains vêtements qui peuvent être à l'origine de certaines lésions.
- Le port de collier, de bracelets et de montres peut entraîner des lésions au niveau du cou et des poignets.
- Eviter le port de bretelles de soutien-gorge trop ajustées, ainsi que des ceintures trop serrés.
- Eviter le port de pantalons trop serrés tels que les "jeans" car leurs matières est très agressives sur la peau.
- Eviter les chaussures trop ajustées, et préférer l'usage de chaussures entraînant le moins de pression possible.

### **b) La toilette**

Pendant la toilette, des moyens de préventions sont à prendre en compte pour éviter les frottements:

- Se laver les mains le plus doucement possible sans frotter.
- Eviter les frictions vigoureuses occasionnées par le gant de toilette ou la serviette et préférer l'usage d'une éponge boule et d'un savon liquide. Le séchage se fait en tamponnant avec la serviette sans frotter.

- Eviter les coups de peignes ou de brosses trop énergiques qui vont entraîner une dépigmentation au niveau du cuir chevelu et de la nuque.
- Le rasoir électrique doit être remplacé par l'utilisation plus douce du rasoir mécanique avec une lame à raser adaptée.
- Le frottement du manche de la brosse à dents peut induire des lésions au niveau des commissures des lèvres.
- Le démaquillage doit être réalisé de la manière la plus douce possible à l'aide d'un coton et d'un lait démaquillant (bannir toute friction vigoureuse).

### **c) La posture**

Il est fortement conseillé de changer certains gestes quotidiens

- Eviter le soutien de la main au niveau du menton et de la joue (attitude du "Penseur de Rodin") Cela réalise un véritable enregistrement en négatif de la zone de pression qui produit des dépigmentations à ces niveaux-là.
- Eviter l'appui des coudes sur la table ou le bureau et des genoux sur le sol.
- Bannir la manipulation des lésions...

### **3. L'exposition au soleil**

L'exposition au soleil peut améliorer le vitiligo en entraînant une repigmentation. La lumière solaire fait d'ailleurs partie intégrante des traitements du vitiligo mais il est indispensable de respecter les instructions médicales concernant les modalités d'exposition (heures, durée...).

En effet, les zones vitiligneuses sont dépourvues de mélanine et donc plus sensibles aux effets néfastes du soleil (vieillissement, brûlures, cancers).

Les patients atteints de vitiligo devront donc (sauf traitement) se protéger du soleil en évitant l'exposition entre midi et 16 heures, en utilisant une crème de protection solaire avec un SPF (Sun Protection Factor; indice de protection solaire) de 50 et en portant des vêtements longs et des lunettes de soleil.



Le vitiligo de l'enfant est une cause de consultation fréquente, c'est une affection chronique caractérisée par une dépigmentation acquise de la peau, et parfois de la muqueuse qui résulte de la perte sélective des mélanocytes.

Les pédiatres et les médecins généralistes ont un rôle majeur dans sa gestion, en effet, comme la maladie doit être prise en charge plus tôt pour optimiser les résultats du traitement, ils auront comme mission de référer les malades précocement aux dermatologues, ils ont également le rôle de gestion du suivi de traitement par la suite. D'ailleurs, une fois que le diagnostic a été posé par un dermatologue, l'identification de nouvelles poussées par les pédiatres et les médecins généralistes va permettre une intervention thérapeutique rapide pour prévenir la généralisation de la maladie.

Malgré l'absence de traitement médical approuvé dans le vitiligo chez les enfants, il y'a maintenant un arsenal d'options thérapeutiques qui a prouvé une efficacité dans le traitement du vitiligo. Les parents doivent être avisés quant à la longue durée du traitement, ce qui demande leur engagement et leur adhésion.

L'association du vitiligo avec d'autres maladies auto immunes doit inciter les médecins à chercher minutieusement d'autres maladies inflammatoires ou auto immunes associées.

La photothérapie est un traitement de référence du vitiligo chez l'enfant, c'est un moyen sécurisé et efficace dans le traitement de plusieurs maladies dermatologiques chez les enfants, cependant, quand elle est employée, plusieurs considérations doivent être prises en compte et particulièrement chez les enfants très jeunes pour réduire ses effets secondaires.

Enfin, il ne faut pas négliger l'impact psychologique de cette maladie surtout si elle débute pendant l'adolescence. Ainsi plusieurs mesures de soutien psychologique et d'accompagnement par les professionnels de santé et l'entourage doivent être adoptées.



## RESUME

**Titre:** Place de la photothérapie dans le traitement du vitiligo chez l'enfant et ses effets secondaires

**Auteur :** Bourjila Salma

**Mots clés :** Vitiligo, enfant, diagnostic, photothérapie, effets secondaires

Le vitiligo est une maladie inflammatoire dermatologique commune, caractérisée par la disparition des mélanocytes de la peau. Elle peut influencer négativement l'apparence physique des individus affectés, et peut nuire profondément à la fonction psychosociale et la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Le vitiligo a une prévalence mondiale de 0,5% à 2,0% dans la population. Dans la population pédiatrique, la prévalence est moins de 0,5%, plusieurs études stipulent que la majorité des cas de vitiligo sont acquis tôt dans la vie.

L'étiopathologie du vitiligo est encore assez mal définie; il existe plusieurs hypothèses comme la théorie auto-immune, la susceptibilité génétique, la théorie neurale et oxydative. Le diagnostic est le plus souvent évident, à l'examen clinique on note des macules achromiques blanches et uniformes. Par ailleurs il peut s'associer au vitiligo une atteinte thyroïdienne, un diabète ou d'autres maladies auto-immunes. Il existe plusieurs stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du vitiligo infantile, les traitements oraux ou topiques qui s'agissent généralement de corticostéroïdes, les traitements adjuvants, et la chirurgie. La photothérapie reste la méthode de renommée. En effet, une grande variété de modalités de photothérapie existe, ayant tous comme actions communes, l'immunosuppression et la stimulation du développement et la migration des mélanocytes, assurant ainsi la repigmentation cutanée. Cependant, la photothérapie n'est pas un moyen tout à fait anodin, car elle peut présenter de nombreux effets secondaires dont le degré de gravité est variable.

## SUMMARY

**Title:** Place of phototherapy in the treatment of vitiligo in children and its side effects

**Author:** Bourjila Salma

**Keywords:** vitiligo, infant, diagnosis, phototherapy, side effects

Vitiligo is a common inflammatory skin disease characterized by disappearance of melanocytes from the skin. It can negatively influence the physical appearance of affected individuals, and may profoundly affect a person's psychosocial function and quality of life.

Vitiligo has a worldwide prevalence of 0.5% to 2.0% of the population. In the pediatric population, the prevalence of vitiligo is less than 0.5%, many studies state that most cases of vitiligo are acquired early in life.

The etiopathogenesis of vitiligo is still not very well defined; a lot of hypotheses exist including the auto immune theory, genetic susceptibility, neural and oxidative theories. The diagnosis is more often obvious, at physical examination we notice white uniform achromic macules. Otherwise, thyroid damage, diabetes or other auto immune diseases can be associated with vitiligo. Many therapeutic strategies exist in the management of infantile vitiligo, oral or topical treatments which are generally corticosteroids, adjuvant therapy, and surgery. Phototherapy is the most renowned method. As a matter of fact, there is a tremendous variety of phototherapy modalities, which all have in common immunosuppressive actions and stimulation of growth and migration of melanocytes, ensuring in this way cutaneous repigmentation. However, phototherapy is not completely harmless, because it can have many side effects which severity rate may vary.

## ملخص

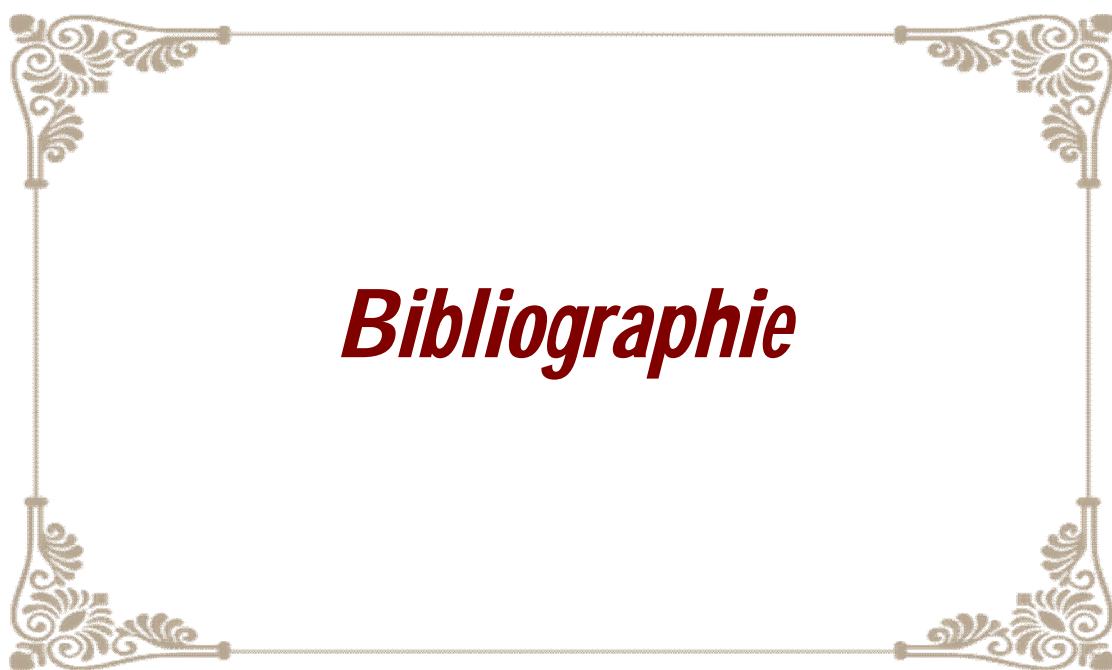
**العنوان:** مكانة المعالجة الضوئية في علاج البهاق عند الطفل و أعراضه الجانبية

**من طرف:** بورجيلة سلمى

**الكلمات الأساسية:** بهاق، طفل، تشخيص، معالجة ضوئية، أعراض جانبية

البهاق مرض التهابي جلدي شائع يتميز باختفاء الخلايا الصبغية البشرية، و هو يؤثر سلبا على المظهر الخارجي للأفراد المصابين و يمكنه إلحاق الضرر بكيفية عميقة بالوظيفة النفسية و الإجتماعية و بجودة حياة الأشخاص المصابين به. ينتشر البهاق على الصعيد الدولي بنسبة 0,5% إلى 2,0% وسط الساكنة. و على مستوى الأطفال، فإن نسبة الإنتشار هي دون 0,5%، و نجد أن العديد من الدراسات تنص على أن معظم حالات البهاق مكتسبة مبكرا في الحياة.

إن الفيزيولوجية المرضية للبهاق لا يزال تعريفها تعريفا سيءا بحيث توجد كثير من الفرضيات مثل نظرية المناعة الذاتية والقابلية الجينية والنظرية العصبية والأكسدة. ويبقى التشخيص في معظم الأحيان بديها فعند الفحص السريري تلاحظ بقع عديمة اللون بيضاء ومتجانسة. ومن جهة أخرى يمكن أن ترتبط بالبهاق إصابة الغدة الدرقية، مرض السكري، وأمراض أخرى مناعية. توجد كثير من الإستراتيجيات العلاجية في رعاية البهاق عند الطفل كالعلاجات الفموية أو الموضعية والتي تتضمن بشكل عام الكورتيكوستيرويدات علاوة على العلاجات المساعدة والجراحة. تظل المعالجة الضوئية الطريقة المعترف بها. وتوجد في الواقع مجموعة كبيرة ومتنوعة من طرق المعالجة الضوئية ولها كلها نفس التأثير على المناعة بقمعها كفعل مشترك وعلى تحفيز النمو وهجرة خلايا الميلانوسيت ضامنة بهذا إعادة صبغة البشرة من جديد. ومع ذلك فإن المعالجة الضوئية ليست وسيلة بدون ضرر على الإطلاق لأنه يمكن أن يكون لها العديد من الآثار الجانبية تكون درجة خطورتها متفاوتة.



***Bibliographie***

- [1] **Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N.** Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84
- [2] **Nair BK.** Vitiligo—a retrospect. *Int J Dermatol*. 1978;17(9):755–757
- [3] **Gauthier YBL.** *Historical Aspects*. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2010.
- [4] **Koranne RV, Sachdeva KG.** Vitiligo. *Int J Dermatol*. 1988;27(10):676–681
- [5] **Krüger C, Schallreuter KU.** A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10): 1206–1212
- [6] **Handa S, Dogra S.** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatr Dermatol* 2003;20:207—10.
- [7] **Pr'ci'c S, Duran V, Poljacki M.** Vitiligo in childhood. *Med Pregl* 2002;55:475—80.
- [8] **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney Jr JA.** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948—54.
- [9] **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.
- [10] **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.
- [11] **Cho S, Kang HC, Hahm JH.** Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:189—93
- [12] **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.
- [13] **Handa S, Kaur I.** Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999;26:653—7

- [14] **Perrot C.** La peau: introduction à la clinique [En ligne]. [Consulté le 20 janvier 2015]. Disponible sur: [www.opmedica.fr](http://www.opmedica.fr)
- [15] **Société canadienne du cancer.** Anatomie et physiologie de la peau [En ligne]. [Consulté le 11 octobre 2015]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca>
- [16] **Tobin D.** Aging of the hair follicle pigmentation system. *Int J Trichology*. 2009; 1(2):83.
- [17] **Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, et al;** Vitiligo Working Group. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):883–885
- [18] **Silverberg NB.** The Epidemiology of Vitiligo. *Curr Dermatol Rep*. 2015;4:36–43
- [19] **Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al.** Multivariate analysis of factors associated with early-onset segmental and nonsegmental vitiligo: a prospective observational study of 213 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):44–49
- [20] **Shrestha R, Shrestha D, Dhakal AK, Shakya A, Shah SC, Shakya H.** Spectrum of pediatric dermatoses in tertiary care center in Nepal. *Nepal Med Coll J*. 2012;14(2):146–148
- [21] **Wang X, Du J, Wang T, et al.** Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(1): 62–65
- [22] **Chen GY, Cheng YW, Wang CY, et al.** Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Formos Med Assoc*. 2008;107(1):21–29
- [23] **Yamamah GA, Emam HM, Abdelhamid MF, et al.** Epidemiologic study of dermatologic disorders among children in South Sinai, Egypt. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1180–1185
- [24] **Tey HL.** A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):6–11
- [25] **Marinho FS, Cirino PV, Fernandes NC.** Clinical epidemiological profile of vitiligo in children and adolescents. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6): 1026–1028

- [26] **Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R.** Childhood vitiligo: clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand, India. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):348–353
- [27] **Ayanlowo O, Olumide YM, Akinkugbe A, et al.** Characteristics of vitiligo in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med.* 2009;28(2):118–121
- [28] **Vora RV, Patel BB, Chaudhary AH, Mehta MJ, Pilani AP.** A clinical study of vitiligo in a rural set up of Gujarat. *Indian J Community Med.* 2014;39(3):143–146
- [29] **Alissa A, Al Eisa A, Huma R, Mulekar S.** Vitiligo-epidemiological study of 4134 patients at the National Center for Vitiligo and Psoriasis in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2011;32(12):1291–1296
- [30] **Nordlund JJ, Lerner AB.** Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol* 1982;118:5—8.
- [31] **Homan MWL, de Korte J, Grootenhuis MA et al** (2008) Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol* 119:915–920
- [32] **Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S.** Case detection rates of vitiligo by gender and age. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):328–329.
- [33] **Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR.** Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992;31:621—3.
- [34] **Pagovich OE, Silverberg JI, Freilich E, Silverberg NB.** Thyroid anomalies in pediatric patients with vitiligo in New York City. *Cutis* 2008;81:463—6
- [35] **Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, Levy RM, Kundu R, Mancini AJ, et al.** Relationship between family medical history and childhood vitiligo. *J Am Acad* 2006;55:238—44.
- [36] **Silverberg N.** Segmental vitiligo may not be associated with risk of autoimmune thyroiditis. *Skinmed.* 2011;9(5):329–330, author reply 330
- [37] **Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Castro CC.** Vitiligo—part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):461–470

- [38] **Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC.** Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med.* 1983;158(1):246–251
- [39] **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA.** Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):208–214
- [40] **Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al.** Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in prepubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):490–495
- [41] **Silverberg JI, Silverberg NB.** Association between vitiligo and atopic disorders: a pilot study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(8):983–986
- [42] **Silverberg JI, Silverberg NB.** Clinical features of vitiligo associated with comorbid autoimmune disease: a prospective survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):824–826
- [43] **Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CC.** Vitiligo—Part 2—classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):784–790
- [44] **Silverberg NB.** Recent advances in childhood vitiligo. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):524–530
- [45] **Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH.** Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* août 2007;21(7):865–76.
- [46] **Coskun B, Saral Y, Turgut D.** Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *European journal of dermatology*, n°2, vol 15, avril 2005, p.88-91.
- [47] **Ongenaë K, Van Geel N, Naeyaert J-M.** Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc.* avr 2003;16(2):90–100.

- [48] **Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RVSRK, Gawkrödger DJ, et al.** The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest.* 1 avr 2002;109(7):923-30.
- [49] **Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P.** Local Immune Response in Skin of Generalized Vitiligo Patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000, 80, p. 1299- 309. *Lab Invest.* 8 janv 2000;80(8):1299-309.
- [50] **Picardo M, Taieb A.** Oxidative stress. In: Vitiligo. p. 231-7.
- [51] **Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G.** Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc.* Févr 2000;13(1):28-32.
- [52] **Hasse S, Gibbons NCJ, Rokos H, Marles LK, Schallreuter KU.** Perturbed 6-Tetrahydrobiopterin Recycling via Decreased Dihydropteridine Reductase in Vitiligo: More Evidence for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Stress. *J Invest Dermatol.* févr 2004;122(2):307-13.
- [53] **Schallreuter KU.** Successful treatment of oxidative stress in vitiligo. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* juin 1999;12(3):132-8.
- [54] **Colucci R, Dragoni F, Moretti S, Colucci R, Dragoni F, Moretti S.** Oxidative Stress and Immune System in Vitiligo and Thyroid Diseases, Oxidative Stress and Immune System in Vitiligo and Thyroid Diseases. *Oxidative Med Cell Longev* *Oxidative Med Cell Longev.* 9 mars 2015;2015, 2015:e631927.
- [55] **Schallreuter K. U., Wood J. M., Berger J.** Low catalase levels in the epidermidis of patients with vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology.* 1991;97(6):1081-1085.

- [56] **Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S, Camera E, Falchi M, Picardo M.** Mitochondrial Impairment in Peripheral Blood Mononuclear Cells During the Active Phase of Vitiligo. *J Invest Dermatol.* oct 2001;117(4):908-13.
- [57] **Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran AV, et al.** Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol.* Avr 2013;22(4):245-50.
- [58] **Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA.** Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *J Invest Dermatol.* Juin 2014;134(6):1512-8.
- [59] **Nordlund JJ.** The epidemiology and genetics of vitiligo. *Clin Dermatol.* déc 1997;15(6):875-8.
- [60] **Alkhateeb A, Stetler GL, Old W, Talbert J, Uhlhorn C, Taylor M, et al.** Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31.3-p32.2. *Hum Mol Genet.* 15 mars 2002;11(6):661-7.
- [61] **Buc M, Fazekasová H, Cechová E, Hegyi E, Kolibásová K, Ferencík S.** Occurrence rates of HLA-DRB1, HLA-DQB1, and HLA-DPB1 alleles in patients suffering from vitiligo. *Eur J Dermatol EJD.* févr 1998;8(1):13-5.
- [62] **LaBerge GS, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA.** PTPN22 is genetically associated with risk of generalized vitiligo, but CTLA4 is not. *J Invest Dermatol.* juill 2008;128(7):1757-62.
- [63] **Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR.** Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am J Hum Genet.* janv 2004;74(1):188-91.
- [64] **Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al.** NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 22 mars 2007;356(12):1216-25.

- [65] **Spritz R.** Genetics. Vitiligo, M. Picardo and A. Taieb, eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010, p. 155-164.
- [66] **Kurien BT, Hensley K, Bachmann M, Scofield RH.** Oxidatively modified autoantigens in autoimmune diseases. *Free Radic Biol Med.* 15 août 2006;41(4):549-56.
- [67] **van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, et al.** Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* juin 2011;24(3):564-73.
- [68] **Aydogan K, Turan OF, Onart S et al** (2006) Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 31:110–113
- [69] **Gauthier Y.** The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *EJD Eur J Dermatol.* 1995;5(8):704-8.
- [70] **Anonyme.** Le Vitiligo: quand la peau perd son pigment [En ligne]. [Consulté le 1 mars 2015]. Disponible sur: <http://dermato-info.fr>
- [71] **Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H.** Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol.* Juin 2004;140(6):677-83.
- [72] **Taïeb A, Picardo M, VETF Members.** The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc.* févr 2007;20(1):27-35.
- [73] **Freiman A., Gratton D.** Centre universitaire de santé McGill Vitiligo. *Dermatologie.* Conférence scientifiques, n°5, vol 4, 2005.
- [74] **Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al;** Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3): E1–E13

- [75] **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
- [76] **Pr'ci'c S, Djuran V, Mikov A, Mikov I.** Vitiligo in children. *Ped Dermatol* 2007;24:666.
- [77] **Picardo et Taieb;** Vitiligo 2010.
- [78] **Kim D-Y, Oh SH, Hann S-K.** Classification of segmental vitiligo on the face: clues for prognosis. *Br J Dermatol.* mai 2011;164(5):1004-9.
- [79] **Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, Ballanger F, Taieb A, Bastuji-Garin S.** Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(1):134–139
- [80] **Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, et al.** Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):954–958
- [81] **Osborne GE, Francis ND, Bunker CB.** Synchronous onset of penile lichen sclerosus and vitiligo. *Br J Dermatol.* 2000;143(1):218–219
- [82] **Ezzedine K, Gauthier Y, Léauté-Labrèze C, et al.** Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):965–971
- [83] **Falabella R.** Surgical treatment of vitiligo: why, when and how. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(5): 518–520
- [84] **Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, et al.** Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):716–721
- [85] **Ezzedine K, Amazan E, Séneschal J, et al.** Follicular vitiligo: a new form of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(4):527–529
- [86] **Kurtev A, Dourmishev AL.** Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:109—11.

- [87] **EPU de l'Académie Internationale de Pathologie** : Diagnostics des tumeurs mélaniques cutanées - C. BAILLY et B. VERGIER Ed. 1998 – 1999
- [88] **Eisenbarth GS, Gottlieb PA** (2003) The immunoendocrinopathy syndromes. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) Williams textbook of endocrinology. Saunders, Philadelphia
- [89] **Jabbour SA** (2003) Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Am J Clin Dermatol* 4:315–331
- [90] **Jameson JL, Weetman AP** (2008) Disorders of the thyroid gland. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, New York
- [91] **Laberge G, Mailloux CM, Gowan K et al** (2005) Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 18:300–305
- [92] **Zelissen PMJ, Bast EJEG, Crougns RJM** (1995) Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmunity* 8:121–130 49. Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL et al (1998) Le vitiligo au cours des syndromes auto-immuns multiples: étude retrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Méd Interne* 19:348–352
- [93] **Huggins RH, Janusz CA, Schwartz RA** (2006). Vitiligo: a sign of systemic disease. *Indian J Dermatol Venere Leprol* 72:68–71
- [94] **Ahmed I, Nasreen S, Bhatti R** (2007) Alopecia Areata in Children. *J Coll Physicians Surg Pak* 17:587–590
- [95] **Freyschmidt-Paul P, McElwee K, Hoffman R** (2005) Alopecia Areata. In: Hertl M (ed) Autoimmune diseases of the skin. Springer, New York
- [96] **Liu JB, Li M, Yang S et al** (2005) Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin E Dermatol* 30:327–331

- [97] **Sharma VK, Dawn G, Kumar B** (1996) Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 35:22–27
- [98] **Sharma VK, Kumar B, Dawn G** (1996) A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol* 13:372–3774
- [99] **Tan E, Tay YK, Goh CL et al** (2002) The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 41:748–753
- [100] **Tan RS** (1974) Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo. *Proc R Soc Med* 67:195–196
- [101] **Amerio P, Tracanna M, De Remigis P et al** (2006) Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B + C and 4. *Clin Exp Dermatol* 31:746–749
- [102] **Betterle C, Greggio NA, Volpato M** (1998) Clinical review: autoimmune polyglandular disease type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1049–1055
- [103] **Betterle C, Zanchetta R** (2003) Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Med* 74:9–33
- [104] **Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R** (1980) Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 9:154–162
- [105] **Spritz RA** (2007) The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 20:271–278
- [106] **Dienstag JL** (2008) Chronic hepatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [107] **Marzano AV, Gasparini LG, Cavicchini S et al** (1996) Scar sarcoidosis associated with vitiligo, autoimmune thyroiditis and autoimmune chronic hepatitis. *Clin Exp Dermatol* 21:466–467

- [108] **Sacher M, Blümel P, Thaler H et al** (1990) Chronic active hepatitis associated with vitiligo, nail dystrophy, alopecia and a new variant of LKM antibodies. *J Hepatol* 10:364–369
- [109] **Birlea SA, Fain PR, Spritz RA** (2008) A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol* 144:310–316
- [110] **Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ et al** (1968) Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 80: 135–139
- [111] **Dawber RPR** (1968) Vitiligo in mature-onset diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 20:275–278
- [112] **Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB** (2003) Type 1 diabetes mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, Philadelphia
- [113] **Gould IM, Gray RS, Urbaniak SJ et al** (1985) Vitiligo in diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 113:153–155
- [114] **Harris M** (2000) Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM *Diabetes mellitus*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- [115] **Masharani U, German MS** (2007) Pancreatic hormones & diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D (eds) *Basic and clinical endocrinology*. McGraw-Hill, New York
- [116] **Antony FC, Marsden RA** (2003) Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:63–65
- [117] **Duvic M, Rapini R, Hoots WK et al** (1987) Human immunodeficiency virus-associated vitiligo: expression of autoimmunity with immunodeficiency? *J Am Acad Dermatol* 17:656–662

- [118] **Fauci AS, Lane HC** (2008) Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [119] **DiGiovanna JJ** (2003) Ichthyosiform dermatoses. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [120] **Friedman S, Blumberg RS** (2008) Inflammatory bowel disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- [121] **Padula A, Ciancio G, La Civita L et al** (2001) Association between vitiligo and spondyloarthritis. *J Rheumatol* 28: 313–314
- [122] **Rudwaleit M, Baeten D** (2006) Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:45 471
- [123] **Frank SB, Cohen HJ** (1964) The halo nevus. *Arch Dermatol* 89:367–373
- [124] **Stenson WF, Korzenik J** (2003) Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Jaine L, Owyang C, Powell DW (eds) *Textbook of gastroenterology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- [125] **Baran R, Ortonne JP, Perrin C** (1997) Vitiligo associated with a lichen planus border. *Dermatology* 194:199
- [126] **Daoud MS, Pittelkow MR** (2003) Lichen planus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [127] **Sardana K, Sharma RC, Koranne RV et al** (2002) An interesting case of colocalization of segmental lichen planus and vitiligo in a 14-year-old boy. *Int J Dermatol* 41:508–509

- [128] **Ujii H, Sawamura D, Shimizu H** (2006) Development of lichen planus and psoriasis on lesions of vitiligo vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 31:375–377
- [129] **Berd D, Mastrangelo MJ, Lattime E et al** (1996) Melanoma and vitiligo: immunology's Grecian urn. *Cancer Immunol Immunother* 42:263–267
- [130] **Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ et al** (1997) Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 123:1053–1056
- [131] **Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF** (1996) Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol* 35:738–740
- [132] **Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al** (2006) Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 354:709–718
- [133] **Gül Ü, Kiliç A, Tulunay Ö et al** (2007) Vitiligo associated with malignant melanoma and lupus erythematosus. *J Dermatol* 34:142–145
- [134] **Kovacs OS** (1998) Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 38:647–648
- [135] **Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC Jr et al** (2003) Neoplasms: cutaneous melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York
- [136] **Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM et al** (1983) Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 9:689–691
- [137] **Brown MM, Chamlin SL, Smidt AC**. Quality of life in pediatric dermatology. *Dermatol Clin*. 2013;31(2):211–221
- [138] **Silverberg JI, Silverberg NB**. Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):309–318
- [139] **Bilgiç O, Bilgiç A, Akiş HK, Eskioğlu F, Kiliç EZ**. Depression, anxiety and health-related quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(4):360–365

- [140] **Ramien ML, Ondrejchak S, Gendron R, et al.** Quality of life in pediatric patients before and after cosmetic camouflage of visible skin conditions. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):935–940
- [141] **Manzoni AP, Weber MB, Nagatomi AR, Pereira RL, Townsend RZ, Cestari TF.** Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):894–899
- [142] **Diallo A, Boniface K, Jouary T, et al.** Development and validation of the K-VSCOR for scoring Koebner’s phenomenon in vitiligo/non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013;26(3):402–407
- [143] **Ducharme EE, Silverberg NB.** Selected applications of technology in the pediatric dermatology office. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(1):94–100
- [144] **Silverberg JI, Silverberg NB.** False “highlighting” with Wood’s lamp. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):109–110
- [145] **Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al;** Vitiligo European Task Force (VETF);European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):5–19
- [146] **Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C.** Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology.* 1995;190(3):223–229
- [147] **Schallreuter KU.** Q10-triggered facial vitiligo. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1333–1336
- [148] **Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB.** A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6): 937–941

- [149] **Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ.** Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis.* 1992;50(1):39–42
- [150] **Silverberg JI, Silverberg NB.** Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2): 445–447
- [151] **Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG.** Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(1):62–64
- [152] **Schulpis CH, Antoniou C, Michas T, Strarigos J.** Phenylalanine plus ultraviolet light: preliminary report of a promising treatment for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 1989;6(4):332–335
- [153] **Antoniou C, Schulpis H, Michas T, et al.** Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol.* 1989;28(8): 545–547
- [154] **Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R.** Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(1):29–35
- [155] **van Geel N, Speeckaert R, De Wolf J, et al.** Clinical significance of Koebner phenomenon in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1017–1024
- [156] **Schaffer JV, Bologna JL.** The treatment of hypopigmentation in children. *Clin Dermatol.* août 2003;21(4):296- 310.
- [157] **Halder RM, Brooks HL.** Medical therapies for vitiligo. *Dermatol Ther.* 1 janv 2001;14(1):1-6.
- [158] **Allain P.** Pharmacorama - Glucocorticoïdes - Effets, indications et effets indésirables [En ligne]. [Consulté le 29 octobre 2015]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com>
- [159] **Falabella R, Barona MI.** Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* Févr 2009;22(1):42-65.

- [160] **Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C.** Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 2014.
- [161] **Reichert Faria A, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Silva de Castro CC.** Vitiligo - Part 2 - classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):784-90.
- [162] **Borderé AC, Lambert J, van Geel N.** Current and emerging therapy for the management of vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol CCID.* 12 mars 2009;2:15-25.
- [163] **Agence Européen du Médicament.** RCP du Protopic, Agence Européene du Médicament [En ligne]. Disponible sur: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [164] **Luger T, Paul C.** Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Basel Switz.* 2007;215 Suppl 1:45-54.
- [165] **Leone G, Pacifico A.** Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* avr 2005;76(1):13-9.
- [166] **Zhang Y, Mooneyan-Ramchurn JS, Zuo N, Feng Y, Xiao S.** Vitiligo nonsurgical treatment: a review of latest treatment researches. *Dermatol Ther.* oct 2014;27(5):298-303.
- [167] **Picardo M, Taieb A.** Vitamine D analogues. In: Vitiligo. p. 339-42.
- [168] **Fenton JS, Bergstrom KG.** Vitiligo: nonsurgical treatment options and the evidence behind their use. *J Drugs Dermatol JDD.* juill 2008;7(7):705-11.
- [169] **Thappa D, Gupta D, Kumari R.** Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(1):49.
- [170] **Veith W, Deleo V, Silverberg N.** Medical phototherapy in childhood skin diseases. *Minerva Pediatr.* 2011;63(4):327-333
- [171] **Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al.** Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD003263

- [172] **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(2 Pt 1):245–253
- [173] **Koh MJ, Mok ZR, Chong WS.** Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(2):192–197
- [174] **Do JE, Shin JY, Kim DY, Hann SK, Oh SH.** The effect of 308nm excimer laser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(3):147–151
- [175] **Linthorst Homan MW, Spuls PI, Nieuweboer-Krobotova L, et al.** A randomized comparison of excimer laser versus narrow-band ultraviolet B phototherapy after punch grafting in stable vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(6):690–695
- [176] **Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kanwar AJ, Kumar B.** Dermatology Life Quality Index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):373–374
- [177] **Parsad D, Gupta S, IADVL Dermatosurgery Task Force.** Standard guidelines of care for vitiligo surgery. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* janv 2008;74 Suppl:S37-45.
- [178] **Gauthier Y.** Les techniques de greffe mélanocytaire. *Annales de dermatologie et de vénérologie*, n°9, vol 122, 1995, p.627-631.
- [179] **Gauthier Y.** Traitement des achromies par transplantation de mélanocytes. Encyclopédie médicochirurgicale.Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-390-A-10, 2000, p.1-6.
- [180] **Falabella R.** Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting. *Arch Dermatol.* Nov 1988;124(11):1649-55.

- [181] **Sarkar R, Mehta SD, Kanwar AJ.** Repigmentation after autologous miniature punch grafting in segmental vitiligo in North Indian patients. *J Dermatol.* oct 2001;28(10):540-6.
- [182] **Boersma BR, Westerhof W, Bos JD.** Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol.* déc 1995;33(6):990-5.
- [183] **Kovacs SO.** Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* mai 1998;38(5 Pt 1):647-66; quiz 667-8.
- [184] **Gupta S, Jain VK, Saraswat PK.** Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* déc 1999;25(12):955-8.
- [185] **van Geel N, Ongenae K, Naeyaert JM.** Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatol Basel Switz.* 2001;202(2):162-6.
- [186] **Ozdemir M, Cetinkale O, Wolf R, Kotoğyan A, Mat C, Tüzün B, et al.** Comparison of two surgical approaches for treating vitiligo: a preliminary study. *Int J Dermatol.* mars 2002;41(3):135-8.
- [187] **Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM.** A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol.* déc 1998;134(12):1543-9.
- [188] **Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW.** Dermatological techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol.* Avr 2006;45(4):411-7.
- [189] **Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE.** Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* févr 1992;26(2 Pt 1):191-4.
- [190] **Falabella R.** Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting. *Arch Dermatol.* Nov 1988;124(11):1649-55.

- [191] **Mulekar SV.** Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Int J Dermatol.* Oct 2005;44(10):841-5.
- [192] **Chen Y-F, Yang P-Y, Hu D-N, Kuo F-S, Hung C-S, Hung C-M.** Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol.* juill 2004;51(1):68-74.
- [193] **Andreassi L, Pianigiani E, Andreassi A, Taddeucci P, Biagioli M.** A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo. *Int J Dermatol.* août 1998;37(8):595-8.
- [194] **Falabella R, Escobar C, Borrero I.** Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* févr 1992;26(2 Pt 1):230-6.
- [195] **Savant SS.** Autologous miniature punch skin grafting in stable vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 9 janv 1992;58(5):310.
- [196] **Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E.** Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* juin 2007;5(6):467-75.
- [197] **Ortonne J-P.** Thérapeutique Dermatologique - Un manuel de référence en dermatologie [En ligne]. [Consulté le 31 octobre 2015]. Disponible sur: <http://www.therapeutiquedermatologique.org/>
- [198] **Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, Lemke KR, Pittelkow MR, Lindsey NJ, et al.** Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta.* 25 mai 1994;1226(2):181-92.
- [199] **Tjioe M, Gerritsen MJP, Juhlin L, van de Kerkhof PCM.** Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(5):369-72.

- [200] **Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V.** Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* sept 2011;65(3):493-514.
- [201] **Tedeschi A, Dall'Oglio F, Micali G, Schwartz RA, Janniger CK.** Corrective camouflage in pediatric dermatology. *Cutis.* 2007;79(2):110-112
- [202] **Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al;** Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1051-1076
- [203] **Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Vander Haeghen Y, Naeyaert JM.** Management of vitiligo patients and attitude of dermatologists towards vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2004;14(3):177-181
- [204] **Shah R, Hunt J, Webb TL, Thompson AR.** Starting to develop self-help for social anxiety associated with vitiligo: using clinical significance to measure the potential effectiveness of enhanced psychological self-help. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):332-337
- [205] **Papadopoulos L, Bor R, Legg C.** Coping with the disabling effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol.* 1999;72(pt 3):385-396
- [206] **Papadopoulos L, Bor R, Legg C, Hawk JL.** Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23(6):243-248
- [207] **Shenefelt PD.** Hypnosis in dermatology. *Arch Dermatol.* 2000;136(3):393-399
- [208] **Pacifico A, Leone G.** Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(5):261-77.

- [209] **Grimes PE.** Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15(6):921–6.
- [210] **Société Française de Photodermatologie.** Photodermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2<sup>ème</sup> édition. Éditions Arnette, 2008.
- [211] **Kwok YKC, Anstey AV, Hawk JLM.** Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol.* mars 2002;27(2):104-10.
- [212] **Kovacs SO.** Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(5 Pt 1):647–66 [quiz: 667–8].
- [213] **Gupta AK, Anderson TF.** Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(5 Pt 1):703–34.
- [214] **Averbeck D.** Recent advances in psoralen phototoxicitymechanism. *Photochem Photobiol* 1989; 50(6):859–82.
- [215] **Abdel-Naser MB, Hann SK, Bystryn JC.** Oral psoralen with UV-A therapy releases circulating growth factor(s) that stimulates cell proliferation. *Arch Dermatol* 1997;133(12):1530–3.
- [216] **Lei TC, Vieira WD, Hearing VJ.** In vitro migration of melanoblasts requires matrix metalloproteinase-2: implications to vitiligo therapy by photochemotherapy. *Pigment Cell Res* 2002;15(6):426–32.
- [217] **Kao CH, Yu HS.** Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* 1992;98(5):734–40.
- [218] **Bulat V, Situm M, Dediol I, et al.** The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. *Coll Antropol* 2011;35(Suppl 2):147–51.
- [219] **El-Domyati M, Moftah NH, Nasif GA, et al.** Evaluation of apoptosis regulatory proteins in response to PUVA therapy for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29(1):18–26.

- [220] **Wu CS, Lan CC, Wang LF, et al.** Effects of psoralen plus ultraviolet A irradiation on cultured epidermal cells in vitro and patients with vitiligo in vivo. *Br J Dermatol* 2007;156(1):122–9.
- [221] **Grimes PE, Minus HR, Chakrabarti SG, et al.** Determination of optimal topical photochemotherapy for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(6):771–8.
- [222] **Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, et al.** Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2000;142(1):22–31.
- [223] **Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L.** Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133(12):1525–8.
- [224] **Scherschun L, Kim JJ, Lim HW.** Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(6):999–1003.
- [225] **Natta R, Somsak T, Wisuttida T, et al.** Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(3):473–6.
- [226] **Samson Yashar S, Gielczyk R, Scherschun L, et al.** Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19(4):164–8.
- [227] **Kanwar AJ, Dogra S.** Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(4):332–6.
- [228] **Yazdani Abyaneh M, Griffith RD, Falto-Aizpurua L, et al.** Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1610–22.
- [229] **Chen GY, Hsu MM, Tai HK, et al.** Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol* 2005; 32(10):793–800.
- [230] **Brazzelli V, Prestinari F, Castello M, et al.** Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol* 2005;22(3): 257–61.

- [231] **Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, et al.** Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22(3):157–63.
- [232] **Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, et al.** Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *JAmAcad Dermatol* 2007; 56(2):274–8.
- [233] **Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, et al.** Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(10):1369–74.
- [234] **Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, et al.** Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband- UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007;143(5):578–84.
- [235] **Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B.** Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad DermatolVenereol* 2006;20(2):175–7.
- [236] **El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, et al.** Narrow band ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22(1):6–11.
- [237] **Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, et al.** Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(5):638–42.
- [238] **Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, et al.** Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308- nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):470–7.
- [239] **Taieb A, Alomar A, Bo`hm M, et al,** Vitiligo European Task Force (VETF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Union Europe´enne des Me´decins Spe´cialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013; 168(1):5–19.

- [240] **Ling TC, Clayton TH, Crawley J, et al.** British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol* 2016;174(1):24–55.
- [241] **Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al.** Vitiligo: a comprehensive overview. Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3): 473–91.
- [242] **Westerhof W, d’Ischia M.** Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res* 2007;20(5):345–59.
- [243] **Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA.** UVR, vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol* 2005;81(6):1267–75.
- [244] **Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, et al.** 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999;189(4):711–8.
- [245] **Cui J, Shen LY, Wang GC.** Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97(3):410–6.
- [246] **Wu CS, Yu CL, Wu CS, et al.** Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol* 2004; 13(12):755–63.
- [247] **Hirobe T.** Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res* 2005;18(1):2–12.
- [248] **Imokawa G.** Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res* 2004;17(2):96–110.
- [249] **Karsli N, Akcali C, Ozgoztasi O, et al.** Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Int Med Res* 2014;42(3):799–805.

- [250] **Tzung TY, Ru'nger TM.** Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol* 1998; 67(6):647–50.
- [251] **Budiyanto A, Ueda M, Ueda T, et al.** Formation of cyclobutane pyrimidine dimers and 8-oxo-7,8-dihydro- 2'-deoxyguanosine in mouse and organocultured human skin by irradiation with broadband or with narrowband UVB. *Photochem Photobiol* 2002;76(4):397–400.
- [252] **Weischer M, Blum A, Eberhard F, et al.** No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;84(5):370–4.
- [253] **Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al.** Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159(4):931–5.
- [254] **Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al.** Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 2013;168(1):162–71.
- [255] **Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, et al.** British Association of Dermatologists. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151(2):283–97.
- [256] **Youssef R, Mashaly H, Safwat M, et al.** Lack of oxidative damage potential to DNA of different phototherapeutic modalities in dark-skinned individuals. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82(6):666–72.
- [257] **Balta's E, Nagy P, Bo'nis B, et al.** Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1266–7.
- [258] **Balta's E, Csoma Z, Igna'cz F, et al.** Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol* 2002;138(12):1619–20.

- [259] **Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J.** Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(5):727–31.
- [260] **Ostovari N, Passeron T, Zakaria W, et al.** Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg Med* 2004;35(2):152–6.
- [261] **Hadi S, Tinio P, Al-Ghaithi K, et al.** Treatment of vitiligo using the 308-nm excimer laser. *Photomed Laser Surg* 2006;24(3):354–7.
- [262] **Zhang XY, He YL, Dong J, et al.** Clinical efficacy of a 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(3):138–42.
- [263] **Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, et al.** Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br J Dermatol* 2005;152(5):981–5.
- [264] **Passeron T, Ortonne JP.** Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* 2006; 24(1):33–42.
- [265] **Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, et al.** The efficacy of excimer laser (308nm) for vitiligo at different body sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(5):558–64.
- [266] **Nova'k Z, Bo'nis B, Balta's E, et al.** Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrowband ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B* 2002; 67(1):32–8.
- [267] **Noborio R, Morita A.** Preferential induction of endothelin-1 in a human epidermal equivalent model by narrow-band ultraviolet B light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26(3):159–61.
- [268] **Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, et al.** Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(5):531–7.
- [269] **Bianchi B, Campolmi P, Mavilia L, et al.** Monochromatic excimer light (308 nm): an immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(4):408–13.

- [270] **Lan CC, Yu HS, Lu JH, et al.** Irradiance, but not fluence, plays a crucial role in UVB-induced immature pigment cell development: new insights for efficient UVB phototherapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26(3):367–76.
- [271] **Casacci M, Thomas P, Pacifico A, et al.** Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo—a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(7): 956–63.
- [272] **Hong SB, Park HH, Lee MH.** Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci* 2005;20(2): 273–8.
- [273] **Le Duff F, Fontas E, Giacchero D, et al.** 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol* 2010; 163(1):188–92.
- [274] **Lopes C, Trevisani VF, Melnik T.** Efficacy and safety of 308-nm monochromatic excimer lamp versus other phototherapy devices for vitiligo: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(1):23–32.
- [275] **Sun Y, Wu Y, Xiao B, et al.** Treatment of 308-nm excimer laser on vitiligo: a systemic review of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat* 2015;26(4):347–53.
- [276] **Xiao BH, Wu Y, Sun Y, et al.** Treatment of vitiligo with NB-UVB: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2015;26(4):340–6.
- [277] **Do JE, Shin JY, Kim DY, et al.** The effect of 308 nm excimer laser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(3): 147–51.
- [278] **Samia Esmat, MDa, Rehab A. Hegazy, MDa, Suzan Shalaby, MDa, Stephen Chu-Sung Hu, MBBS, MPhilb, Cheng-Che E. Lan, MD, PhDb** Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo *Dermatol Clin* 35 (2017) 171–192

- [279] **Koester W, Wiskemann A.** Phototherapy with UV-B in vitiligo. *Z Hautkr* 1990;65(11):1022–4 [in German]
- [280] **Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, et al.** Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the longterm treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999; 135(9):1061–6.
- [281] **El-Mofty M, Mostafa W, Youssef R, et al.** Ultraviolet A in vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22(4):214–6.
- [282] **Lan CC, Wu CS, Chiou MH, et al.** Low-energy helium-neon laser induces melanocyte proliferation via interaction with type IV collagen: visible light as a therapeutic option for vitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 161(2):273–80.
- [283] **Yu WT, Yu HS, Wu CS, et al.** Noninvasive cutaneous blood flow as a response predictor for visible light therapy on segmental vitiligo: a prospective pilot study. *Br J Dermatol* 2011;164(4):759–64.
- [284] **Lan CC, Wu CS, Chiou MH, et al.** Low-energy helium-neon laser induces locomotion of the immature melanoblasts and promotes melanogenesis of the more differentiated melanoblasts: recapitulation of vitiligo repigmentation in vitro. *J Invest Dermatol* 2006;126(9):2119–26.
- [285] **Koh MJ, Mok Z, Chong W.** Phototherapy for the Treatment of Vitiligo in Asian Children. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:192-197.
- [286] **Hallaji Z, Ghiasi M, Eisazadeh A et al.** Evaluation of the effect of disease duration in generalized vitiligo on its clinical response to narrowband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28:115-119.
- [287] **Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M et al.** Narrowband Ultraviolet B Phototherapy in Childhood Vitiligo: Evaluation of Results in 28 Patients. *Pediatr Dermatol* 2012; 29:160-165.

- [288] **Majid I.** Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26:230-234
- [289] **Bayoumi W, Fontas E, Sillard L et al.** Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. *Br J Dermatol* 2012; 166:208-211.
- [290] **Bae JM, Yoo HJ, Kim H et al.** Combination therapy with 308-nm excimer laser, topical tacrolimus, and short-term systemic corticosteroids for segmental vitiligo: A retrospective study of 159 patients. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:76-82.
- [291] **Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE.** Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:178-182..
- [292] **McDonagh AF.** Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome. *J Pediatr* 2011; 158:160-164.
- [293] **American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297.
- [294] **Mahé E, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P.** Neonatal blue-light phototherapy does not increase nevus count in 9-year-old children. *Pediatrics* 2009; 123:e896.
- [295] **Oláh J, Tóth-Molnár E, Kemény L, Csoma Z.** Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy. *Br J Dermatol* 2013; 169:243.
- [296] **Wintermeier K, von Poblitzki M, Genzel-Boroviczény O et al.** Neonatal blue light phototherapy increases café-au-lait macules in preschool children. *Eur J Pediatr* 2014; 173:1519-1525.
- [297] **Csoma Z, Tóth-Molnár E, Balogh K, et al.** Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: a twin study. *Pediatrics* 2011 Oct; 128:e856

- [298] **Csoma Z, Hencz P, Orvos H, Kemeny L et al.** Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *Pediatrics* 2007; 119:1037-1038.
- [299] **Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilisland D.** Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:196-199.
- [300] **Pavlosky M, Baum S, Shapiro D et al.** Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:727-729.
- [301] **Stern RS, Laird N.** The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73:2759-2764.
- [302] **Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al.** Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977; 68:328-335.
- [303] **Henseler T, Wolff K, Honigsmann H et al.** Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; 1:853-857.
- [304] **Menter A, Korman NJ, Elmetts CA et al.** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 5: guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:114-135.
- [305] **Guy GP, Berkowitz Z, Tai E et al.** Indoor Tanning Among High School Students in the United States, 2009 and 2011. *JAMA Dermatol* 2014; 150:501-511.
- [306] **Crall Cary S., Rork Jillian F., Delano Sophia, Huang Jennifer T.,** Phototherapy in Children: Considerations and Indications, *Clinics in Dermatology* (2016), doi: [10.1016/j.clindermatol.2016.05.018](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.018)
- [307] **Darne´ S, Stewart LC, Farr PM, et al.** Investigation of cutaneous photoadaptation to narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol* 2014;170(2):392–7.

- [308] **Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, et al.** Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol* 2014;23(4):219–23.
- [309] **Kandaswamy S, Akhtar N, Ravindran S, et al.** Phototherapy in vitiligo: assessing the compliance, response and patient’s perception about disease and treatment. *Indian J Dermatol* 2013;58(4):325.
- [310] **Benzekri L, Ezzedine K, Gauthier Y.** Vitiligo Potential Repigmentation Index: a simple clinical score that might predict the ability of vitiligo lesions to repigment under therapy. *Br J Dermatol* 2013;168(5): 1143–6.
- [311] **Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, et al.** Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol* 2005; 44(1):57–60.
- [312] **AlGhamdi KM, Kumar A, Moussa NA.** Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med Sci* 2012;27(1):237–49.
- [313] **AlGhamdi KM, Kumar A, Ashour AE, et al.** A comparative study of the effects of different low-level lasers on the proliferation, viability, and migration of human melanocytes in vitro. *Lasers Med Sci* 2015;30(5):1541–51.
- [314] **Shan X, Wang C, Tian H, et al.** Narrow-band ultraviolet B home phototherapy in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80(4):336–8.
- [315] **Tien Guan ST, Theng C, Chang A.** Randomized, parallel group trial comparing home-based phototherapy with institution-based 308 excimer lamp for the treatment of focal vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):733–5.
- [316] **Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, et al.** Feasibility, double-blind, randomised, placebocontrolled, multi-centre trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HILight trial: Home Intervention of Light therapy). *Trials* 2014;15:51. Available at: <http://www.medgadget>.

com/2015/06/2015-vitiligo-treatment-market-pipeline-review-size-demands-and-opportunities.html.

- [317] **Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al.** Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):370–1.
- [318] **Gauthier Y, Jouary T, Boutchenei S, Taieb A, Ezzedine K.** Conseils pratiques pour le Vitiligo [En ligne]. [Consulté le 1 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.dermatobordeaux.fr>.

# 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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

## مكانة المعالجة الضوئية في علاج البهاق عند الطفل وأعراضه الجانبية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة: سلمى بوجيلة**

المزودة في: 19 يناير 1993 بالخميسات

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بهاق - طفل - تشخيص - معالجة ضوئية - أعراض جانبية.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية