

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 136

**TROUBLES DE LA PIGMENTATION SOLUTIONS
THERAPEUTIQUES ET COSMETIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Hajar TOURABI
Née le 15 Août 1992 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Troubles de pigmentations – Vitiligo – Melasma – Pigmentation –
Prise en charge.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 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. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA 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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA 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

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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**

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



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

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
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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

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

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



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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE 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. SABBAB 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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

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

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
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

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
 Cardiologie
 Ophtalmologie



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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 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 Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra

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

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie

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

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

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
 Hématologie
 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

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

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 Taoufik*
 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
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

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
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

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
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

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
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



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*

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
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.

***Enseignants Militaires**

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

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

***Enseignants Militaires**

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.



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
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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



DEDICACES



A ma très chère et adorable mère :

MAHMOU ZAHRA

A celle que j'aime le plus au monde. Je vous dédie le fruit de votre amour, de votre tendresse et de votre abnégation même si je sais qu'aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance.

Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

A toi maman, l'être le plus cher, qui a su être à mon écoute, me réconforter, calquer mes humeurs...

Vous n'avez cessé de lutter pour m'éduquer, me rendre heureuse.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, mon ultime respect, ma gratitude et ma reconnaissance.

Que Dieu vous procure santé, bonheur, longue vie...

A mon très cher et adorable père :

TOURABI AHMED

A celui que j'aime le plus au monde.

*A la source de laquelle j'ai toujours puisé soutien, courage et
persévérance...*

*Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de
vos grands efforts et vos immenses sacrifices.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limites. J'espère rester toujours
digne de votre estime.*

*Que Dieu tout puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de
bonheur et vous accorde une longue et heureuse vie.*

A mon très cher mari :

AHMED RAMLI

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme soeur et la
lumière de mon chemin.*

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton
profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail
n'aurait vu le jour.*

*Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail
soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

A mon très cher frère Badr.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que je te porte.

Tu es pour moi une source de joie, de bonheur et d'inspiration.

J'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection la plus sincère.

Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de succès, de santé et de prospérité.

Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A la mémoire de mes grands-parents paternel, et maternel

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon coeur, je vous dédie
aujourd'hui ma réussite.*

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A tous mes oncles et tantes Famille Tourabi

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux.*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard,
et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous
mes voeux de bonheur et de santé.*

A mes adorables cousins et cousines

*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de
réussite, de santé et de bonheur.*

*A mes chères belles-mères Mme Khadija et Mme Bouchra et mes beaux
pères Monsieur Driss et Monsieur Mounir*

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

*Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon amour,
mon estime et ma reconnaissance.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous protéger et vous accorder meilleure santé
et bonheur éternel.*

*A ma très chère belle soeur Yasmine et mon très chère beau frère
Yassine*

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour
vous.*

Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements.

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur.*

A mes grands amis et collègues

Yasmine Guennoun, Maroua El msaq, Imane Mahmoudi, Hanae loughlam, Frarah Zouirchi, Ghizlane lafouissi, Mehdi Touhtouh, Amal eljirari, Sanae Amzil, Kenza Ouarda, Sofia Zine-eddine etc...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, soeurs et des amis sur qui je peux compter.

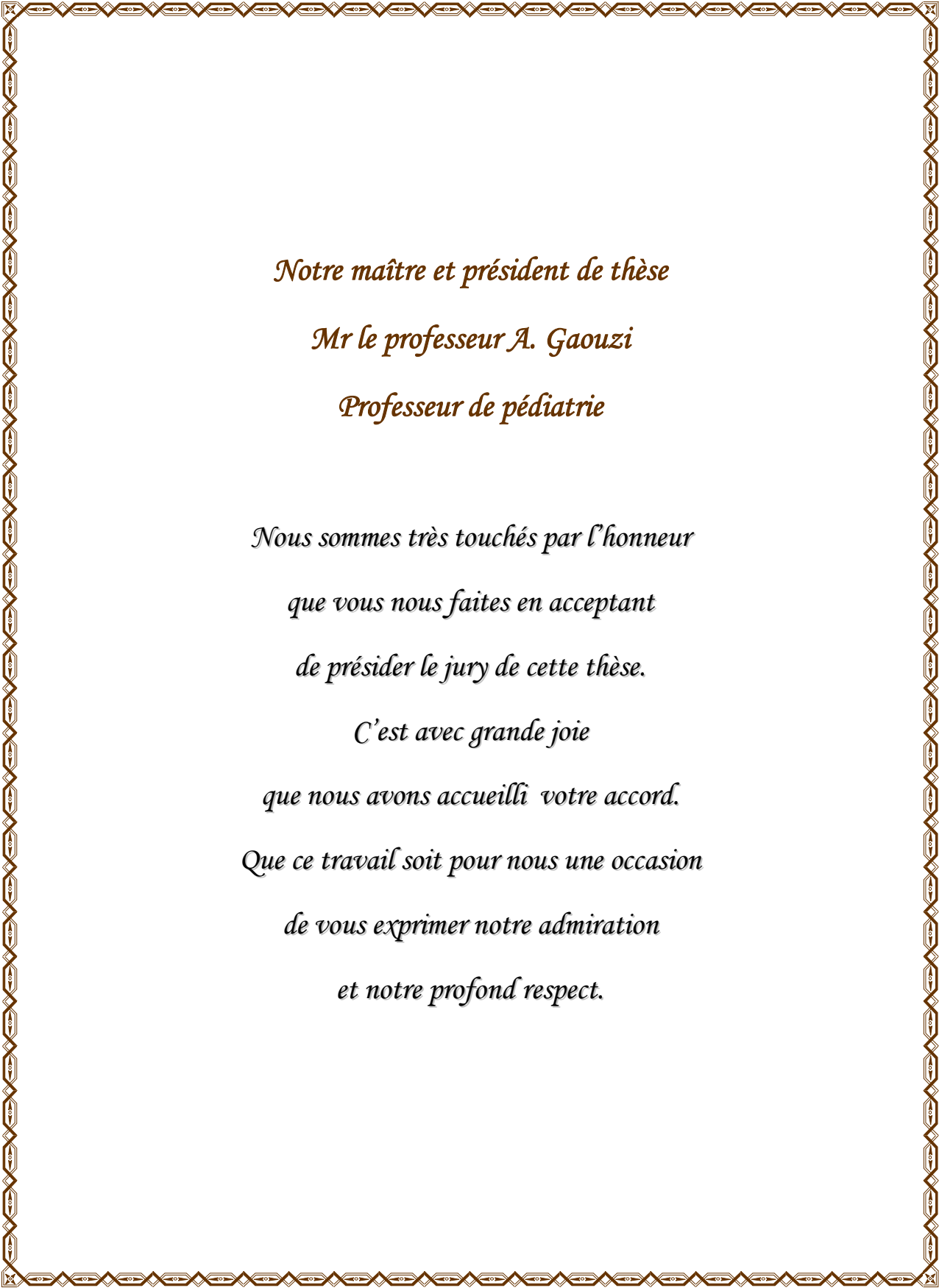
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Tous mes promotionnaires

Ensemble nous avons bâti notre avenir. Je vous renouvelle toute ma sympathie.

REMERCIEMENT





Notre maître et président de thèse

Mr le professeur A. Gaouzi

Professeur de pédiatrie

*Nous sommes très touchés par l'honneur
que vous nous faites en acceptant
de présider le jury de cette thèse.*

*C'est avec grande joie
que nous avons accueilli votre accord.*

*Que ce travail soit pour nous une occasion
de vous exprimer notre admiration
et notre profond respect.*

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Mr. SEKHSOUKH Yassine

Professeur de Microbiologie

Honorable maitre, nous tenons à vous déclarer

*nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et
avoir vérifié son élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le
respect et représentent le bon modèle à suivre.*

*Mais au de là de tous les mots de remerciements que nous vous adressons,
nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre
générosité.*

*Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Puisse ce
travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*

A notre maître et juge de thèse

Mme. TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

*Chère maître, le grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger
dans ce jury est pour nous donner l'occasion de vous assurer notre
admiration et notre profond respect.*

*Nous avons eu le privilège de profiter de votre enseignement en Troisième
année, Nous vous en remercions infiniment.*

*Votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait, font de
vous un modèle.*

*Qu'il me soit permis, chère Maître, de vous exprimer toute ma gratitude et
mes remerciements.*

A notre maître et juge de thèse

Mme. le Professeur Mona NAZIH

Professeur d'Hématologie

Nous sommes très touchés et reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçu et accepté de juger notre travail.

Votre jugement sera d'une grande valeur dans l'appréciation de ce travail.

*Veillez accepter, cher Maître, le témoignage
de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

Liste des illustrations



Liste des abréviations

ACTH	: adenocorticotrophine
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique
CMH I	: complexe majeur d'histocompatibilité classe I
CMH II	: complexe majeur d'histocompatibilité classe II
CT	: module carboxy-terminal (protéines CCN)
DDR1	: discoidin domain receptor 1
DHI	: 5,6 dihydroxyindole
DHICA	: acide 5,6 dihydroxyindole-2-carboxylique
DOPA	: dihydroxyphenylalanine
FPS	: follicules pilo-sébacés
GSK-3 β	: glycogène synthase kinase-3 β
ICAM	: inter cellular adhesion molecule
IC	: inhibiteurs de la calcineurine
IFN- α	: interféron α
IL (1 α , 6, 1 β ...)	: interleukine
MASI	: melasma Area and Severity Index
MC1R	: récepteur de la mélanocortine 1
MCHR1	: melanin concentrating hormon receptor 1
MCSF	: macrophage colony stimulating factor
MelasQoL	: melasma Quality of Life Scale
MITF	: microphthalmia associated transcription factor
PK	: phénomène de Koebner

PKA	: protéine kinase A
POMC	: proopiomélanocortine
ROS	: reactive oxygen species
TGF- α	: transforming growth factor alpha
TNF- α	: tumor necrosis factor alpha
TSP1	: thrombospondin 1
Tyr	: tyrosinase
Tyrp1	: tyrosinase related protein 1
Tyrp2	: tyrosinase related protein 2
UV	: ultraviolets
VETF	: vitiligo european task force
VM	: vitiligo muqueux
VNS	: vitiligo non-segmentaire
VS	: vitiligo segmentaire
VU	: vitiligo universalis
A-MSH	: alpha melanocyte stimulating hormone

Liste des figures

Figure 1 : Représentation 3D de la peau humaine avec les structures annexes	5
Figure 2 : Les différentes cellules de l'épiderme	6
Figure 3 : Différentes couches de l'épiderme	7
Figure 4 : Représentation d'un mélanocyte et des acteurs de la mélanogénèse au sein de l'EPU	9
Figure 5 : Représentation d'une Matrice extracellulaire	14
Figure 6 : Adipocytes vus par microscopie à balayage	14
Figure 7 : schéma des différentes annexes cutanées	15
Figure 8 : Schéma de la réaction chimique	22
Figure 9 : Synthèse des eumélanines	23
Figure 10 : Synthèse de phéomélanine	24
Figure 11 : Voies de synthèse des mélanines	26
Figure 12 : Unité mélano-épidermique, protéines mélanosomales et synthèse de mélanine ..	27
Figure 13 : Les mélanocytes isolés, observés en microscopie optique (gauche), Les observations faites par microscopie électronique dans le cytoplasme des mélanocytes (droite)	28
Figure 14 : La voie d'endocytose et la biogenèse des mélanosomes	29
Figure 15 : Transport des mélanosomes.	30
Figure 16 : Classification des types de peau selon Fitzpatrick	35
Figure 17 : Résumé des effets protecteurs induits par les POMC dans les mélanocytes.	45
Figure 18 : Papyrus Ebers (Musée de Leipzig)	50
Figure 19 : Extrait de sourate Al Mâidah (La table servie)	52
Figure 20 : Extrait de sourate AL IMRANE (La famille d'Imran)	52
Figure 21 : Patient atteinte du vitiligo	54
Figure 22 : vitiligo généralisé extensif avec des lésions plus ou moins symétriques chez un enfant (a), et un érythème au niveau des zones photoexposées chez un adulte (b)	55

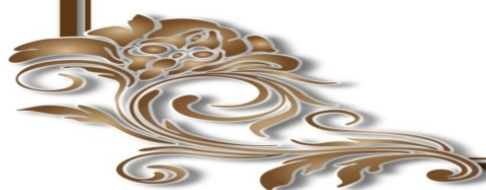
Figure 23 : Aspect de lésions vitiligineuses sous lumière de Wood	55
Figure 24 : Lésions périorificielles du VG intéressant la région péri-buccale et les pourtours oculaires	57
Figure 25 : Vitiligo multichrome au niveau de la jambe	58
Figure 26 : (a) vitiligo mineur de la face ; (b) son évolution vers une dépigmentation complète 6 mois plus tard	58
Figure 27 : Aspect typique du VS du visage avec une poliose traversant.....	60
Figure 28 : VS du membre supérieur gauche.....	61
Figure 29 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées	63
Figure 30 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées dispersées en aile de papillon (modèle lupique).....	63
Figure 31 : Représentation schématique des facteurs impliqués dans la physiopathologie du vitiligo.....	65
Figure 32 : Examen sous lampe de Wood	71
Figure 33 : (A) Vitiligo segmentaire affectant le segment V1 de la face avant le traitement (B) Repigmentation partielle après 1 an d'applications deux fois par jour de 0.1% de la pommade tacrolimus et des expositions au soleil.	74
Figure 34 : cabine de photothérapie (lit UVA1 medisun® XENIA)	76
Figure 35 : Schéma électronique d'un tube fluorescent	76
Figure 36 : Adolescent avec une dépigmentation étendue du vitiligo avant le traitement en juillet 1984	78
Figure 37 : Adolescent avec une excellente repigmentation de PUVA en novembre 1986. Le temps de traitement prolongé est typique.	79
Figure 38 : Greffe de mélanocytes non cultivés selon Gauthier	91
Figure 39 : Greffe de mélanocytes cultivés.	93
Figure 40 : Exemples cliniques de repigmentation du vitiligo vulgaris après réduction / suppression de H ₂ O ₂ épidermique par pseudocatalase PC-Kus	95
Figure 41 : Mélasma mandibulaire	100
Figure 42 : Mélasma centrofacial	100
Figure 43 : Mélasma malaire	100

Figure 44 : Comparaison entre la photographie avec la lumière visible (en haut) et avec l'utilisation de la lampe de Wood (en bas) mettant en évidence les limites des macules frontales de melasma	108
Figure 45 : Dériscopie (lumière polarisée) de la zone de transition: mélasme frontal (gauche) et peau saine (à droite). On peut observer le pigment brun et les télangiectasies plus intenses dans la zone touchée, formant un réseau irrégulier	108
Figure 46 : Formule chimique de l'hydroquinone	113
Figure 47 : Avant et après l'utilisation d'hydroquinone	115
Figure 48 : Résultats d'application d'une crème à 5% d'acide ascorbique, pendant seize semaines.....	117
Figure 49 : Bon résultat sur un mélasma épidermique après 10 mois d'application de N acétylcystéine (A, B)	118
Figure 50 : Acide 2-hydroxybenzoïque	120
Figure 51 : Acide kojique (C ₆ H ₆ O ₄ ; 5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4-pyrone	125
Figure 52 : Formule semi-développée de l'arbutine (hydroquinone-O-D-glucopyranoside).....	125

Liste des tableaux

Tableau I: exemples de camouflages disponibles en marché.....	83
Tableau II : Exemples d'autobronzants disponibles en marché.....	84
Tableau III : Cosmétiques dépigmentants de la gamme BIODERMA disponibles en pharmacie.....	128
Tableau IV : Cosmétiques dépigmentants de la gamme BIODERMA disponibles en pharmacie.....	129
Tableau V : Cosmétiques dépigmentants de la gamme CAUDALIE disponibles en pharmacie.....	130
Tableau VI : Cosmétiques dépigmentants de la gamme LIERAC disponibles en pharmacie.....	131

Sommaire



Introduction	1
Chapitre 1 : La peau	4
I. Généralités sur la peau	5
II. Description de la peau	6
1. Epiderme	6
1.1. Kératinocytes	7
1.1.1. Couche basale	7
1.1.2. Couche épineuse	8
1.1.3. Couche granuleuse	8
1.1.4. Couche cornée	8
1.2. Mélanocytes	9
1.3. Cellules de Langerhans	10
1.4. Cellules de Merkel	10
2. Jonction dermo-épidermique	10
3. Derme	11
3.1. Fibroblastes	12
3.2. Matrice ExtraCellulaire (MEC)	13
4. Hypoderme	14
5. Annexes cutanées	15
5.1. Glandes sudoripares	16
5.1.1. Glandes sudoripares apocrines	16
5.1.2. Glandes sudoripares eccrines	16
5.2. Follicules pilo-sébacés	16
III. Peau, un organe aux multiples fonctions	17
1. Fonction de protection	17
2. Fonction d'échange et de barrière	18
3. Fonction métabolique	19
3.1. Synthèse de vitamine D	19
3.2. Métabolisme des lipides	19

4. Fonction sensorielle	20
Chapitre 2 : Principe de la pigmentation de la peau.....	21
I. Mélanogenèse	22
1. Description des mélanines.....	22
1.1. Eumélanines	23
1.2. Phaeomélanines	24
2. Biosynthèse des mélanines et contrôle enzymatique de la mélanogénèse.....	24
2.1. Tyrosinase	25
2.2. Tyrosinase-related protein 1.....	25
2.3 Tyrosinase-related protein 2	26
3. Biosynthèse, transport et translocation des mélanosomes	27
3.1. Biosynthèse des mélanosomes	28
3.2. Transport des mélanosomes	29
3.3. Translocation des mélanosomes dans les kératinocytes	31
II. Coloration de la peau	31
III. Phototypes cutanés	33
1. Définition du phototype cutané	33
2. Classification de Fitzpatrick.....	34
2.1. Phototype	34
2.2. Phototype II.....	34
2.3. Phototype III	34
2.4. Phototype IV	34
2.5. Phototype V.....	34
2.6. Phototype VI	34
3. Pigmentation de la peau: une caractéristique adaptative de la peau humaine.....	35
IV. Régulation de la mélanogénèse.....	36
1. Mélanogénèse: un moyen biosynthétique de protection, non seulement grâce à la production de mélanine.....	36
2. Récepteur de la mélanocortine 1: un régulateur clé de la pigmentation.....	38
3. Récepteur de la mélanocortine 1: non seulement un régulateur de pigmentation..	40

4. Récepteur de la mélanocortine 1: un régulateur du stress oxydatif et de la réparation de l'ADN.....	41
5. Connexion α - MSH / récepteurs nucléaires: un lien de pertinence physiologique	43
6. Récepteur de la mélanocortine 1: un régulateur de signalisation lipidique	45
Chapitre 3 : Trouble hypopigmentaire : le vitiligo	47
I. Description de la maladie.....	48
1. Définition	48
1.1. Aspects historiques et anthropologiques du vitiligo.....	49
1.1.1. Vitiligo dans les écrits avant Jésus-Christ (av. J.-C) : avant l'apparition du terme "Vitiligo"	49
1.1.2. Références bibliques du vitiligo.....	51
1.1.3. Références arabes et musulmanes du vitiligo	52
2. Symptômes	53
3. Différents types de vitiligo	54
3.1. Vitiligo généralisé	54
3.1.1. Caractéristiques cliniques communes	54
3.1.2. Distribution	56
3.1.3. Variantes cliniques	57
3.1.3.1. Vitiligo inflammatoire.....	57
3.1.3.2. Vitiligo multichrome.....	57
3.1.3.3 Vitiligo mineur (Vitiligo Minor)	58
3.1.3.4. Vitiligo bleu.....	59
3.2. Vitiligo segmentaire	59
3.2.1. Définition.....	59
3.2.2. Caractéristiques cliniques	59
3.3. Vitiligo universalis	62
3.3.1. Définition et épidémiologie	62
3.3.2. Caractéristiques cliniques	62
3.4. Vitiligo muqueux.....	64
3.4.1. Définition.....	64

4. Physiopathologie :	64
4.1. Théorie auto-immune	66
4.2. Théorie neurale	67
4.3. Théorie oxydative	68
4.4. Théorie génétique intrinsèque	69
4.5. Théorie des pro-opiomélanocortines (POMC)	69
5. Diagnostic	70
II. Prise en charge	71
1. But	71
2. Traitements pharmacologiques	72
2.1. Dermocorticoïdes	72
2.1.1. Mécanisme d'action et propriétés	72
2.1.2. Efficacité dans le vitiligo	72
2.1.3. Effets indésirables	73
2.2. Inhibiteurs de la calcineurine (IC)	73
2.2.1. Mécanisme d'action et propriétés	74
2.2.2. Efficacité dans le vitiligo	74
2.2.3. Effets indésirables	75
3. Photothérapie	75
3.1. Puvathérapie	75
3.1.1. Cabines de photothérapie utilisées	75
3.1.2. Indications et modalités de traitement	76
3.1.3. Mécanisme d'action et propriétés	77
3.1.4. Efficacité de la PUVAthérapie	78
3.1.5 Effets indésirables, précautions d'emploi et contreindications	79
3.2. Photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)	80
3.2.1. Indications et modalités de traitement	80
3.2.2. Mécanisme d'action et propriétés	81
3.2.3. Efficacité des UVB	81
3.2.4. Effets indésirables et contre-indications	82

4. Solutions cosmétiques.....	82
4.1. Camouflage	82
4.2. Autobronzants	83
5. Traitement chirurgical: les greffes.....	85
5.1. Greffes tissulaires	86
5.1.1. Greffes de peau totale prélevée par biopsy-punch ou mini-greffes	86
5.1.1.1. Technique	86
5.1.1.2. Résultats	87
5.1.2. Greffes d'épiderme de « toits de bulles ».....	87
5.1.2.1 Technique	87
5.1.2.2. Résultats	89
5.1.3. Greffes ultraminces de peau	89
5.1.3.1. Technique	89
5.1.3.2. Résultats	90
5.2. Greffes cellulaires.....	90
5.2.1. Greffes de suspensions épidermiques non cultivées	90
5.2.1.1. Technique de Gauthier	90
5.2.1.2. Technique d'Olsson-Juhlin.....	91
5.2.1.3. Résultats	92
5.2.2. Greffes de cellules cultivées	92
5.2.2.1 Greffes de mélanocytes cultivés	92
Figure 39 : Greffe de mélanocytes cultivés	93
5.2.2.2. Greffes d'épiderme reconstitué avec des mélanocytes	93
5.2.2.3. Résultats	93
III. Proposition d'une nouvelle solution.....	94
Chapitre 4 : Trouble hyperpigmentaire : le mélasma	97
I. Description de la maladie.....	98
1. Symptômes	99
2. Différents types de mélasmas.....	99
3. Etiologie, Physiopathologie, et facteurs de risques	100

4. Diagnostic.....	107
5. Qualité de vie.....	111
II. Prise en charge	113
1. Traitement dépigmentant pharmacologique.....	113
1.1. Hydroquinone (HQ).....	113
1.2. Acide rétinoïque (Trétinoïne).....	115
1.3. Dermocorticoïdes	116
1.4. Vitamine C (L-Acide Ascorbique)	116
1.5. Dérivés phénoliques soufrés	117
2. Peeling Chimique.....	118
2.1. Alpha-hydroxyacides (AHA).....	119
2.2. Acide salicylique	120
2.3. Rétinoïdes	121
2.4. Acide linoléique	121
3. Thérapie légère et laser	121
3.1. Lumière intense pulsée	122
3.2. Laser Nd:YAG ou grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme.....	123
4. Solutions cosmétiques	124
4.1. Acide kojique	125
4.2. Arbutine et déoxyarbutine.....	125
4.3. Dérivés phénoliques soufrés : le 4-S-Cysteaminyphenol (4-SCAP) et dérivés N-acétylés	126
4.4. Glabridine	127
4.5. Acide ellagique.....	127
4.6. Analyse du marché des dépigmentants.....	127

Conclusion	132
-------------------------	------------

Résumé

References bibliographiques et webographiques

Introduction



La peau est l'organe vivant le plus lourd et le plus étendu du corps humain, la peau pèse entre 3,5 kilos et 4,5 kilos. Sa superficie totale peut aller jusqu'à 2 mètres carrés. Elle est extrêmement vascularisée, en constant renouvellement, la surface de la peau est bien plus qu'une simple enveloppe. Sa fonction principale est de fournir une barrière entre nous et l'environnement extérieur. Sans ce revêtement de protection, notre vie sur terre serait impossible.

Depuis des siècles l'apparence physique tient une place importante dans la vie sociale des Hommes et suit une mode déterminée par les standards de chaque époque. De ces «obligations» esthétiques, la couleur de la peau a toujours fait l'objet d'une attention particulière. En effet, au XVII^e siècle à la cour de Louis XIV il fallait être le plus «pur» possible avec une couleur de peau blanche. C'est pourquoi ils évitaient l'exposition au soleil en se promenant constamment sous une ombrelle et se couvraient de céruse. Actuellement, «l'idéal» est inversé et le culte du bronzage a pris le dessus, au point que des instituts ou des laboratoires cosmétiques proposent de vous bronzer artificiellement.

Malheureusement notre peau est un organe complexe et sa pigmentation n'est pas toujours homogène entraînant des désordres de type hypo ou hyper pigmentaires. Nous avons justement choisi de nous intéresser à ces troubles car même si ces pathologies sont bénignes, elles peuvent entraîner des difficultés d'intégration socioprofessionnelle pour les patients atteints voire même des affections psychologiques comme la dépression.

Pour comprendre ces phénomènes, nous avons étudié les mécanismes de la pigmentation cutanée que nous avons agrémentés de pathologies connues depuis bien longtemps mais ayant des réponses incomplètes quant à leur origine et leur traitement. En effet, le phénomène de pigmentation est très complexe, car il met en jeu de nombreuses enzymes très sensibles à l'environnement en particulier les variations de pH ou l'hydratation. C'est pourquoi il est difficile de connaître précisément à quel niveau de la cascade enzymatique a lieu le problème d'autant que les origines peuvent être diverses.

Cette thèse est structurée en 5 chapitres.

- Nous allons commencer par introduire l'anatomie de la peau humaine, nous décrirons dans un premier temps la peau, siège de la pigmentation.
- Le deuxième chapitre sera consacré à détailler et à expliquer les mécanismes de la pigmentation de la peau c'est-à-dire la melanogenèse.
- Dans une troisième partie nous allons exploiter le premier type de trouble de pigmentation, le trouble hypo pigmentaire du vitiligo qui sera développé avec ses probables origines ainsi que les solutions de prise en charge et une proposition de piste de recherche.
- De la même manière, la quatrième partie sera consacrée au trouble d'hyperpigmentations le mélasma, ses diverses étiologies, les traitements actuels et un axe de recherche.
- Enfin le chapitre 5 sera dédié à la conclusion et les perspectives de notre étude.

Chapitre 1 : Peau



I. Généralités sur la peau

La peau est définie comme étant l'organe de revêtement extérieur du corps de l'homme et des animaux, elle représente 10 % de la masse du corps humain. Elle doit sa souplesse et sa résistance aux couches tissulaires qui la constituent. Elle représente également l'organe de revêtement du corps humain.

Il s'agit d'une barrière entre le milieu extérieur et intérieur, elle joue un rôle primordial de protection de l'organisme contre les agressions extérieures et de communication avec le milieu environnant.

D'une surface de près de 2 m²... un tissu souple, lisse, résistant, extensible ou encore imperméable. La peau, organe le plus étendu du corps humain : la peau représente une surface de 1,5 à 2m² pour 3,5 kg environ (soit 1/16e du poids total) et a une épaisseur allant de 1,4 à 4 mm selon la localisation. Son pH varie entre 4,2 et 6,1.

Au niveau histologique, la peau dérive de deux tissus embryonnaires : l'ectoderme, à l'origine de l'épiderme et des annexes cutanées, et le mésoderme formant le derme et les vaisseaux sanguins. Elle est composée de trois couches de tissus superposées : l'épiderme en surface, le derme au centre et l'hypoderme en profondeur (Figure 1) [1].

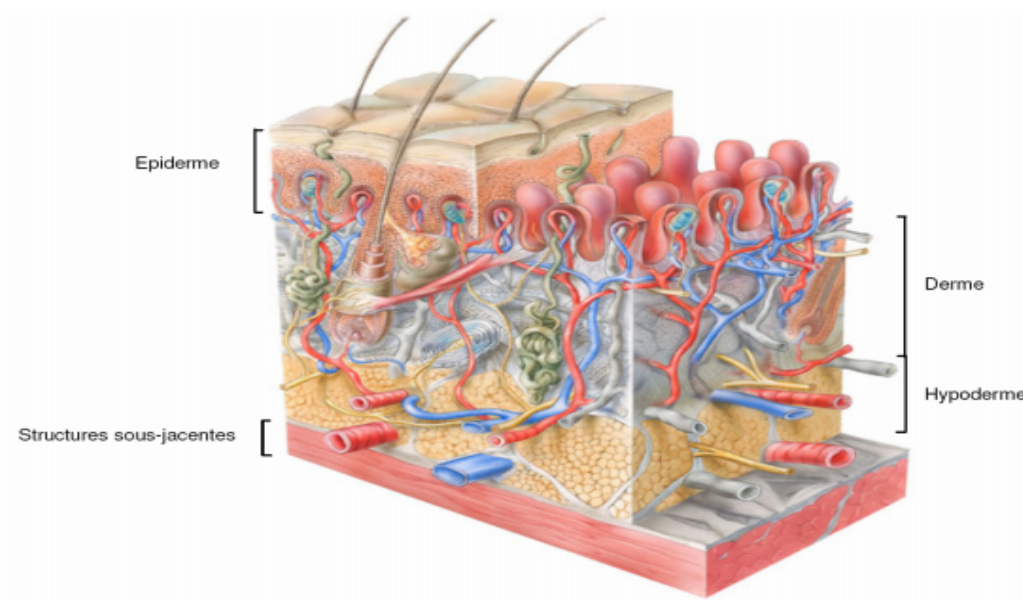


Figure 1 : Représentation 3D de la peau humaine avec les structures annexes [1].

II. Description de la peau

1. Epiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. il n'est irrigué par aucun vaisseau sanguin. Les cellules qui le composent sont alimentées par diffusion depuis le derme. Il contient, par contre, de nombreuses terminaisons nerveuses. L'épiderme est séparé du derme par la membrane basale.

Il est constitué d'un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé et mesure en moyenne 0,1mm d'épaisseur. Il est constitué de quatre populations cellulaires différentes:

- les kératinocytes,
- les mélanocytes,
- les cellules de Langerhans et
- les cellules de Merkel [2].

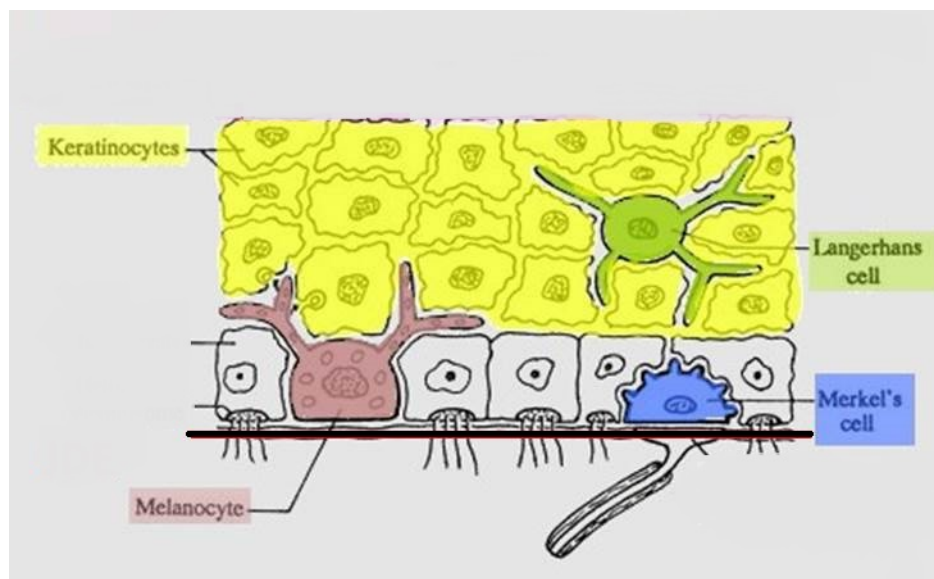


Figure 2 : Les différentes cellules de l'épiderme [3].

1.1. Kératinocytes

Les kératinocytes représentent 80 % de l'ensemble de ses cellules. Ce sont eux qui en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches et cellules superficielles pavimenteuses et anuclées. Les 20 % d'autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la surface : couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée « figure 2 » [4].

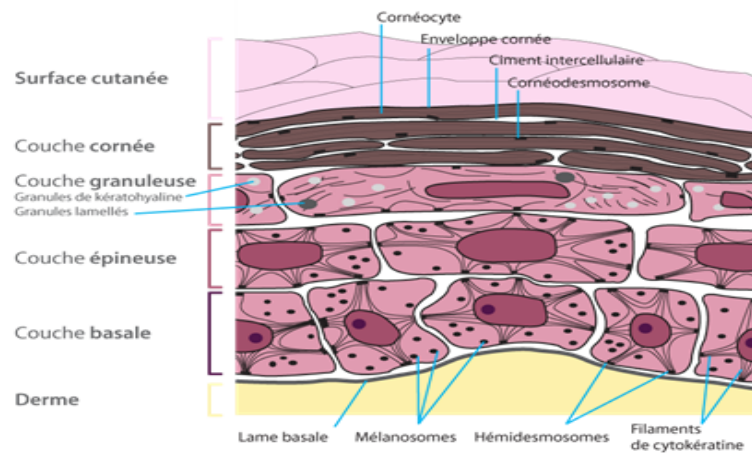


Figure 3 : Différentes couches de l'épiderme [5].

1.1.1. Couche basale

La couche basale aussi appelée « couche germinative », représente la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est en contact avec la jonction dermo-épidermique, ce qui permet de faire le lien avec le derme. Elle est composée d'une seule couche de cellules contenant principalement des kératinocytes (ils représentent 90% des cellules de l'épiderme). C'est une couche proliférative, les cellules qui la composent ne sont pas différenciées mais elles ont la capacité de synthétiser des protéines d'adhésions du derme qui sont les hémidesmosomes et la matrice extracellulaire de la membrane basale. Elles permettent aussi le renouvellement de l'épithélium (figure3).

1.1.2. Couche épineuse

La couche épineuse est aussi appelée couche du corps muqueux de Malpighi ou stratum spinosum. Elle est constituée de 5 à 6 couches de cellules de formes polygonales qui sont attachées entre elles par les desmosomes. Ces cellules sont des kératinocytes (cellules amplificatrices) de la couche basale qui ont migré. Elles possèdent en général un gros noyau vésiculeux contenant souvent deux nucléotides et de nombreux ribosomes. La quantité de kératine présente dans les kératinocytes est plus importante que dans les kératinocytes de la couche basale. Plus elles vont se rapprocher de la couche supérieure plus elles vont avoir tendance à s'aplatir. Le nombre de desmosomes est plus important 20 dans cette couche que la précédente ce qui lui confère une très grande résistance mécanique [6].

1.1.3. Couche granuleuse

La couche granuleuse est formée de 3 couches de kératinocytes en phase terminale de différenciation. Ils sont de forme aplatie et vont perdre, au fur et à mesure de leur migration, leur noyau. Les kératinocytes se différencient et nous retrouvons deux sortes de nouvelles granulations : la kératohyaline qui contient des profilagrines et les kératinosomes (ou corps d'Odland) qui eux contiennent des lipides qui servent à l'adhésion des cellules en association avec les desmosomes. Les profilagrines sont les précurseurs de la filagrine. Cette dernière permet également d'agréger les cellules entre elles dans la couche supérieure [6].

1.1.4. Couche cornée

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Son épaisseur varie selon les zones du corps en fonction des besoins. Elle est d'environ 2 mm au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds et de 0.6 mm au niveau des paupières.

Elle est formée de 3 couches :

- Stratum lucidum (couche claire) : cette couche n'est présente qu'au niveau des plantes des pieds et des paumes des mains.
- Stratum compactum (couche compacte): elle représente la couche cornée proprement dite. Dans cette couche, les cellules sont encore très soudées entre elles.

-Stratum disjonctum (couche desquamante) : elle correspond à la couche la plus externe. Dans cette couche, les kératinocytes sont totalement différenciés et appelés des cornéocytes. (figure3).

Les cornéocytes ne possèdent plus de noyaux et sont constitués 21 principalement de kératine et de substance hygroscopique permettant une fixation de l'eau. Ils sont disposés de manière très régulière et fixés par un « ciment lipidique » composé par des acides gras polyinsaturés, des céramides, et du cholestérol. C'est à ce niveau que nous observons le phénomène de desquamation [6].

1.2. Mélanocytes

Les mélanocytes représentent la deuxième plus grande population cellulaire de l'épiderme soit près de 13% des cellules totales. Ce sont des cellules dendritiques situées dans la couche basale de l'épiderme, intercalées entre les kératinocytes. Chaque mélanocyte est en relation étroite avec 36 kératinocytes environ, via de longues dendrites, afin de former une unité structurale appelée « Epidermal Melanin Unit » (EPU) (Figure 4). Ils sont également retrouvés dans le bulbe pileux ou la rétine.

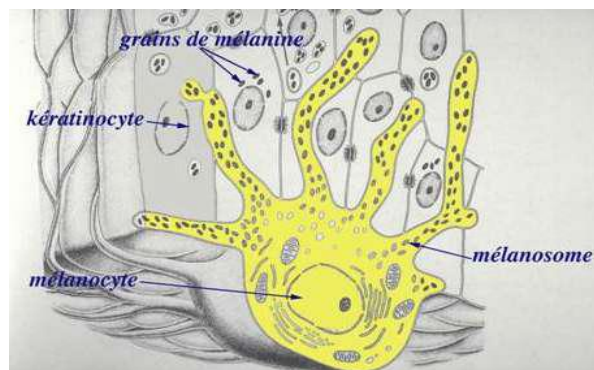


Figure 4 : Représentation d'un mélanocyte et des acteurs de la mélanogénèse au sein de l'EPU [7].

La fonction principale des mélanocytes est d'assurer la mélanogénèse, caractérisée par la synthèse de pigments plus ou moins foncés, les mélanines, responsables de la coloration de la peau. Elle se produit au sein d'organites appelés mélanosomes qui migreront ensuite le long des dendrites et jusqu'aux kératinocytes appartenant à l'EPU. Le principe de la pigmentation de la peau sera détaillé dans une partie ultérieure [7-9].

1.3. Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques, localisées dans les couches suprabasales de l'épiderme, c'est-à-dire situées au dessus de la couche basale présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales.

En effet, les cellules de Langerhans sont d'abord produites au niveau des organes hématopoïétiques ; elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a.

Elles constituent une première ligne de défense immunitaire contre les particules exogènes qui auraient réussi à franchir la barrière cutanée. En effet, grâce aux antigènes de classe II exprimés à leur surface, les cellules de Langerhans sont capables de reconnaître les particules

Étrangères néfastes puis d'initier et de propager une réponse immunitaire à leur rencontre [4,10].

1.4. Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal, qui ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (Poil, ongle, glandes sudorales).

Les cellules de Merkel sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme interfolliculaire ; elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Parfois, plusieurs cellules de Merkel sont regroupées en amas de 10 à 80 cellules et forment un disque (disque de Pinkus ou corpuscule tactile ou corpuscule de Merkel), en particulier au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts [4].

2. Jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est une structure complexe macromoléculaire de 100 nm d'épaisseur, qui constitue une interface épithéliummésenchyme aux multiples

fonctions[11,12]. La jonction dermo épidermique est le fondement de l'organisation tissulaire des deux composants principaux de la peau (épiderme, derme) et de la cicatrisation. C'est un substrat d'adhérence cellulaire, un lieu de stockage de cytokines, et une barrière chimique et physique. Cette dernière fonction est particulièrement importante, car c'est par la jonction dermo-épidermique que la cohésion entre l'épiderme et le derme s'effectue, ce qui permet une résistance aux forces de traction cutanée externes.

Pour que cette cohésion soit forte, la jonction dermo-épidermique est constituée d'un réseau de macromolécules qui forment la membrane basale et de structures d'adhérence particulières [13].

3. Derme

Véritable charpente de la peau, il s'agit d'un tissu conjonctif fibro-élastique constitué de cellules fixes que sont les fibroblastes et de cellules mobiles que sont les cellules sanguines. À ces cellules s'associent la Matrice extracellulaire constituée de fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides et parmi eux l'acide hyaluronique identifiée par le bleu de toluidine. Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, ce dernier ne contenant pas de vaisseaux, ce qui est important à savoir.

Le derme comprend également d'importantes ramifications vasculaires, un vaste réseau nerveux et des annexes cutanées. Son épaisseur varie considérablement selon le sujet et la région mais on pense qu'elle est comprise entre 1 et 4mm. Il assure à la peau souplesse, hydratation, nutrition et élasticité [14,10].

Le derme comporte deux régions dont seule la première a une individualité histophysiologique :

- Derme superficiel = adventiciel = papillaire

Il représente 1/5 de l'épaisseur totale du derme [14]. Cette zone est formée de tissu conjonctif lâche composé de fines fibres de collagène de type I associé au type III, souvent orientées vers la membrane basale dermo-épidermique. Sont également présentes des fibres

élastiques dirigées verticalement dans les papilles dermiques [10]. Une grande densité de fibroblastes permet une activité métabolique intense et la synthèse des nombreux protéoglycanes. Par conséquent, le derme papillaire contient une plus grande proportion de gel interfibrillaire que le derme réticulaire [10]. Son épaisseur varie de 50 à 200 μm . Dans cette zone du derme, on retrouve un vaste réseau sanguin et lymphatique assurant la nutrition des épithéliums sus-jacents ainsi que les échanges hormonaux. Il contrôle en partie l'absorption percutanée grâce au débit sanguin et lymphatique. Il exerce une fonction architecturale, héberge l'essentiel des terminaisons nerveuses responsables de la fonction sensorielle de la peau. Il contribue à la fonction immunitaire de la peau en permettant le transit des cellules immunocompétentes [10].

- **Derme réticulaire**

Il représente les 4/5 de l'épaisseur totale du derme [14]. Il se distingue du derme papillaire par un tissu conjonctif dense, constitué de fibres grossières d'élastine, de faisceaux de collagène de type I parallèles à la surface cutanée et d'une faible quantité de gel interfibrillaire [14,15]. C'est un tissu pratiquement dépourvu de cellules et sans vascularisation, d'une épaisseur de 750 μm à 3mm [13]. Il héberge les annexes cutanées [10].

3.1. Fibroblastes

Les principales cellules constituant le derme sont des fibrocytes, dénommés fibroblastes lorsqu'ils reprennent une activité proliférative [10].

Longues cellules fusiformes, les fibroblastes ont un noyau ovale et un cytoplasme peu développé. Plus ils se trouvent profondément dans le derme, plus leur taille augmente. Ils sont essentiellement présents dans le derme papillaire, proche de l'épiderme.

La principale fonction des fibroblastes est de synthétiser les constituants de la matrice extracellulaire. Ils assurent aussi son remodelage grâce à des métalloprotéases et régulent la prolifération et la différenciation des kératinocytes épidermiques via la synthèse de facteurs de croissance et cytokines [4,9].

3.2. Matrice ExtraCellulaire (MEC)

La matrice extracellulaire est un ensemble complexe. Synthétisée par les fibroblastes, elle se compose de fibres de collagène et d'élastine et d'un gel, la substance fondamentale, constitué de mucopolysaccharides. Les fibres de collagène constituent 70% de la trame du derme et confèrent à la peau sa résistance aux tensions et aux tractions. Les fibres d'élastine sont quant à elles capables de s'étirer et de revenir en place après déformation, assurant souplesse et élasticité cutanée. Les mucopolysaccharides de la substance fondamentale sont les glycoprotéines et les protéoglycanes. Par leur caractère hydrophile, ils sont capables de retenir jusqu'à 1000 fois leur poids en eau, permettant à la peau de rester hydratée. Les principales glycoprotéines retrouvées sont les laminines et les fibronectines, elles ont un rôle de structure. Les principaux protéoglycanes du derme sont les lumicans, versicans, décorines, biglycan et acides hyaluroniques. Ils assurent un rôle structural et fonctionnel (résistance à la compression...) [9,16].

Elle remplit les espaces entre les cellules (espace extracellulaire), et possède plusieurs fonctions [16]

- Elle aide à l'association des cellules pour former un tissu cohérent,
- Elle contrôle la mobilité cellulaire,
- Elle assure la résistance mécanique dans certains tissus comme les os, les parois des artères, les tendons et les ligaments.

La matrice extracellulaire est présente à tous les niveaux de l'organisme, mais son abondance et sa composition varient selon les tissus [17].

Elle peut prendre différentes formes dans les tissus ; elle peut être liquide, gélatineuse ou très dure. Chaque tissu possède ses propres caractéristiques biologiques, fonctionnelles et morphologiques.

Cette diversité est essentiellement due à :

- Nature des cellules,
- Composition moléculaire de la matrice extracellulaire,
- Proportion relative entre cellules et matrice extracellulaire dans les tissus [16].

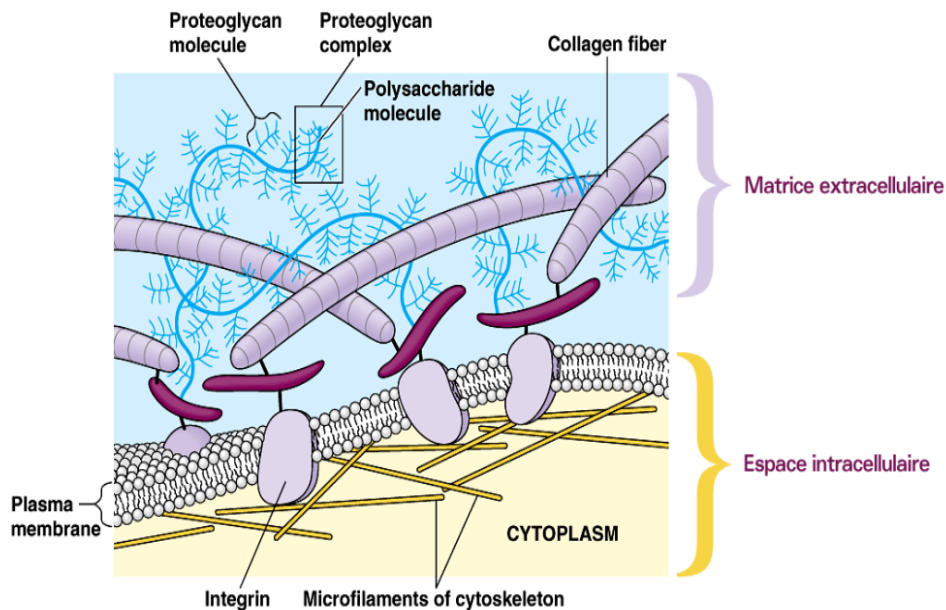


Figure 5 : Représentation d'une Matrice extracellulaire [18].

4. Hypoderme

Couche cutanée la plus profonde et la plus épaisse de la peau. Il est étroitement relié au derme par les fibres de collagène et d'élastine. Richement vascularisé et innervé, c'est un tissu conjonctif lâche essentiellement constitué de cellules graisseuses : les adipocytes [19].

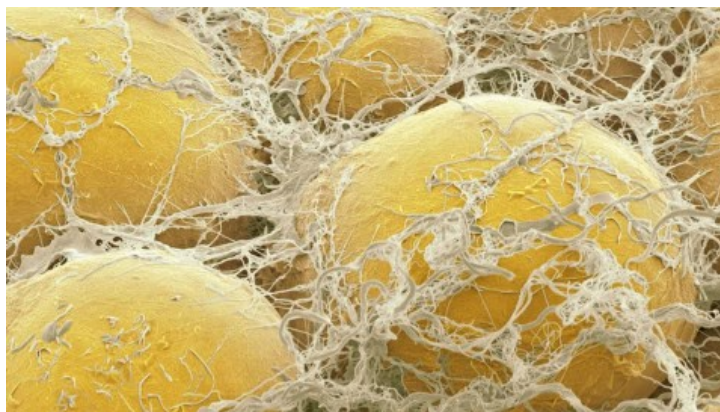


Figure 6 : Adipocytes vus par microscopie à balayage [20].

Ces derniers peuvent contenir des gouttelettes de triglycérides, qui seront une source d'énergie importante permettant de s'affranchir des variations quotidiennes des apports énergétiques. Afin de constituer des réserves d'énergie puis de les restituer par la suite, 2 phénomènes étroitement liés vont se dérouler au sein même des adipocytes : la lipogenèse et la lipolyse [19].

Ce tissu sous-cutané constitue une réserve d'énergie et de nutriments, il module la mise en circulation des graisses emprisonnées dans les adipocytes via la circulation sanguine, assure une certaine protection mécanique aux structures sous-jacentes et joue un rôle essentiel dans le processus de thermorégulation.

Lors d'un effort intense ou d'un jeun, l'organisme libérera les graisses qui seront alors transformées en énergie [10, 14, 22].

5. Annexes cutanées

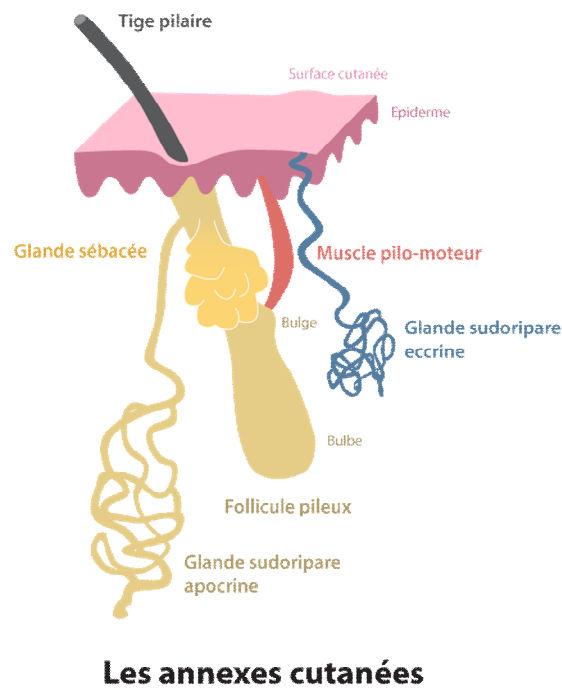


Figure 7 : schéma des différentes annexes cutanées [15].

5.1. Glandes sudoripares

Ce sont des glandes sécrétant la sueur. On les divise en deux types : les glandes sudoripares eccrines et apocrines.

5.1.1. Glandes sudoripares apocrines (fig7)

Les glandes sudoripares apocrines sont présentes dans des régions déterminées de l'organisme : creux axillaire, pubis, scrotum, petite lèvre, région péri-anale, conduit auditif externe, paupières, et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Leur rôle chez l'homme n'est pas connu. Elles sont tubuleuses, contournées et sont constituées d'une portion sécrétrice et d'un canal excréteur. – La portion sécrétrice siège volontiers dans l'hypoderme, plus profondément que les glandes sudoripares eccrines. Leur lumière est large.

Elles comportent un seul type de cellules glandulaires cylindriques ou cubocylindriques ; entre la membrane basale et les cellules glandulaires se trouve également une assise discontinue de cellules myo-épithéliales. – Le canal excréteur est formé de deux assises de cellules cubiques. Il vient déboucher dans le conduit pilo-sébacé, en aval de la glande sébacée. Le produit de sécrétion est opaque, gras et alcalin. Il est sécrété sur un mode apocrine : élimination du pôle apical des cellules, mais les parties basales et moyennes restent en place pour régénérer les éléments perdus.

5.1.2. Glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares (sudorales) eccrines sont réparties sur toute la surface de la peau, très abondantes au niveau des paumes et des plantes, et abondantes au niveau du dos des mains et du cuir chevelu (fig. 7). Elles n'existent que chez les mammifères et surtout chez les primates : 2 à 5 milliards au total chez l'homme. Elles élaborent un liquide aqueux, incolore et salé, la sueur. Ce sont des glandes exocrines tubuleuses simples pelotonnées, avec une portion sécrétrice et un canal excréteur (figure7) [4].

5.2. Follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés [22] comportent le poil et ses gaines, des glandes sébacées et, dans certains territoires, un muscle arrecteur et/ou des glandes sudorales apocrines (Figure

7). Les glandes sudorales eccrines sont toujours indépendantes des poils. Par définition, l'isthme est la zone où s'abouchent les glandes sébacées. La région sus-isthmique comprend la tige pileaire et l'infundibulum, cavité en communication avec la surface de la peau, bordée par un épithélium en continuité avec l'épiderme. La région sous-isthmique est formée par la racine du poil et ses gaines, épithéliale externe (GEE) et épithéliale interne (GEI). La zone particulièrement importante où sont situées les cellules souches du poil est parfois visible sous forme d'un renflement (buldge), situé juste sous l'insertion du muscle arrecteur [23].

Les FPS sont distribués sur toute la surface de la peau, à l'exception des paumes, des plantes et des faces latérales des doigts et des orteils.

Les rapports entre le poil et les glandes sébacées déterminent trois types de FPS :

(1)terminaux, au niveau des cheveux, de la barbe, du pubis et des aisselles, (2) velus (lanugineux), les plus nombreux, principaux producteurs de sébum et (3) sébacés, présents sur le visage et le haut du tronc, et impliqués dans la pathogénie de l'acné.

Les premiers, implantés dans la peau jusqu'à l'hypoderme, ont des poils raides, épais et longs, occupant toute la largeur de l'infundibulum, et des glandes sébacées rudimentaires ; les deuxièmes sont des follicules miniatures, donnant un duvet chez la femme, des poils plus épais et plus longs chez l'homme ; les troisièmes sont caractérisés par un petit poil insignifiant au sein d'un infundibulum très profond, à la partie basse duquel s'abouchent de nombreuses et volumineuses glandes sébacées [24].

III. Peau, un organe aux multiples fonctions

Elles sont multiples, souvent méconnues. Toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs fonctions. Leur connaissance est donc indispensable avant tout geste esthétique.

1. Fonction de protection

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes. Elle évite également les pertes de fluide corporel et représente une membrane semi-perméable face au liquide

extérieur. La peau protège aussi notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV, et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons. La peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Par contre, certains champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes. Enfin, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation [10].

Citons quelques exemples de protection cutanée :

- La couche cornée et le derme sont les deux structures qui absorbent le mieux les chocs mécaniques grâce aux propriétés élastiques, extensibles et compressibles de ce dernier.
- La protection contre les agressions chimiques est assurée par la kératine de la couche cornée, la thermorégulation est quant à elle assurée par la vascularisation cutanée et les glandes sudoripares dermiques qui jouent un rôle important dans la protection contre la chaleur (aussi bien les pertes que les accumulations).
- La synthèse de mélanines, qui donnent à la peau sa pigmentation, constitue le principal mode de protection de la peau contre l'agression par les UV. En effet, elles permettent de les absorber et de les réfléchir.
- Enfin, la protection antimicrobienne passe par l'épiderme via l'acidité du film hydrolipidique et par le derme qui instaure une réponse inflammatoire rapide en cas de contamination (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, arrivée des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et cellules de langerhans sur le site inflammatoire) [8,10].

2. Fonction d'échange et de barrière

L'épiderme est un épithélium de revêtement. Sa fonction particulière est de constituer une barrière protégeant efficacement le milieu interne de l'environnement et, en tout premier lieu, de la dessiccation. En effet, l'eau est un constituant majoritaire de notre organisme. Dans la peau, l'eau est majoritairement répartie dans le derme où elle forme un gel semi-fluide avec

différentes protéines de structures ; l'épiderme ne renferme plus que 120 ml d'eau et la couche cornée en surface à peine 20 ml. C'est principalement grâce à cette hydrophobicité que la couche cornée joue un rôle de barrière à la diffusion de l'eau et permet d'éviter la dessiccation de l'individu.

La couche cornée, étape ultime de la différenciation des kératinocytes, est schématiquement constituée de piles de cellules anucléées, aplaties, les cornéocytes soudés dans les couches profondes par des jonctions serrées et par un ciment extracellulaire dans lequel les lipides ont un rôle capital (céramides++, acides gras libres, triglycérides, cholestérol) [10].

3. Fonction métabolique

Notre peau intervient dans deux processus métaboliques : la synthèse de vitamine D et le métabolisme des lipides :

3.1. Synthèse de vitamine D

Lors de l'exposition solaire, le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) présent dans la peau est transformé en prévitamine D3, puis en vitamine D3 [24].

La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore elle stimule la minéralisation osseuse, cette dernière joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Un déficit en vitamine D a pour conséquence des troubles de croissance chez l'enfant (rachitisme) et une augmentation du risque de fractures chez l'adulte (ostéomalacie). Plus les taux plasmatiques sont bas, plus la PTH est élevée, avec risque d'hyperparathyroïdie secondaire pouvant aggraver une ostéoporose [25].

3.2. Métabolisme des lipides

La lipogenèse ainsi que la lipolyse sont assurées grâce au tissu adipeux (hypoderme), il joue un rôle primordial dans le stockage et la libération des lipides, gérant ainsi les réserves énergétiques de l'organisme selon les besoins et les approvisionnements.

Après de copieux repas, le Tissu Adipeux stocke l'énergie excédentaire sous forme de triglycérides (TG), c'est la lipogenèse. L'adipocyte est capable d'accumuler des quantités

incroyablement élevées de TG, qui sont stockés au sein de gouttelettes lipidiques intracellulaires entourées de protéines appelées périlipines, sans causer de lipotoxicité

Le jeûne induit le catabolisme de ces TG en acides gras (AG) libres et en glycérol, qui sont libérés dans la circulation, c'est la lipolyse [26].

4. Fonction sensorielle

Des terminaisons nerveuses contenues dans la peau et notamment le bout des doigts permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet ainsi à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur.

La peau possède différents types de terminaisons nerveuses et de récepteurs qui réagissent en fonction de stimuli différents et renvoient des informations interprétables par le cerveau :

- des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome amyélinique destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques ;
- des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisée ou amyélinique ;
 - des terminaisons nerveuses libres ;
- des terminaisons nerveuses du complexe de Merkel ;
- des terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause, et de Ruffini. Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme ;
- les terminaisons nerveuses libres pénètrent dans l'épiderme.

Elles comprennent des mécanorécepteurs C : Ce sont des récepteurs à la pression peu sensible à l'étirement, des thermorécepteurs (chaud et froid répartis dans toute la peau), des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la piqure, aux températures supérieures à 40 ° ou inférieure à 20 °. Ils ne sont pas sensibles en général aux stimuli des mécanorécepteurs. [10].

*Chapitre 2 :
Principe de la pigmentation
de la peau*



I. Mélanogenèse

La fonction principale des mélanocytes matures est la synthèse des mélanines ou mélanogenèse.

Les mélanines sont produites par des cellules spécialisées, les mélanocytes, qui dérivent de la crête neurale. Dans la peau, les mélanocytes se localisent dans l'assise basale de l'épiderme et dans le bulbe pileux et la paroi folliculaire. La mélanogenèse se déroule au sein d'un organelle intracytoplasmique de la famille des lysosomes sécrétoires, appelé mélanosome.

Deux familles de mélanines sont produites,

- les eumélanines de couleur brune ou noire
- et les phaéomélanines de couleur jaune ou rouge-orangé, qui sont moins photoprotectrices.

Trois enzymes principales mises en jeu de la mélanogenèse ont été identifiées : la tyrosinase et les tyrosinases related proteins 1 et 2 [27].

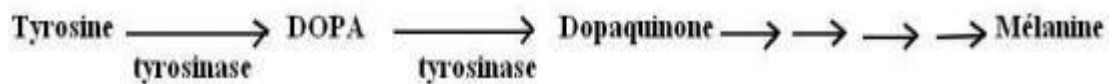


Figure 8 : Schéma de la réaction chimique [30].

La synthèse de la mélanine se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, catalysée par une enzyme, la tyrosinase. La tyrosine se transforme en DOPA qui est ensuite oxydée en Dopaquinone. Après plusieurs autres réactions chimiques, il y a création de mélanine. (figure8) [28].

1. Description des mélanines

Les mélanocytes humains produisent deux types chimiquement distincts de mélanines, l'eumélanine, un pigment de couleur brun-noir et, la pheomélanine, un pigment de couleur jaune-rouge [29,30,31].

1.1. Eumélanines

Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire, à haut poids moléculaire, insolubles dans la plupart des solvants. Formées par la polymérisation de plusieurs centaines de radicaux phénols oxydés en fonction quinone, elles se cyclisent pour former un corps chimique absorbant totalement la lumière, d'où leur couleur noire ou foncée. Les phaéomélanines sont caractérisées par leur couleur jaune orangé, elles sont solubles dans les bases. Elles contiennent de l'azote et du soufre et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas [32].

Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1 000 fois supérieur à celui des phaéomélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV [27].

L'eumélanine est un copolymère fortement hétérogène consistant d'unités de DHI (DiHydroIndole) et de DHICA (DiHydroxyIndole Carboxylic Acid.) sous forme réduite ou oxydée et la pheomélanine est principalement composée de dérivés benzothiazine contenant du soufre. Les mélanines sont synthétisées à partir de la tyrosine fournie de façon exogène par la circulation sanguine. Les tyrosines sont oxydées par la tyrosinase et métabolisée en DOPAs puis en DOPAquinones qui sont automatiquement oxydés en composés indole. Ces composés indole se lient entre eux pour former l'eumélanine [33] (figure 9).

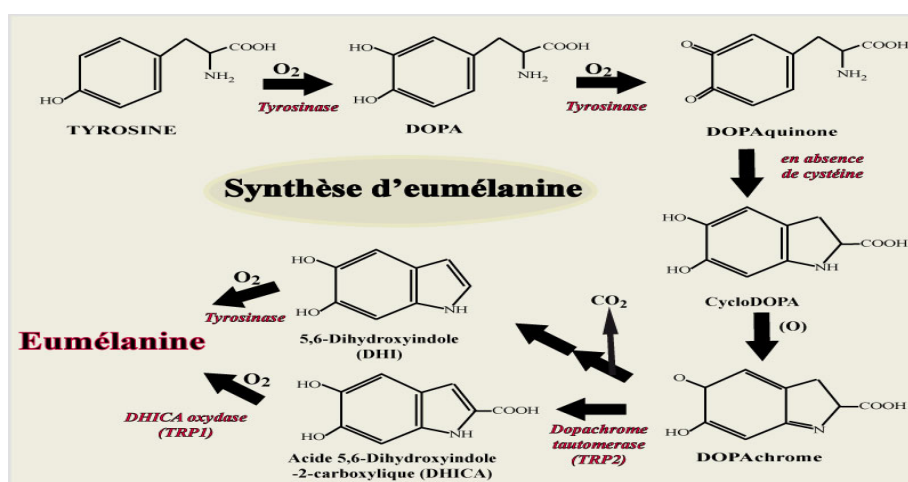


Figure 9 : Synthèse des eumélanines [34].

1.2. Phaeomélanines

La phéomélanine est prédominante chez les sujets à peau claire, particulièrement en association avec les cheveux roux et les taches de rousseur correspondent à une pigmentation rouge/orange [35].

La voie de la production de la phéomélanine 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-S-cysteinyl DOPA qui polymérisent pour former la phéomélanines [36].

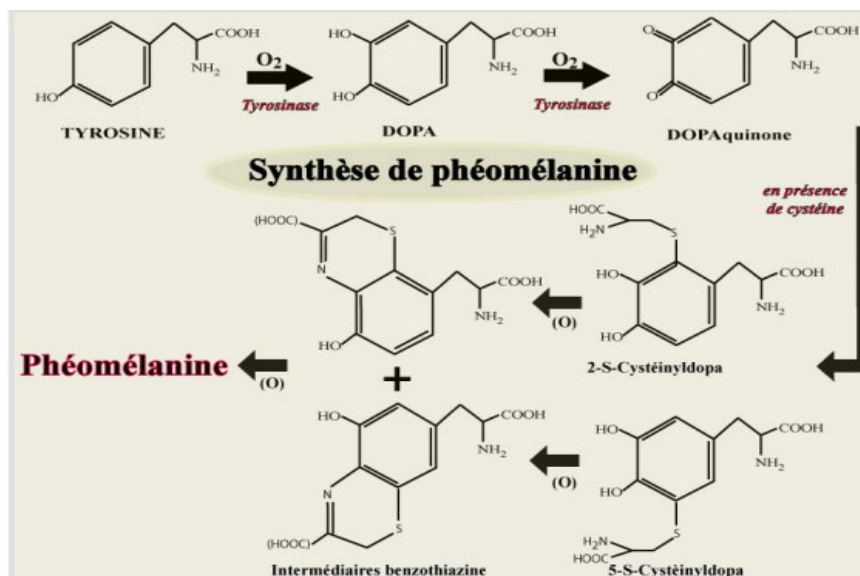


Figure 10 : Synthèse de phéomélanine [37].

2. Biosynthèse des mélanines et contrôle enzymatique de la mélanogénèse

La mélanogénèse consiste en une série de réactions catalysée par trois enzymes : la tyrosinase, la Tyrosinase Related Protein 1 (TRP-1) et la Tyrosinase Related Protein 2 (TRP-2 ou DCT, Dopachrome Tautomérase). Le substrat de la première réaction est la tyrosine, un acide aminé soufré, qui est successivement transformé en Dopa puis en Dopaquinone par la tyrosinase. L'étape suivante diffère selon qu'il s'agisse de l'eumélanogénèse ou de la

phaeomélanogénèse. Dans le premier cas, TRP-1 et TRP-2 interviennent et dans le second, la présence de dérivés soufrés, le glutathion ou la cystéine, conduit à la formation de phaeomélanines [40] (figure11).

2.1. Tyrosinase

Elle est codée par le locus albino présent sur le chromosome 7 chez la souris et sur le chromosome 11 chez l'homme (11q14.21). La tyrosinase est initialement synthétisée sous forme d'une protéine de 55 kDa. Elle subit ensuite des modifications posttraductionnelles avant d'être délivrée aux mélanosomes sous la forme d'une protéine mature, glycosylée, de 75 kDa. La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogénèse. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4- dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Une activité dihydroxyindole oxydase lui a également été associée. Aussi bien chez la souris que chez l'homme, de nombreuses mutations au locus albino ont été identifiées. Chez l'homme, ces mutations conduisent au phénotype clinique de l'albinisme oculocutané (AOC) de type 1. L'absence totale ou la diminution de la pigmentation mélanique reflète l'activité résiduelle de la tyrosinase mutée. Il est possible de restaurer le phénotype sauvage chez des souris homozygotes pour la mutation albino par insertion transgénique du gène de la tyrosinase ou dans des mélanocytes en culture homozygotes pour la mutation albino par transfection d'un vecteur portant le gène de la tyrosinase [27].

2.2. Tyrosinase-related protein 1

Codée par le locus brown, la TRP1 a été cartographiée sur le chromosome 4 chez la souris et sur le chromosome 9 (9p23) chez l'homme. C'est une protéine glycosylée de 75 kDa dont la fonction principale est d'oxyder l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6- quinone-2-carboxylique. La mutation brown résulte de la substitution d'un résidu cystéine par une tyrosine dans le premier domaine riche en cystéine. Cette mutation entraîne une réduction de 40 % de l'activité enzymatique de TRP1 et la formation de mélanines marron plutôt que noires. Chez l'homme, ces mutations sont responsables de l'AOC de type 3 [27].

2.3 Tyrosinase-related protein 2

La TRP2 est codée par le locus *slaty* présent sur le chromosome 14 chez la souris et sur le chromosome 13 chez l'homme (13q31-q32). La TRP2, comme la tyrosinase et la TRP1, est d'abord produite sous la forme d'un précurseur de 55 kDa qui est mûré par glycosylation pour donner une protéine d'environ 75 kDa. TRP2 possède la capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP2, la dopachrome est spontanément convertie en 5,6- dihydroxyindole (DHI). La séquence de TRP2 chez les souris *slaty* diffère de la protéine sauvage d'une simple base, entraînant la substitution d'une arginine par une glutamine dans un des sites putatifs de liaison du cuivre de la protéine. Il en résulte une diminution de trois à quatre fois de l'activité de TRP2, conduisant à la formation de mélanines marron-gris plutôt que noires. À la différence du modèle murin, il n'a pas été mis en évidence chez l'homme de phénotype clinique en rapport avec des mutations dans le gène codant pour TRP2 [38,39].

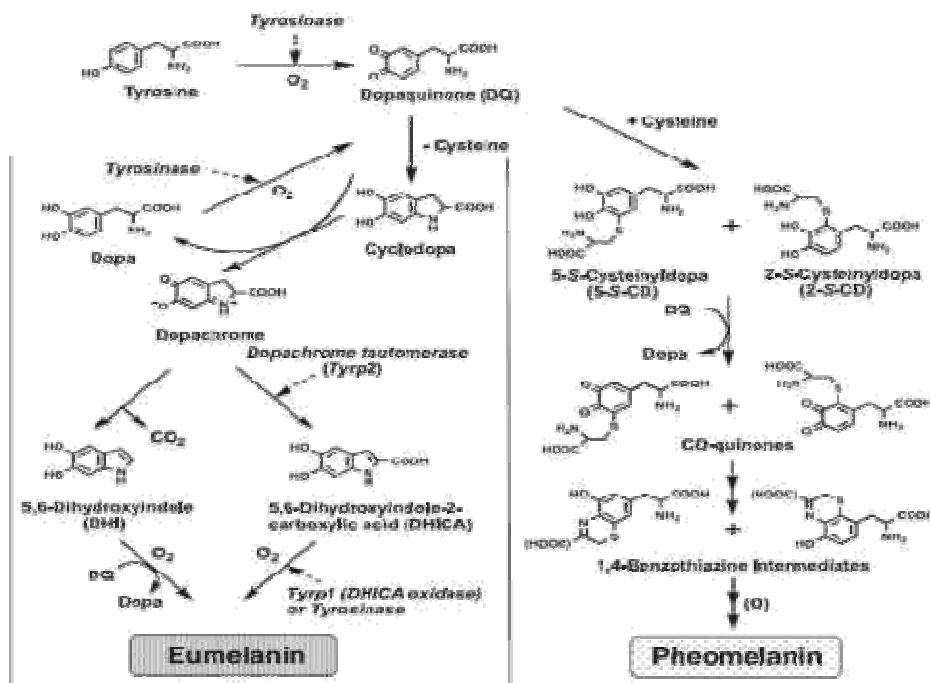


Figure 11 : Voies de synthèse des mélanines [27]

3. Biosynthèse, transport et translocation des mélanosomes

Les mélanocytes ne représentent que 1% des cellules épidermiques et se situent à un ratio approximatif de 1:10 parmi les kératinocytes dans la couche superficielle de la peau. Grâce à leurs dendrites allongées, les mélanocytes transportent leurs organites libres de membrane ovoïde (appelés mélanosomes), dans lesquels la mélanine est synthétisée et stockée, aux kératinocytes voisins [41], où les mélanosomes forment une barrière critique comme «caps» supranucléaires pour protéger l'ADN des rayonnements ultraviolets (UVR) [42]. Les kératinocytes proliférants dans les couches épidermiques suprabasales augmentent progressivement vers la surface de la peau avec leur mélanine ingérée pour contribuer à la photoprotection [43].

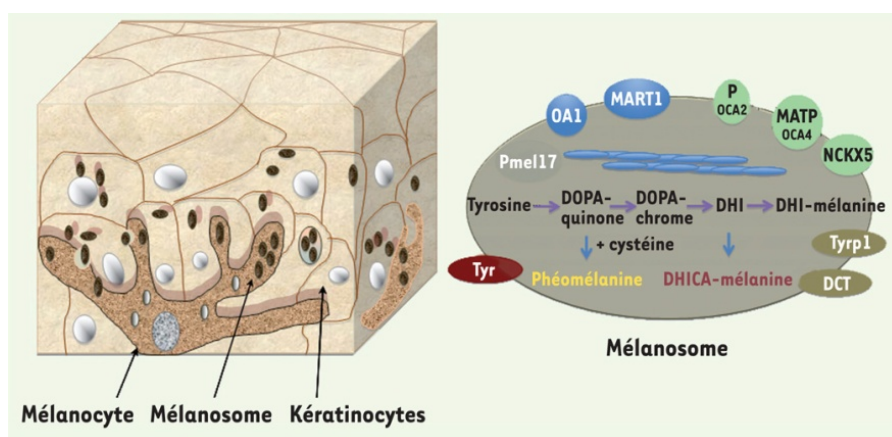


Figure 12 : Unité mélano-épidermique, protéines mélanosomales et synthèse de mélanine [44].

Les mélanocytes se localisent à la base de l'épiderme et produisent les mélanosomes. Un mélanocyte peut contacter jusqu'à 40 kératinocytes vers lesquels sont transférés les mélanosomes (gauche). À droite, représentation schématique d'un mélanosome et des protéines mélanosomales ainsi que de la chaîne de biosynthèse de la mélanine (phéomélanine et eumélanine ou DHICA-mélanine). Pmel17 (aussi appelé GP100) est le constituant majoritaire des fibres (bleues) présentes dans la lumière du mélanosome. Les enzymes, tyrosinase (Tyr), *tyrosinase-related protein 1* (Tyrp1) et DCT (dopachrome tautomérase ou Tyrp2) synthétisent la mélanine à partir de la tyrosine importée dans la lumière du

mélanosome. OA1 (*ocular albinism type 1*) est un récepteur à 7 domaines transmembranaires impliqué dans la biogenèse des mélanosomes. MART1 (aussi appelé MelanA) a été identifié comme un antigène tumoral mais sa fonction est encore mal comprise. P, dont la mutation cause des albinismes oculocutanés (OCA2), MATP (OCA4), NCKX5 (ou SLC24A5) sont des transporteurs d'anions et de cations et pourraient réguler le pH de la lumière du mélanosome [45].

3.1. Biosynthèse des mélanosomes

Au début des années 1960, les observations en microscopie électronique ont permis d'analyser l'ultrastructure des mélanosomes [46]. Cependant, leur composition protéique et leur mode de biogenèse sont longtemps restés incompris. L'hétérogénéité de la population mélanosomale dans les mélanocytes de la peau explique en partie qu'il soit difficile d'appréhender leur formation et leur origine [46, 47]. En effet, quatre stades de maturation du mélanosome sont définis sur la base de leur morphologie (figure13) [48]. La mélanogenèse se déroule en deux étapes majeures qui permettent tout d'abord de former un organite immature dit non pigmenté (prémélanosomes de stades I et II) (voir figure 13), qui poursuit progressivement sa maturation en mélanosomes pigmentés (dits de stades III et IV) (figure13) [48]. Les mélanosomes de stade IV sont ensuite transférés aux kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme (figure12).

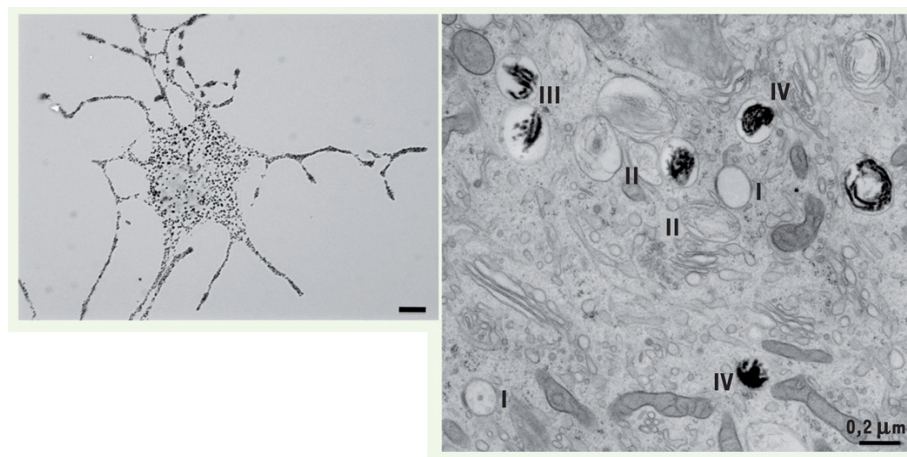


Figure 13 : Les mélanocytes isolés, observés en microscopie optique (gauche), Les observations faites par microscopie électronique dans le cytoplasme des mélanocytes (droite) [49].

Il a été proposé que les mélanosomes soient issus du réticulum endoplasmique [50, 51]. Cependant, plusieurs travaux, apportent des arguments en faveur de leur origine endosomale [47,52]. Les mélanosomes appartiennent à la classe des organites apparentés aux lysosomes (ou LRO pour *lysosome-related organelles*). Ces organites sont présents dans différents types cellulaires, lymphocytes, macrophages, plaquettes et cellules endothéliales. Cette dénomination de LRO provient des caractéristiques qu'ils partagent avec les lysosomes : ils possèdent des protéines lysosomales (protéines de la membrane du lysosome et hydrolases), sont accessibles à la voie d'endocytose, et leur pH est acide. Cependant, leurs structures et leurs fonctions sont très différentes. Certains LRO possèdent une double fonction, comme les granules cytolytiques des lymphocytes T cytotoxiques qui assurent la dégradation des macromolécules et la lyse des cellules cibles. En revanche, les mélanosomes ont une fonction unique [47]. En effet, dans les mélanocytes, les mélanosomes coexistent avec les lysosomes et chaque organite remplit des fonctions distinctes (figure 14).

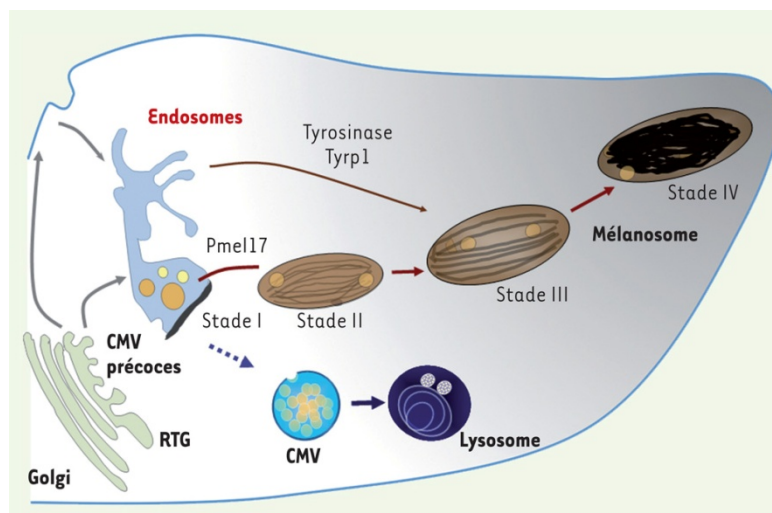


Figure 14 : La voie d'endocytose et la biogenèse des mélanosomes [53].

3.2. Transport des mélanosomes

Les mélanocytes possèdent des expansions cytoplasmiques appelées « dendrites mélanocytaires », qui leur permettent de rentrer en contact avec les kératinocytes des couches suprabasales. Chaque mélanocyte est en relation avec environ 36 kératinocytes, formant ainsi une « unité épidermique de mélanisation ». En même temps que se déroule la synthèse des

mélanines, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Les mélanosomes sont transportés le long des fibres d'actine et de tubuline (Fig. 15). Des protéines motrices sont associées aux microtubules et sont impliquées dans la migration des mélanosomes. Ainsi la kinésine permet le transport antérograde des mélanosomes tandis que la dynéine est impliquée dans le transport rétrograde. L'importance du transport le long des fibres d'actine a récemment été mise en évidence par la meilleure connaissance d'une autre hypomélanose génétique appelée le syndrome de Griscelli-Prunieras (SGP). Le transport sur les fibres d'actine se fait grâce à un complexe moléculaire associant au minimum un moteur moléculaire, la myosine Va (mutée dans les SG1), [54]une petite guanosine triphosphatase (GTPase), Rab27a (mutée dans les SG2)¹⁷ et la mélanophiline (mutée dans les SG3) qui pourrait servir pour l'encrage aux fibres d'actine aux extrémités des dendrites [56]. Plus récemment, il a été démontré qu'un phénotype de SG3 pouvait également être observé en cas de délétion dans l'exon F de la myosine Va [56].

L'exon F est essentiellement exprimé par les mélanocytes, ce qui expliquerait l'expression purement cutanée de cette mutation.

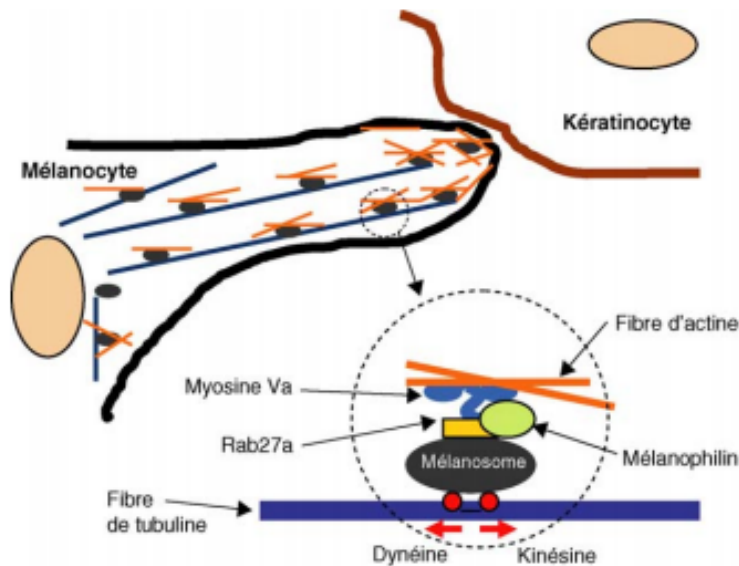


Figure 15 : Transport des mélanosomes. [27].

3.3. Translocation des mélanosomes dans les kératinocytes

Une fois arrivés à l'extrémité des dendrites, les mélanosomes intègrent les kératinocytes voisins par un mécanisme encore mal connu. Il s'agirait d'un phénomène de cytophagocytose des extrémités dendritiques par les cellules kératinocytaires. La dendrite chargée en mélanosomes riches en mélanines entre en contact avec le kératinocyte qui forme alors un repli puis une invagination. Celle-ci se referme pour former une vacuole qui va migrer et qui sera ensuite dégradée, provoquant un relargage des mélanosomes dans le cytoplasme des kératinocytes. Libérés, ils entament leur ascension vers la surface épidermique. [27].

II. Coloration de la peau

La coloration initiale de la peau est la résultante de 3 composants : les mélanines, l'hémoglobine et, à moindre degré, le carotène. Ce sont les mélanocytes différenciés qui produisent du pigment mélanique. La mélanogénèse est un processus qui permet de transformer de la tyrosine en mélanine grâce à une cascade enzymatique faisant intervenir 3 enzymes : la tyrosinase, la tyrosinase related protein-1 et la daupachrometautomérase. Chez l'homme, la mutation du gène de la tyrosinase entraîne l'apparition d'un albinisme oculocutané de type 1 caractérisé par une absence totale de pigment dans les yeux, les cheveux et la peau. La mélanogénèse assure un niveau basal de pigmentation de la peau dès la naissance et constitue par la suite un processus évolutif et adaptatif capable de répondre à certains stimuli extérieurs comme les rayonnements ultraviolets de la lumière solaire. La formation de pigments mélaniques se fait dans les mélanosomes, organelles formés dans le mélanocyte et migrant le long des dendrites mélanocytaires pour être ensuite transférés aux kératinocytes environnants.

Les mélanines sont obtenues par mélange de quantité variable de deux sortes de pigments : les phaeomélanines et les eumélanines. Sous l'effet des UV, plus précisément les UVB, la mélanogénèse est stimulée et le transfert des mélanosomes vers les kératinocytes est accéléré. Les deux types de pigments synthétisés jouent un rôle différent. Les eumélanines sont des pigments de couleur noire ou brune, absorbant totalement la lumière et exerçant donc

un réel pouvoir photoprotecteur. Lors d'une irradiation prolongée, les eumélanines se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes afin de protéger le matériel génétique de la cellule. Les phaeomélanines sont des pigments jaunes orangés qui n'ont, au contraire, pas ou peu de rôle photoprotecteur et peuvent même générer des radicaux libres potentiellement mutagènes pour l'ADN. Ceci est bien illustré par le fait que le risque de formation de cancers cutanés UV induit est bien supérieur chez les sujets roux chez qui la phéomélanine est prépondérante à celui des sujets à peau noire mieux protégés par des quantités importantes d'eumélanine. La synthèse d'eumélanine est sous la dépendance de l' α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) et de l'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone). Celles-ci agissent en se fixant à des récepteurs membranaires : les récepteurs aux mélanocortines de type 1 (MC1R), ce qui va entraîner l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire. Actuellement, les processus moléculaires contrôlant la mélanogenèse sont de mieux en mieux connus et on peut espérer à terme être capable de réguler plus finement la pigmentation cutanée pour diminuer le risque carcinogène de l'irradiation solaire.

Plusieurs pigments, normalement présents dans la peau, confèrent les couleurs normales et anormales de la peau : la couleur brune est produite par les mélanines venant des mélanocytes, les couleurs rouge et bleu sont produites par l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine et le jaune provient des carotènes. Ces différentes variations se combinent. Ce sont les mélanines qui jouent le rôle principal, qu'il s'agisse des eumélanines ou des phéomélanines (couleurs variant du jaune au marron et au noir). Les DHICA eumélanines (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid) sont des mélanines brunes et les DHI eumélanines (5,6-dihydroxyindole) des mélanines noires. L'hémoglobine réduite et l'hémoglobine oxydée et le carotène ont respectivement une couleur rosée et jaune-orangé. Les désordres de l'hyperpigmentation résultent en général d'une production de mélanine augmentée et parfois du fait d'une densité de mélanocytes très actifs. Des anomalies de coloration de la peau peuvent être également causées par des dépôts de substances telles que des médicaments ou des métaux lourds (fer...) dans le derme [40].

III. Phototypes cutanés

1. Définition du phototype cutané

Le phototype de la peau est un système de classification clinique, développé par Thomas B. Fitzpatrick, basé sur la sensibilité à l'érythème auto-déclarée et la capacité de bronzage [60]. Le phototype de la peau est déterminé par un bref entretien personnel de la personne bronzée. Par conséquent, il a eu une limitation habituelle en précision.

En 1975, Fitzpatrick proposa le concept de torsion de la peau réactive au soleil afin de classer les personnes avec peau blanche dans l'application de PUVA thérapie [57]. Tout d'abord, les types de peau I à IV ont été déterminés selon la réponse de la peau blanche à l'exposition au soleil de trois doses minimales d'érythème. Ensuite, les types de peau V et VI ont été ajoutés Peau brune et noire, respectivement [58]. Toutefois ce concept est initialement déterminé par une réponse cutanée dans les caucasiens sensibles, et peu de données ont été signalés sur la réponse cutanée pour d'autres populations avec une couleur de peau sombre. Un typage de la peau système japonais, le type de peau japonaise (JST), a été proposé par Satoh et Kawada [59].

Le phototype est classé sur un nombre (de I à VI) qui, dans une certaine mesure, reflète le degré de couleur dans la peau et son niveau de sensibilité aux dommages générés par le rayonnement ultraviolet (UV) [61,60]. Une telle classification s'est révélée utile pour indiquer le risque de cancer de la peau photo-induit [60-63].

La couleur constitutive de la peau désigne un niveau, un type et une distribution génétiquement déterminés de la mélanine [64 -66], considéré comme l'agent photoprotecteur principal contre les effets délétères induits par les UV [64,67]. Plusieurs données expérimentales ont démontré que la pigmentation cutanée est régulée par un réseau intercellulaire complexe, dans lequel les kératinocytes et les fibroblastes synthétisent des hormones, des facteurs de croissance et des cytokines, capables de moduler l'activité des mélanocytes [68 -70]. En outre, les données suggèrent que le phototype de la peau et le degré de photoprotection qui lui est associé sont une stratégie complexe dans laquelle les mélanines représentent l'un des éléments [70-75]. Cette revue tente de mettre en évidence de nouveaux aspects liés aux concepts de photoprotection et de phototypie de la peau, allant au-delà des aspects liés au contenu de la mélanine dans la peau et à l'effet de filtre effectué par elle.

2. Classification de Fitzpatrick

2.1. Phototype

Réaction au soleil : ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil.

Type : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux [118].

2.2. Phototype II

Réaction au soleil : bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil

Type : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs [118].

2.3. Phototype III

Réaction au soleil : a parfois des coups de soleil, bronze progressivement

Type : peau claire, cheveux blonds ou châtain [118].

2.4. Phototype IV

Réaction au soleil : attrape peu de coups de soleil, bronze bien

Type : peau mate, cheveux châains ou bruns, yeux foncés [118].

2.5. Phototype V

Réaction au soleil : a rarement des coups de soleil, bronze facilement Type : peau foncée, yeux foncés PHOTOTYPE VI Réaction au soleil : peau foncée, n'a jamais de coups de soleil Type : peau noire [118].

2.6. Phototype VI

Réaction au soleil : peau foncée, n'a jamais de coups de soleil Type : peau noire, cheveux noirs [118].



Figure 16 : Classification des types de peau selon Fitzpatrick [119].

3. Pigmentation de la peau: une caractéristique adaptative de la peau humaine

Une caractéristique adaptative particulière à la peau humaine a été la perte graduelle de cheveux sur la surface du corps, liée à l'aspect de la pigmentation de la peau dans les zones sans poils [76,77]. Cet événement a coïncidé avec le transfert d'*Homo-erectus* des forêts africaines à la savane. En parcourant de longues distances dans des régions ensoleillées, ces hominins ont besoin de modifier leur façon de procéder à la thermorégulation. La première exigence a été satisfaite par le nombre de glandes sudoripares répandues dans tout le corps et la réduction de la surface du corps couverte par les cheveux. La deuxième exigence de protection du crâne et donc du cerveau causé par la surchauffe, encore une fois due à l'exposition au sol, a été satisfaite par la concentration des cheveux sur la tête [76,78,79,80].

Après la chute des cheveux, la peau humaine, qui était initialement légère comme celle des grands singes actuels [76,81], a progressivement commencé à être pigmentée [76,79,82].

Diverses hypothèses, non mutuellement exclusives, ont été formulées pour expliquer quelle pression sélective a causé le changement. Certains d'entre eux ont proposé que les niveaux progressifs de pigmentation dans différentes régions géographiques du monde soient le résultat évolutif d'un compromis entre la peau suffisamment légère pour permettre la synthèse de la vitamine D, indispensable à l'absorption du calcium, pourtant encore suffisamment foncée pour protéger les couches intérieures de la peau contre les dommages causés par les UV (destruction de l'acide folique, une des vitamines du groupe B) [76,77,79,84]. Une autre hypothèse proposée était que la pigmentation humaine s'est développée pour fournir une barrière de perméabilité efficace, une exigence pour la vie dans

l'environnement terrestre desséchant [82,85,86,87]. Les preuves expérimentales montrent que la peau pigmentée sombre possède une barrière cutanée plus efficace que la peau légèrement pigmentée [88,89]. De plus, dans les zones dépigmentées du vitiligo, la récupération de la barrière épidermique après le décapage est considérablement retardée [89]. Enfin, les souris pigmentées sans poils (Skh2) présentent une barrière de perméabilité supérieure par rapport aux souris albinos non pigmentées (Skh1) [87]. La compétence de barrière reflète une structure plus cohésive des cornéocytes adjacents, associée à sa faible teneur en eau et à son pH acide, ce qui favorise la croissance de la flore normale tout en fournissant une formidable couche distale du système immunitaire inné qui combat l'invasion des agents pathogènes.) [90]. Selon ces hypothèses disparates, la pigmentation de la peau est donc un élément qui est étroitement lié à l'homéostasie cutanée générale: non seulement un filtre qui protège le corps des rayons UV, mais constitue une barrière efficace qui empêche le xérose, protège contre les agents pathogènes et contribue indirectement à la thermorégulation.

IV. Régulation de la mélanogenèse

1. Mélanogenèse: un moyen biosynthétique de protection, non seulement grâce à la production de mélanine

La régulation de la mélanogenèse est un mécanisme assez complexe. À l'échelle locale, les kératinocytes et les fibroblastes sont impliqués par la production de proopiomelanocortines (POMC), de facteurs de croissance, de cytokines et d'espèces réactives d'oxygène. Les hormones systémiques telles que les corticostéroïdes et les œstrogènes influent également sur le processus de pigmentation [91]. L'interaction α -MSH / MC1R déclenche la signalisation AMPc / PKA, la voie la plus pertinente pour la synthèse de la mélanine. En outre, α -MSH est capable de contrôler la mélanogenèse également indépendamment de MC1R, éventuellement en agissant directement dans les mélanosomes [94]. Parmi les autres mélanocortines, l'ACTH, la mélanocortine la plus abondante de l'épiderme humain, interagit avec MC1R et stimule la voie phosphatidylinositol (PI (4,5) P2 / PLC-beta) et la libération intracellulaire de calcium du RER. La libération de calcium favorise le transport actif de la L-phénylalanine via le grand

transporteur d'acides aminés 1 (LAT1) et son renouvellement par l'activité de la phénylalanine hydroxylase (HAP), en présence du cofacteur 6BH4, fournissant des concentrations suffisantes de L-tyrosine pour maintenir la mélanogenèse [95]. La corrélation entre les activités de PAH épidermique et les niveaux de 6BH4 avec les phototypes de peau I-VI soutient leur relation étroite avec la pigmentation de la peau [92,93]. La voie PI (4,5) P2 / PLC-beta contrôle également l'activation de PKC β qui, à son tour, active la tyrosinase en phosphoryant des résidus de sérine dans son domaine cytoplasmique. La même voie est également activée par les catécholamines [96].

Après l'irradiation UV, p53 augmente la mélanogenèse en induisant l'expression de POMC dans les kératinocytes et en stimulant directement les gènes codant pour la tyrosinase et la protéine-1 liée à la tyrosinase (TYRP-1) dans le mélanocyte [97]. En outre, un mécanisme impliquant H_2O_2 dans la régulation de la tyrosinase par l'intermédiaire de p53 par la transcription du facteur nucléaire hépatocytaire 1 α a été proposé [98]. L'oxyde nitrique (NO) produit dans les mélanocytes après UV est considéré comme une molécule messenger intracellulaire et extracellulaire majeure. NO provoque ses effets grâce à l'activation d'une guanylate cyclase soluble, entraînant une augmentation de la teneur en cGMP intracellulaire et l'activation de la protéine kinase dépendante de cGMP, stimulant la mélanogenèse plus, H_2O_2 , dans la gamme micromolaire, est capable d'agir comme médiateur de signal, régulant de manière répétitive une pléthore de facteurs de transcription, y compris p53, MITF, NF-kB et les enzymes antioxydantes, la catalase, la thiorédoxine réductase, la glutathion réductase et le sulfoxyde de méthionine Réductase [94]. Les dommages causés par l'ADN et la réparation de l'ADN jouent un rôle important dans la réponse mélanogène induite par les UV des mélanocytes. En particulier, les gradateurs de thymidine (pT-pT) augmentent l'expression de p53 et régulent à plus haut l'expression de la tyrosinase et du TRP1. Enfin, un certain nombre de nouveaux facteurs impliqués dans la mélanogenèse ont récemment été rapportés, tels que les facteurs qui régissent le pH du mélanosome et le transport ionique [99].

La recherche dans les domaines de la pigmentation et de la dermatologie se concentre essentiellement sur la mélanine en tant que filtre, les types de mélanine (que ce soit l'eumélanine ou la phéomélanine) et la corrélation avec les tumeurs cutanées en réponse à l'exposition aux UV. En particulier, l'eumélanine, caractéristique de la peau pigmentée sombre, agit comme un filtre contre UV [100], et possède des propriétés de piégeage vers les espèces induites par UV radicales [101]. D'autre part, la phéomélanine, principalement présente chez les individus à la peau pâle et aux cheveux roux ou fins, présente des propriétés différentes, étant un filtre moins efficace contre les UV et agit comme un photosensibilisateur endogène [100]. En outre, l'intérêt pour les intermédiaires incolores de la mélanogenèse a été traditionnellement axé sur leur rôle de précurseur pigmentaire. Cependant, des intermédiaires spécifiques de mélanine peuvent exercer, *en soi*, une fonction protectrice qui n'est pas nécessairement liée à leur capacité d'agir comme filtres [100]. L'intermédiaire principal diffusible dans la biosynthèse de l'eumélanine Le 5,6-dihydroxyindole (DHICA) exerce un effet inhibiteur contre la peroxydation lipidique [102]. Sur les kératinocytes humains, DHICA induit les systèmes de défense antioxydants et la différenciation et réduit significativement l'apoptose induite par les UV. Par conséquent, DHICA sert à la médiation des mécanismes de protection cellulaire dans les mélanocytes et dans les kératinocytes environnants, fonctionnant comme un messager chimique diffusible dans le contexte des interactions paracrines entre les cellules épidermiques, la régulation de l'homéostasie cutanée et la défense. En outre, la mélanine peut protéger contre les ruptures de fil d'ADN induite par H₂O₂ à la fois dans les mélanocytes et les kératinocytes et par sa capacité à lier Ca²⁺ [103].

2. Récepteur de la mélanocortine 1: un régulateur clé de la pigmentation

Le récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R) est le seul membre de la famille des récepteurs de mélanocortine couplé à la protéine G transmembranaire (MCR) exprimés sur la membrane des mélanocytes, avec un rôle clé dans la régulation de la pigmentation [104]. L'activation de ce récepteur par α -stimulating hormone-melanocyte (α MSH) ou de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), deux hormones peptidiques produites par les kératinocytes et les dérivés de la transformation de la pro-opiomélanocortine, déclenche

un mécanisme de transduction de signal qui implique l'adénylyl-cyclase par l'intermédiaire de G de la protéine et conduit à des taux d'AMPc intracellulaire accrues et l'activation de la protéine kinase-A (PKA). La voie de transduction du signal d'AMPc / PKA est la voie principale responsable des actions mélanogènes de α -MSH [105]. La PKA phosphoryle la protéine de liaison aux éléments sensible à l'AMPc (CREB) qui, à son tour, induit le facteur de transcription associé à la microphthalmie (MITF), un régulateur principal du développement, de la survie et de la différenciation des mélanocytes [106]. et un facteur de transcription clé pour l'expression de la tyrosinase et du TRP-1 / TRP-2.

En outre, lors de la stimulation α -MSH, MC1R active la voie protéinique kinase (activation ERK) ERK1 / ERK2 activée par la protéine kinase (MAPK), extracellulaire et régulée par un signal (ERK1 / ERK2), qui joue également un rôle clé dans la synthèse de la mélanine, au moins en partie, par la régulation de l'activation et de la stabilité du MITF [107]. L'activation de PKA induite par α -MSH déclenche également la voie p38MAPK, impliquée dans la régulation d'étapes importantes dans la différenciation des mélanocytes. En outre, la signalisation de MSH empêche les protéines gamma coactivator de récepteur activées par le proliférateur de peroxydase (PGC-1s), les coactivateurs de la transcription de la plupart des récepteurs nucléaires et jouent ainsi des rôles importants dans de nombreux processus métaboliques. L'activation de PGC-1 dépendante de la PKA est requise pour l'induction de la transcription MITF, fournissant un lien intéressant entre le métabolisme et la pigmentation [108]. La découverte que MITF contribue également à la PGC-1 α transcription suggère l'existence d'une boucle de rétroaction pour la régulation de la PGC-1 α axe de -MITF [108]. Il est à noter que la transduction par voie cAMP / PKA n'inclut pas seulement le MC1R activé, mais aussi d'autres récepteurs tels que le récepteur β 2-adrénergique, les récepteurs muscariniques (M1, M3, M5), les récepteurs α -et β -oestrogène et les récepteurs Signal CRF / CRF-R1 [94].

La stimulation du MC1R induit la synthèse de l'eumélanine photoprotectrice. Le MC1R est hautement polymorphe et ses variantes peuvent expliquer les différences dans la large gamme de pigmentation de la peau humaine. Les mélanocytes qui expriment la séquence de consensus pour MC1R sont pigmentés sombrement. Cependant, plus de 100 polymorphismes

de gènes ont été décrits [109], dont certains ont été démontrés comme des variantes de perte de fonction [110]. Certaines de ces variantes sont étroitement associées au phénotype des cheveux roux et de la peau claire (variantes RHC), une condition déterminée par le taux de synthèse de la phéomélanine. Cela peut placer l'individu à un risque plus élevé de mélanomes cutanés malins.

3. Récepteur de la mélanocortine 1: non seulement un régulateur de pigmentation

L'information disponible sur le MC1R et son ligand α -MSH indique une interaction capable de coordonner plusieurs fonctions de la peau homéostatique, qui vont bien au-delà du simple contrôle de la mélanine quantitativement et qualitativement photoprotective [104]. La famille des MCR représente réellement un ancien système de récepteurs, stimulé par des dérivés de proopiomélanocortine [105]. Ils sont exprimés dans plusieurs tissus chez l'homme et d'autres mammifères. Les membres de cette famille de récepteurs sont impliqués dans un nombre extraordinairement diversifié de fonctions physiologiques, y compris la pigmentation, l'homéostasie énergétique, la sécrétion exocrine, l'inflammation et la régulation cardiovasculaire. Même s'ils sont exprimés dans différentes cellules et tissus, en tant que récepteurs couplés à la protéine G, ils partagent les mêmes chemins ancestraux: la voie du signal AMP / PKA et la voie du signal phosphatidylinositol, qui ne coexistent pas nécessairement toujours sous le même récepteur. Grâce à ces différentes voies de transduction, exprimées dans différents tissus, elles peuvent promouvoir des stratégies de protection similaires.

L'exposition de la peau aux rayons UV induit la production de α -MSH par les kératinocytes qui, à leur tour, stimulent la synthèse de l'eumélanine et la survie et la prolifération des mélanocytes en liant et en activant MC1R [104,105].

α -MSH est également capable de stimuler les effets biologiques protecteurs dans les populations non mélanocytaires, comme les kératinocytes et les fibroblastes. Ces systèmes amélanotiques fournissent des informations sur les propriétés photoprotectrices potentielles de α -MSH qui vont au-delà de sa capacité à réguler la mélanogenèse. Dans les fibroblastes dermiques, la liaison α -MSH au MC1R réduit la synthèse induite par le facteur de croissance

transformant (TGF- β 1) des types de collagène I et III [111] et réduit la fibrose cutanée chez les souris de la sclérodermie. Dans les kératinocytes, α -MSH améliore la réparation de l'ADN induite par UV et augmente l'expression des facteurs de transcription Nrfs, qui exercent un rôle régulateur de régulation dans l'expression de l'enzyme détoxifiante ROS. En outre, l'activation de l'interaction α -MSH / MC1R a été impliquée dans la régulation de l'homéostasie de la matrice extracellulaire. Enfin, l' α -MSH est également connu pour exercer des effets anti-inflammatoires dans différentes populations de cellules, non seulement dans la peau [112].

4. Récepteur de la mélanocortine 1: un régulateur du stress oxydatif et de la réparation de l'ADN

L'accent a été mis sur le rôle du MC1R dans le contrôle du stress oxydatif et dans le maintien de l'intégrité génomique [113,114] dans les mélanocytes. Ces deux aspects biologiques sont étroitement liés parce que le stress oxydatif, en particulier lorsqu'il est généré suite à l'exposition aux UV, est l'une des principales causes des dommages à l'ADN et l'un des principaux mécanismes qui déclenchent le cancer. α -MSH est capable de contrer les dommages oxydatifs induits par les UV en diminuant les niveaux intracellulaires de peroxyde d'hydrogène [115] et améliore la réparation des photoproduits d'ADN dans les cultures primaires des mélanocytes humains. En d'autres termes, α -MSH augmente la phosphorylation de p53 dans les mélanocytes irradiés par UVR, qui, à leur tour, conduit à l'accumulation et à l'activation de p53. L'augmentation de la p53 est significative dans la réduction de la génération de ROS et, par conséquent, de l'endommagement de l'ADN oxydatif, ainsi que dans la régulation de l'expression des enzymes qui jouent un rôle clé dans la réparation de l'excision de base (BER), la principale voie de réparation pour les dommages oxydatifs à l'ADN [116]. En outre, l'induction de la sous-famille NR4A des récepteurs nucléaires par la signalisation MC1R exerce un rôle clé dans la promotion de la réparation de l'ADN dans les mélanocytes irradiés par des UV [117].

Le MC1R de type sauvage, mais pas ses variantes de RHC, stabilise de manière significative la phosphatase et l'homologue de tension (PTEN) dans des cellules irradiées par des UV. Dans le cancer de la peau non mélanome, PTEN agit comme un porteur génomique

essentiel grâce à la régulation de la réparation de l'ADN induite par UV [120]. De plus, l'interaction entre MC1R et le β -arrestin (ARRB) famille de protéines adaptatrices multifonctions cytosoliques a été récemment décrit [121], et β -arrestins sont impliqués dans la modulation des voies de signalisation des dommages de l'ADN. En association avec la mélanine, le système de défense antioxydant doit agir de manière intégrée afin de minimiser les dommages causés par les radicaux libres générés par les UV dans la cellule.

Certaines preuves expérimentales ont montré une corrélation entre la pigmentation et les antioxydants. Les activités de thiorédoxine réductase et de catalase se rapportent directement au phototype cutané dans différents modèles expérimentaux. Dans un modèle ex vivo de reconstructions épidermiques, les reconstructions légèrement pigmentées ont montré des niveaux inférieurs d'activité enzymatique de la catalase et une concentration plus élevée de substrats peroxydables dans les membranes cellulaires, par rapport aux hautement pigmentés, rendant les premiers plus sensibles aux rayons UV. Parmi les espèces réactives d'oxygène générées par des UV, H_2O_2 joue un rôle clé, tant pour sa capacité à se diffuser à travers les membranes cellulaires, pour atteindre toutes les régions cellulaires, soit pour sa haute réactivité. En association avec la catalase, d'autres enzymes antioxydantes participent à la protection contre le stress oxydatif. La thiorédoxine réductase ainsi que ses accepteurs d'électrons, la thiorédoxine, la thiorédoxine peroxydases et la glutathion réductase / glutathion couplées à la glutathion peroxydase sont impliquées dans l'élimination du peroxyde d'hydrogène issu de la dismutation enzymatique de l'anion superoxyde catalysée par SOD. Néanmoins, dans les mélanocytes, le rôle de Cat est essentiel car c'est la première enzyme consacrée à la neutralisation d' H_2O_2 . L'enzyme est très sensible aux agents peroxydants, se rétablit lentement lorsqu'elle est endommagée par les UV et elle peut être considérée comme un marqueur du stress oxydatif aigu et chronique. Dans les cultures primaires des mélanocytes humains, l'expression et l'activité de la catalase sont directement liées au contenu total en mélanine et à l'expression de la tyrosinase [122]. La relation étroite entre l'activité mélanogène et la protection contre le peroxyde d'hydrogène fournie par la catalase a suggéré MC1R comme l'élément capable de coordonner les deux stratégies [123].

α - MSH augmente l'expression de la catalase dans les cellules non irradiées ainsi que les rayons UV [123]. De plus, en réponse au traitement par α - MSH, la catalase est rapidement induite et localisée avec la mélanine dans les mélanosomes. L'association avec les mélanosomes suggère un rôle de cette enzyme dans la protection des mélanocytes eux-mêmes et éventuellement de la peau entière contre les UV, grâce au transfert des mélanosomes dans les kératinocytes [123]. Les effets protecteurs de l' α - MSH sont absents dans les mélanocytes exprimant la perte de fonction *MC1R* [104], établissant l'importance du MC1R activé dans la protection des mélanocytes contre le stress oxydatif.

5. Connexion α - MSH / récepteurs nucléaires: un lien de pertinence physiologique

Relativement peu de cibles génétiques de la signalisation MC1R ont été identifiées indépendamment de la voie de la pigmentation [128]. De nouvelles preuves suggèrent que la famille des récepteurs nucléaires des régulateurs transcriptionnels a un rôle dans le contexte de la biologie des mélanocytes. L'activation MC1R induit la transcription de la sous-famille NR4A des récepteurs nucléaires, impliqués dans une large gamme de processus biologiques, y compris la prolifération cellulaire, la différenciation, le métabolisme, inflammation et maladies vasculaires [114,124]. Plus récemment, l'implication des protéines NR4A dans la promotion de la réparation de l'ADN dans plusieurs types de cellules a été documentée. L'induction de ces récepteurs nucléaires par l'activation de MC1R dans les cellules mélanocytaires semble être un composant clé de la réparation d'ADN médiée par MC1R après UVR. Nous avons récemment identifié une connexion d'activation entre les α - MSH et les proliférateurs de peroxysomes activé récepteur - γ (PPAR γ) [129] dans les cellules mélanocytaires. PPAR- γ est un facteur de transcription appartenant à la famille des récepteurs nucléaires des récepteurs activés par le proliférateur de peroxisome (PPAR). Ces facteurs de transcription sont activés par des médiateurs lipidiques, tels que l'acide linoléique ou les produits lipidiques des lipoxygénases. Trois isoformes de PPAR ont été découvertes et décrites dans la littérature: α , β/δ et γ , tous exprimés dans l'épiderme humain et de souris. Dans la peau, les PPAR et les ligands correspondants ont montré qu'ils régulent les fonctions cellulaires importantes, y compris la prolifération et la différenciation cellulaire,

ainsi que les réponses inflammatoires, l'état redox et la cicatrisation [125]. En particulier, le PPAR γ induit une différenciation et augmente la défense antioxydante cellulaire en réponse à des agonistes naturels ou pharmacologiques, dans les mélanocytes et les cellules de mélanome [126]. De plus, l'activation de PPAR γ augmente la défense antioxydante cellulaire et contre-attaque le phénotype de la sénescence dans les cultures primaires des fibroblastes humains.

Les souris dépourvues de PPAR γ épidermique présentent une augmentation marquée de la photocarcinogénèse et une apoptose, une inflammation et un dysfonctionnement de la barrière induite par les UVB. En conséquence, les souris avec perte du partenaire d'hétérodimérisation PPAR γ RXR α présentent une apoptose accrue des kératinocytes et des dommages accrus de l'ADN en réponse à l'exposition aux UVB. En raison de son rôle clé dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, les inducteurs naturels ou pharmacologiques du PPAR- γ sont utilisés dans des modèles thérapeutiques innovants pour diverses formes de cancer, y compris les mélanomes [130,131]. La connexion α -MSH / PPAR- γ semble être un lien phylogénétiquement conservé. En fait, en présence d'un MC1R de type sauvage, il est indépendant de l'espèce d'origine animale et il n'est pas corrélé avec l'état de transformation de la cellule [129]. La plupart des fonctions modulées par PPAR - γ inducteurs pharmacologiques se chevauchent avec des fonctions modulées par α - MSH (par exemple le contrôle de l'inflammation, de la prolifération et de l'état d'oxydo - réduction) pour laquelle le mécanisme d'activation est inconnue. L'analyse détaillée de la connexion des α - MSH / récepteurs nucléaires et des voies sous-jacentes pourrait éclairer les nouveaux effets extra-mélanogènes dépendant de l'interaction α - MSH / MC1R et de nouvelles façons de moduler ces fonctions.

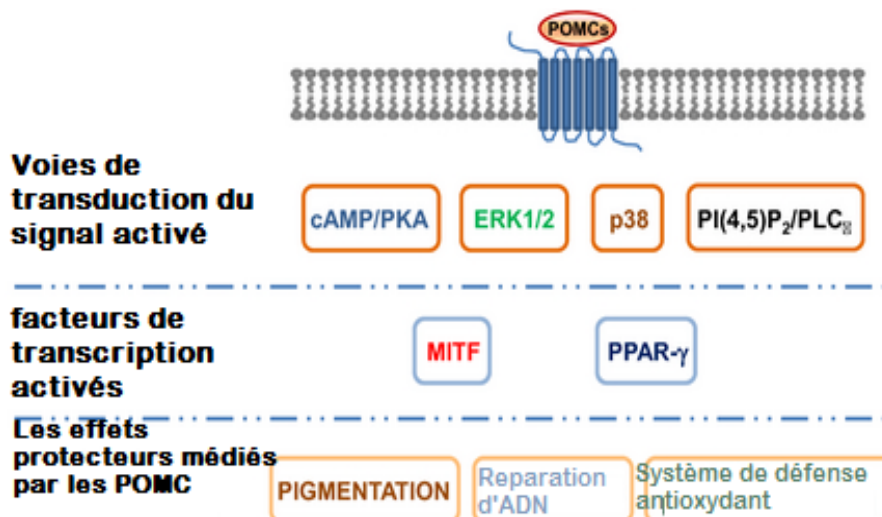


Figure 17 : Résumé des effets protecteurs induits par les POMC dans les mélanocytes.

L'activation de MC1R par POMC déclenche différents mécanismes de transduction de signal (cAMP / PKA, ERK1 / 2, p38, PI (4,5) P 2 / PLC β), favorisant l'activation de facteurs de transcription clés (MITF et PPAR- γ) . Cette cascade d'événements conduit à la réparation de l'ADN et à la promotion de la défense antioxydante, en plus de stimuler la pigmentation [132].

6. Récepteur de la mélanocortine 1: un régulateur de signalisation lipidique

La recherche sur le rôle des lipides dans la biologie des cellules et des tissus est un domaine en plein essor et révolutionnaire, en particulier parce qu'il a été compris que ces molécules peuvent initier et réguler des événements de signalisation qui influenceront de façon décisive le développement, la différenciation cellulaire, le métabolisme et la fonction associée par la régulation de l'expression de gène [133]. Des preuves croissantes suggèrent l'implication des médiateurs lipidiques dans l'homéostasie de la peau. Par exemple, le système endocannabinoïde (ECS) joue un rôle clé dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation, de l'apoptose et de la cytokine, la production de médiateurs et d'hormones dans divers types cellulaires de la peau et des appendices [134]. En ce qui concerne la signalisation à médiation lipidique et la fonction des mélanocytes, une ECS entièrement fonctionnelle est présente dans les mélanocytes humains et elle stimule la mélanogénèse par

l'activation des voies MAPK p38 et p42 / 44 [135]. De plus, la fraction lipidique totale enrichie en sphingolipides provenant du placenta humain induit une pigmentation dans les cellules mélanocytaires via p38 MAPK par induction de l'expression du gène de la tyrosinase [136]. . Cependant, le lien entre les médiateurs lipidiques et MC1R est un sujet inexploré. Nous avons démontré que l'activation de PPAR- γ en réponse à l' α - MSH dépend de l'induction du phosphatidylinositol (PI (4,5) P 2/ PLC β) [129]. Cette constatation résume une série d'études sporadiques menées dans le passé, dans lesquelles la voie lipidique a été postulée indirectement, mais n'a jamais été clairement décrite, après la stimulation des cellules avec α - MSH [137]. Les lipides générés dans la voie du signal (PI (4,5) P 2 / PLC β), tels que les acides linoléique et arachidonique, sont les principaux médiateurs lipidiques impliqués dans les mécanismes de transduction du signal [138]. Lorsqu'ils sont détachés du squelette du glycérol des phospholipides membranaires, ils déclenchent des réactions en cascade principalement liées au contrôle de la prolifération et de l'inflammation [139]. Par conséquent, la voie du signal (PI (4,5) P 2 / PLC β) pourrait étendre la capacité du MC1R à influencer, à travers des médiateurs lipidiques, de la mélanogenèse et d'autres fonctions qui incluent les taux de prolifération, le contrôle et l'inflammation. En outre, l'influence de la composition en acides gras des membranes cellulaires n'a été partiellement considérée qu'en partie en association avec les niveaux de pigmentation et la fonctionnalité MC1R [135], mais cela pourrait être fondamental dans la conduite de multiples aspects biologiques. Enfin, ces dernières années, les altérations du métabolisme lipidique semblent être une caractéristique métabolique commune des cellules malignes, y compris le mélanome. On pense que ces modifications favorisent la pathologie en générant des substrats pour la production d'énergie et la synthèse des membranes, ainsi que des lipides de signalisation qui déclenchent des cascades pro-tumorigènes [140,141].

*Chapitre 3 :
Trouble hypopigmentaire :
le vitiligo*



I. Description de la maladie

1. Définition

Le vitiligo est une forme de leucodermie qui se manifeste spécifiquement par une dépigmentation de l'épiderme. Le vitiligo est mieux défini comme étant une maladie acquise qui se caractérise par une destruction progressive et sélective de certains ou de tous les mélanocytes résidant dans l'épiderme interfolliculaire et occasionnellement dans les follicules pileux. Les mécanismes par lesquels les mélanocytes disparaissent peuvent être multiples, mais ils ne sont pas encore identifiés d'une manière distincte [142].

Le vitiligo se manifeste cliniquement par une ou plusieurs lésions maculaires hypochromes. La dépigmentation peut être localisée, modérée ou étendue, voire une perte complète de tous les mélanocytes interfolliculaires. Rarement, la destruction mélanocytaire intéresse à la fois les zones folliculaires et interfolliculaires aboutissant à une coloration blanche de la peau et des cheveux [142].

Plusieurs recherches cliniques ainsi que plusieurs nouveaux concepts ont été développés. Par conséquent, une nouvelle définition de vitiligo doit être adoptée en conformité avec les nouvelles approches. Afin d'adopter une nouvelle définition, certaines controverses relatives à la définition ou la nomenclature du vitiligo devraient être discutées. Une question importante est de savoir si le vitiligo est un trouble pigmentaire cutané ou un trouble systémique du système pigmentaire. Les systèmes pigmentaires, auriculaires et oculaires, subissent des changements dégénératifs chez certains patients atteints de vitiligo. Des zones discrètes de dépigmentation au niveau de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire rétinien, ainsi qu'une uvéite active, ont été observées chez 40% des patients atteints du vitiligo [143,144]. Un pourcentage non négligé de patients vitiligineux présentent certaines anomalies audiométriques telles que, l'hypoacousie neurosensorielle, qui peuvent être liées à l'implication des mélanocytes de l'oreille interne [145]. Les syndromes de Vogt-Koyanagi-Harada et d'Alezzandrini sont des exemples sévères de l'atteinte du système pigmentaire cutané et oculaire. Même si certains auteurs considèrent ces deux syndromes comme deux entités indépendantes du vitiligo [142].

1.1. Aspects historiques et anthropologiques du vitiligo

1.1.1. Vitiligo dans les écrits avant Jésus-Christ (av. J.-C) : avant l'apparition du terme "Vitiligo"

Même si le terme du vitiligo apparus dans le premier siècle de notre ère, les descriptions de la maladie, maintenant connue sous le nom du vitiligo, peuvent être trouvées dans les anciens écrits médicaux du deuxième millénaire av. J.-C [146-149]. La première référence de la maladie fut trouvée en 2200 ans avant J.-C dans la période d'Aushooryan, selon l'ancienne littérature d'Iran (Tarkh-e-Tibble) [150]. Le Papyrus Ebers (environ 1500 ans av. J.-C) (fig. 18) [151], parle de deux types de maladies qui affectaient la couleur de la peau. L'une d'elles est associée à des tuméfactions, et elle fut destinée à être laissée évoluer spontanément "Tu dois rien faire" (selon la traduction des écrits) : probablement la lèpre. L'autre, qui se manifestait seulement par des changements de couleur est susceptible d'être le vitiligo.

Des années avant J.-C, le vitiligo fut mentionné dans les anciens livres sacrés indiens, tels que l'Atharva Veda (1400 ans av. J.-C) et le livre sacré du bouddhisme Vinay Pitak (224-544 ans av. J.-C). Atharva Veda fournissait une description du vitiligo et de nombreuses maladies achromiques ou hypochromiques sous différents noms tels que "Kilasa", "Sveta Khista", "Charak". Le mot "Kila", dérivait de "kil" qui signifie blanc. Donc "Kilas" voulait dire "qui jettent la couleur" ; le terme "Sveta Khista" voulait dire la lèpre blanche et le vitiligo fut confondu probablement avec la lèpre maculeuse. Le terme "Charak" fut utilisé par les villageois signifiant "qui se propage ou qui est secret". Dans le livre bouddhique "Vinay Pitak", le terme "Kilas" fut utilisé également pour décrire les taches blanches de la peau [147, 148, 152, 153, 154, 155].

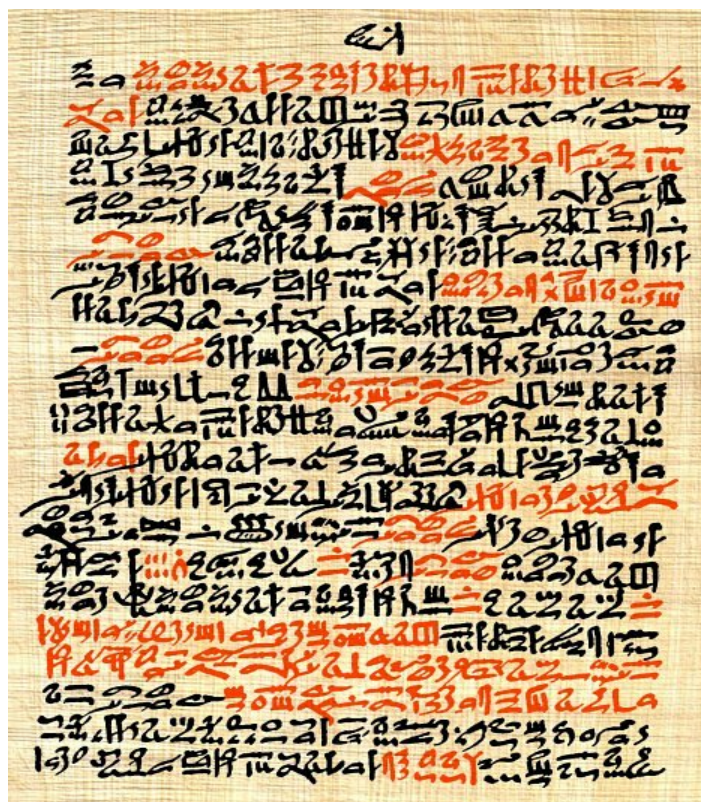


Figure 18 : Papyrus Ebers (Musée de Leipzig) [151].

Les descriptions du vitiligo et des autres leucodermies peuvent également être retrouvés dans les autres anciens écrits médicaux indiens, tels que le "Charaka Samhita" (800 ans av. J.-C) (médecine) qui mentionnait une maladie appelée "svitra", un mot sanscrit qui signifie "diffusion de blancheur", et dans "Amorkasha" (600 ans av. J.-C) [157]. L'indien Manu Smirti (200 ans av. J.-C) décrivait "Sweta kushtha", qui signifie "maladie blanche", comme des lésions cutanées qui étaient probablement en rapport avec le vitiligo [158]. Il existe aussi des références, d'une maladie avec des lésions cutanées blanches, dans les premiers écrits classiques de l'Extrême-Orient. Dans "Makataminoharai", un recueil de prières shinto (datant d'environ 1200 ans av. J.-C), qui parlait d'une maladie appelée "chira-bito" qui signifie littéralement "l'homme blanc". Cela pourrait également avoir été un vitiligo [147,148]. La notion de "taches blanches" a été rapportée dans la littérature grecque ; Hérodote (484-425 ans av. J.-C), historien grecque, écrivit dans son livre Clio que les étrangers qui souffraient de ces lésions devaient avoir fait "un péché contre le soleil" et devaient quitter le pays immédiatement [159]. Bien que le vitiligo, ait été reconnu dans les temps anciens, il était

souvent confondu avec la lèpre. Même Hippocrate (460-355 ans av. J.-C) ne différencia pas le vitiligo et la lèpre, et inclus le lichen, la lèpre, le psoriasis et le vitiligo dans la même catégorie.

1.1.2. Références bibliques du vitiligo

La Bible mentionne certaines maladies de la peau en utilisant le mot hébreu "Zara'at" dans Lévitique XIII dans l'Ancien Testament. Ce terme, en réalité, fait allusion à de nombreuses affections cutanées. Certaines d'entre elles ont été interprétées comme le signe d'un péché, qui dans la théologie hébraïque symbolise un châtiment envoyé par Dieu. Le terme "Zara'at" dans la Bible désigne "taches blanches", mais cela ne signifie pas nécessairement le vitiligo [146]. Les origines de cette controverse des différentes interprétations de "Zara'at" pourraient être dues aux événements qui se produisaient autour de années 250 ans av. J.-C, lorsque le roi Ptolémée II demanda la traduction de la Bible en grecque afin de le rendre compréhensible par un grand nombre de la population. Dans l'Ancien Testament de la Bible, le mot hébreu "Zara'at" a été traduit dans les versions grecques de la Bible comme "la lèpre blanche" (Lévitique Chap. XIII). Selon les dermatologues et les théologiens modernes, la lèpre biblique ne représentait pas une maladie spécifique, mais désignait un groupe de maladies cutanées qui ont été classées en cinq catégories :

- Des taches blanches en soi : Vitiligo
- Des taches blanches associés à une inflammation : Leucodermie post-inflammatoire ou Lèpre
- Taches blanches associées aux squames : Psoriasis, Lèpre
- Taches blanches associées à une atrophie : Morphée, Lèpre
- Taches blanches associées à la repousse des poils devenant blancs : Pelade [146,147, 148, 150, 149,160].

1.1.3. Références arabes et musulmanes du vitiligo

"Bohak", "Al-Baras", "Alabras" ce sont les nominations arabes utilisées pour décrire le vitiligo. "Al-Baras", signifie «peau blanche». Dans le Coran, sourate AL IMRANE (La famille d'Imran) (fig. 2) chapitre 3, verset 48, ALLAH dit : " et Il sera le messager aux enfants d'Israël, [et leur dira] : En vérité, je viens à vous avec un signe de la part de votre Seigneur. Pour vous, je forme de la glaise comme la figure d'un oiseau, puis je souffle dedans ; et, par la permission d'Allah, cela devient un oiseau. Et je guéris l'aveugle-né et le vitiligineux, et je ressuscite les morts, par la permission d'Allah. Et je vous apprends ce que vous mangez et ce que vous amassez dans vos maisons. Voilà bien là un signe, pour vous, si vous êtes croyants !".

يَوْمَ يَجْمَعُ اللَّهُ الرُّسُلَ فَيَقُولُ مَاذَا أُجِبْتُمْ قَالُوا لَا عِلْمَ
لَنَا بِئِنَّكَ أَنْتَ عَلَّمُ الْغُيُوبِ ﴿١٨﴾ إِذْ قَالَ اللَّهُ يَٰعِيسَى ابْنَ مَرْيَمَ
اذْكُرْ نِعْمَتِي عَلَيْكَ وَعَلَىٰ وَلَدَتِكَ إِذْ أُتِدِّتُكَ بِرُوحِ
الْقُدُسِ تُكَلِّمُ النَّاسَ فِي الْمَهْدِ وَكَهْلًا وَإِذْ عَلَّمْتُكَ
الْكِتَابَ وَالْحِكْمَةَ وَالتَّوْرَةَ وَالْإِنْجِيلَ وَإِذْ تَخْلُقُ
مِنَ الطِّينِ كَهَيْئَةِ الطَّيْرِ بِإِذْنِي فَتَنفُخُ فِيهَا فَتَكُونُ طَيْرًا
بِإِذْنِي وَتُبْرِئُ الْأَكْمَةَ وَالْأَبْرَصَ بِإِذْنِي وَإِذْ تُخْرِجُ
الْمَوْتَىٰ بِإِذْنِي وَإِذْ كَفَفْتُ بَنِي إِسْرَءِيلَ عَنْكَ إِذْ
جِئْتَهُم بِالْبَيِّنَاتِ فَقَالَ الَّذِينَ كَفَرُوا مِنْهُمْ إِنْ هَذَا إِلَّا سِحْرٌ
مُبِينٌ ﴿١٩﴾ وَإِذْ أَوْحَيْتُ إِلَى الْخَوَارِجِ أَنْ آمِنُوا بِي
وَبِرَّسُولِي قَالُوا آمَنَّا وَأَشْهَدُ بِأَنَّا مُسْلِمُونَ ﴿٢٠﴾ إِذْ قَالَ
الْخَوَارِجُ يَٰعِيسَى ابْنَ مَرْيَمَ هَلْ يَسْتَطِيعُ رَبُّكَ أَنْ
يُنْزِلَ عَلَيْنَا مَائِدَةً مِنَ السَّمَاءِ قَالُوا أَنُوقُوا اللَّهَ إِنْ كُنْتُمْ
مُؤْمِنِينَ ﴿٢١﴾ قَالُوا نُرِيدُ أَنْ نَأْكُلَ مِنْهَا وَنَقَطِعَ مِنْهَا
وَنَعْلَمَ أَنْ قَدْ صَدَّقْنَا وَنَكُونَ عَلَيْهَا مِنَ الشَّاهِدِينَ ﴿٢٢﴾

Figure 19 : Extrait de sourate Al
Mâidah (La table servie) [162].

وَيُكَلِّمُ النَّاسَ فِي الْمَهْدِ وَكَهْلًا وَمِنَ الصَّالِحِينَ ﴿٢٣﴾
قَالَتْ رَبِّ أَنَّى يَكُونُ لِي وَلَدٌ وَلَمْ يَمَسِّنِي بَشَرٌ قَالَ كَذَلِكَ
اللَّهُ يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ إِذَا قَضَىٰ أَمْرًا فَإِنَّمَا يَقُولُ لَهُ كُنْ فَيَكُونُ ﴿٢٤﴾
وَيُعَلِّمُهُ الْكِتَابَ وَالْحِكْمَةَ وَالتَّوْرَةَ وَالْإِنْجِيلَ ﴿٢٥﴾
وَرَسُولًا إِلَىٰ بَنِي إِسْرَءِيلَ أَنِّي قَدْ جِئْتُكُمْ بِبَيِّنَاتٍ مِنْ رَبِّكُمْ
أَنِّي أَخْلُقُ لَكُمْ مِنَ الطِّينِ كَهَيْئَةِ الطَّيْرِ فَأَنْفُخُ فِيهِ
فَيَكُونُ طَيْرًا بِإِذْنِ اللَّهِ وَأُبْرِئُ الْأَكْمَةَ وَالْأَبْرَصَ
وَأُحْيِي الْمَوْتَىٰ بِإِذْنِ اللَّهِ وَأُنَبِّئُكُمْ بِمَا تَأْكُلُونَ وَمَا تَدْخِرُونَ
فِي بُيُوتِكُمْ إِنِّي فِي ذَلِكَ لَآيَةٌ لِّكُمْ إِن كُنْتُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٢٦﴾
وَمُصَدِّقًا لِّمَا بَيْنَ يَدَيَّ مِنَ التَّوْرَةِ وَلَا أُجِلُّ لَكُمْ
بَعْضَ الَّذِي حُرِّمَ عَلَيْكُمْ وَجِئْتُكُمْ بِبَيِّنَاتٍ مِنْ رَبِّكُمْ
فَأَتَّقُوا اللَّهَ وَاطِيعُوا أَوْحَاءَهُ إِنَّ اللَّهَ رَبُّكُمْ فَاعْبُدُوهُ
هَذَا صِرَاطٌ مُسْتَقِيمٌ ﴿٢٧﴾ فَلَمَّا أَحْصَىٰ عِيسَىٰ مِنْهُمْ
الْكُفْرَ قَالَ مَنْ أَنْصَارِي إِلَى اللَّهِ قَالَ الْخَوَارِجُ نَحْنُ
أَنْصَارُ اللَّهِ آمَنَّا بِاللَّهِ وَأَشْهَدُ بِأَنَّا مُسْلِمُونَ ﴿٢٨﴾

Figure 20 : Extrait de sourate
AL IMRANE (La famille d'Imran) [161]

ALLAH dit : "Et quand Allah dira : «Ô Jésus, fils de Marie, rappelle-toi Mon bienfait sur toi et sur ta mère quand Je te fortifiais du Saint-Esprit. Au berceau tu parlais aux gens, tout comme en ton âge mûr. Je t'enseignais le Livre, la Sagesse, la Thora et l'Evangile ! Tu fabriquais de l'argile comme une forme d'oiseau par Ma permission ; puis tu soufflais dedans. Alors par Ma permission, elle devenait oiseau. Et tu guérissais par Ma permission, l'aveugle-né et le vitiligineux. Et par Ma permission, tu faisais revivre les morts. Je te protégeais contre les Enfants d'Israël pendant que tu leur apportais les preuves. Mais ceux d'entre eux qui ne croyaient pas dirent : «Ceci n'est que de la magie évidente»". Le mot "Alabras" a été traduit par la lèpre dans plusieurs langues. Cependant, Tahar Ben Achour [163], en 1973, a expliqué que "Alabras" désignait le vitiligo. Pour ce théologien, l'étiologie du vitiligo dans le Coran était inconnu mais héritée et non contagieuse.

2. Symptômes

Le vitiligo est totalement indolore sur le plan physique, il n'entraîne aucun prurit et il n'est pas contagieux. Il se présente par des taches blanches, entourées d'une bordure hyperpigmentée.

Ces taches apparaissent surtout sur les aisselles, le dos des mains, le visage (autour de la bouche, des yeux ou du nez), le dos, les pieds, les articulations comme les genoux, les coudes, les articulations des doigts ou encore les parties génitales.

Le vitiligo peut également apparaître dans des zones présentant des lésions, en particulier dans les zones de friction comme le cou, les épaules ou les poignets.

L'étendue des taches blanches varie de personne à personne : parfois petites et isolées, elles peuvent cependant recouvrir une grande partie du corps.

Environ 10 à 20% des personnes atteintes de vitiligo connaissent une repigmentation spontanée dans certaines régions.

Il est nécessaire de rappeler que les zones dépigmentées sont photosensibles de par l'absence de mélanocytes ne pouvant jouer leur rôle de protecteur vis à vis des rayons solaires et qu'il est indispensable de protéger ces zones lors d'exposition au soleil [164].

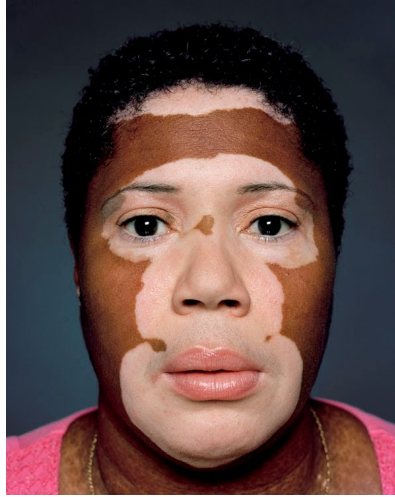


Figure 21 : Patiente atteinte du vitiligo [165].

3. Différents types de vitiligo

3.1. Vitiligo généralisé

3.1.1. Caractéristiques cliniques communes

Le vitiligo généralisé se caractérise par des lésions maculaires hypopigmentées (blanches laiteuses) bien circonscrites asymptomatiques, intéressant les deux côtés du corps [167]. Les macules sont rondes à ovales et parfois sont confluentes. La taille initiale de la lésion varie de quelques à plusieurs centimètres de diamètre. L'épiderme ne montre aucun signe d'atrophie, ni de télangiectasies ou tout autre signe. La présence de l'atrophie épidermique devrait suggérer un autre trouble. Un érythème transitoire, qui peut être cliniquement trompeur, est fréquemment observé après exposition aux UV. Les bordures lésionnelles peuvent être hyperpigmentées, surtout chez les patients ayant un phototype foncé et/ou après une exposition solaire. Les cheveux sont habituellement épargnés et restent pigmentés, mais dans certains cas la dépigmentation des cheveux peut se produire simultanément, aboutissant, généralement, à la formation des plaques de cheveux gris ou blanc, voire une dépigmentation totale des cheveux. Les poils dépigmentés, au niveau des macules vitiligineuses, sont considérés comme un marqueur de mauvais pronostic de repigmentation [168].



Figure 22 : vitiligo généralisé extensif avec des lésions plus ou moins symétriques chez un enfant (a), et un érythème au niveau des zones photoexposées chez un adulte (b) [166].

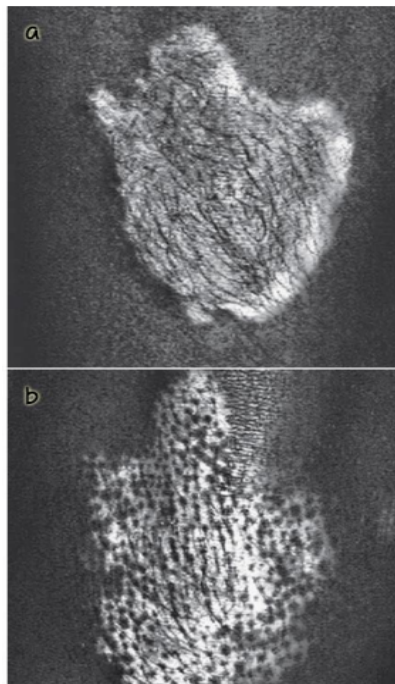


Figure 23 : Aspect de lésions vitiligneuses sous lumière de Wood (a) persistance d'une teinte grise au centre de la lésion, ce qui suggère un réservoir mélanocytaire restant ; (b) même lésion après photothérapie, avec une repigmentation péri-folliculaire (ilots de repigmentation) [166]

Les lésions vitiligineuses sont faciles à reconnaître sur les phototypes foncés, mais la dépigmentation est parfois difficile à détecter chez les patients ayant une peau très claire. L'examen à la lampe de Wood est très utile pour délimiter les zones atteintes chez les personnes ayant un phototype clair et aussi pour évaluer le réservoir restant des mélanocytes (fig 23). Même chez certains cas ayant une teinte foncée, les paumes et les plantes sont de couleur claire et doivent être examinées par la lampe de Wood. L'examen à la lumière de Wood peut également montrer les premiers signes de repigmentation au niveau de la bordure lésionnelle ou au niveau des zones périfolliculaires [166].

3.1.2. Distribution

Le vitiligo généralisé peut commencer à n'importe quel site de l'organisme, mais les doigts, les mains et le visage semblent être les premiers sites affectés par cette forme clinique. Il a été rapporté que, lorsque les mains sont les premiers touchés, le vitiligo s'étend, le plus souvent, vers le visage ; ce qui explique la fréquence du vitiligo acrofacial. La même étude suggère que lorsque le tronc postérieur, les mains ou les pieds sont les sites initiaux, le vitiligo tend à avoir une progression plus répandue. Les surfaces d'extension sont fréquemment touchées, y compris les articulations interphalangiennes, les articulations métacarpiennes / métatarsiennes interphalangiennes, les coudes et les genoux. Autres surfaces sont intéressées également, notamment en regard des poignets, des malléoles et du tibia antérieur, l'ombilic, la région lombo-sacrée et les aisselles. Le rôle du phénomène de Koebner dans ce schéma de répartition a été abordé précédemment dans la section : phénomène de Koebner. La plupart du temps, la distribution des lésions est clairement symétrique. Les macules vitiligineuses peuvent également être périfolliculaires intéressant ainsi la peau autour des yeux (fig. 24), le nez, les oreilles, la bouche (fig. 24) et l'anus. L'atteinte péri-unguéale peut se produire seule ou en association avec l'atteinte de certaines surfaces muqueuses (les lèvres, la partie distale du pénis et les mamelons). Le vitiligo peut affecter, dans certains cas, presque exclusivement les organes génitaux [171].



Figure 24 : Lésions périorificielles du VG intéressant la région péribuccale et les pourtours oculaires. [169,170].

3.1.3. Variantes cliniques

3.1.3.1. Vitiligo inflammatoire

Les lésions peuvent parfois avoir une bordure érythémateuse soulevée (à noter que l'inflammation de nombreuses lésions en même temps est très rare) [172]. Un léger prurit pourrait être associé. Lorsque l'inflammation disparaît, la peau devient dépigmentée [173-176]. Cette inflammation est parfois rapportée dans le cas du vitiligo professionnel. Dans ce cas les patients doivent être interrogés sur des éventuelles expositions chimiques.

3.1.3.2. Vitiligo multichrome

Cette variante est surtout retrouvée chez les phototypes foncés (IV-VI). Au niveau lésionnel il y a une coexistence de zones hypopigmentées et d'autres de couleur normale comme le contraste de la peau du voisinage. Dans les zones hypopigmentées, une perte partielle de mélanocyte est observée. Le vitiligo trichrome est couramment utilisé pour décrire cette variante. Mais avec des degrés divers de la teinte de l'hypopigmentation, on peut parler du vitiligo trichrome, quadrichromie ou pentachrome [177-178]. Ainsi, pour éviter toute confusion, le terme "Multichrome vitiligo" doit être préféré.

3.1.3.3 Vitiligo mineur (Vitiligo Minor)

Bien que rarement signalé, ce tableau clinique n'est pas assez rare chez les personnes ayant un phototype foncé. Il est caractérisé par une lésion homogène légèrement hypopigmentée.



Figure 25 : Vitiligo multichrome au niveau de la jambe [166].

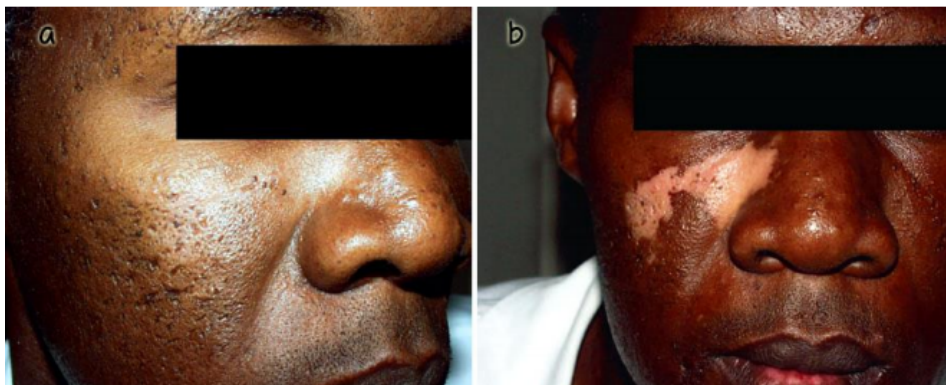


Figure 26 : (a) vitiligo mineur de la face ; (b) son évolution vers une dépigmentation complète 6 mois plus tard [166].

3.1.3.4. Vitiligo bleu

Il correspond à une hyperpigmentation post-inflammatoire conduisant à une coloration bleue des lésions maculaires (cette variante a été rapportée dans le cas du vitiligo inflammatoire) [179].

3.2. Vitiligo segmentaire

3.2.1. Définition

Le vitiligo segmentaire est défini du point de vu descriptif comme le VNS, sauf pour sa distribution unilatérale «vitiligo asymétrique» qui peut correspondre totalement ou partiellement à un segment cutané défini ; comme un dermatome. Le terme focal (vitiligo focal) est préférable pour parler d'une lésion limitée correspondant à une petite macule (10-15 cm²) sans un modèle de distribution évident [166]. Autres modèles de distribution de VS peuvent être rencontrés ; comme ceux qui traversent plusieurs dermatomes, ou correspondent à des zones larges délimitées par les lignes de Blaschko. Certaines caractéristiques sont présentes, comme le généralisé, à savoir un début rapide et une atteinte du système pigmentaire des follicules pileux. La dépigmentation suit un segment unique chez la plupart des patients, mais l'atteinte de deux ou de plusieurs segments avec une distribution homo ou controlatérale, peut être retrouvée chez une tranche limitée de patients [166]. En outre, il y a encore un débat sur la subdivision clinique du VS. Cette sousclassification porte essentiellement sur la localisation et l'importance des dermatomes atteints et / ou les anomalies associées.

3.2.2. Caractéristiques cliniques

La lésion typique n'est pas très différente de celle observée dans le cas du VNS. Il s'agit généralement d'une macule totalement amélanotique bien limitée entourée par une peau normalement colorée. La coloration maculaire est habituellement un blanc pur ou ressemble à celle de la craie blanche. Cependant, comme le VNS, une variation d'hypopigmentation multichrome peut être observée [180]. Dans certains cas, tels que le cas d'un phototype clair, les lésions ne sont pas facilement décelables sous une lumière normale, d'où la nécessité d'un examen sous lumière de Wood. Certains auteurs ont constaté l'existence d'une ressemblance

entre les territoires de distribution du VS et ceux du zona. Les lésions dépigmentées sont confinées dans un dermatome plus ou moins défini d'une manière totale ou partielle [181]. Dans des cas particuliers, on constate un chevauchement sur plusieurs dermatomes et parfois un franchissement de la ligne médiane.



Figure 27 : Aspect typique du VS du visage avec une poliose traversant soit ; légèrement la ligne médiane (a), ou d'une façon plus marquée (b) [166].

Dans la majorité des cas, la dépigmentation s'étend au sein d'un segment le long d'une courte période, puis la progression s'arrête. Ainsi ce segment cutané devient partiellement ou totalement dépigmenté. Il est rare, qu'un patient présentant un VS évolue vers la forme généralisée. Un tel phénomène est, probablement lié à une association rare du VS et du VNS, appelé « vitiligo mixte » [182]. La tête est une cible potentielle du VS à l'ordre de plus de 50% des cas. Par ordre décroissant de fréquence, le tronc, les membres, les extrémités et le cou sont les cibles de deuxième intention [183-188]. Chez le sexe féminin, le cou est plus fréquemment touché que les extrémités. Lerner [189] a rapporté que le VS se présente essentiellement sous forme d'une lésion unique chez 75% des patients, ce constat est confirmé par une autre étude menée par Hann et Lee [186], qui ont rapporté un pourcentage de 87% des patients ayant uniquement une seule lésion.



Figure 28 : VS du membre supérieur gauche [166].

Il n'existe pas de sélectivité de distribution entre les deux côtés droit et gauche du corps. Certains patients présentent des lésions au niveau des deux dermatomes unilatéraux différents; le plus souvent dans le territoire du nerf trijumeau [186,190]. La dépigmentation pileuse est couramment rapportée au cours du VS, au niveau des lésions dépigmentées, notamment les cheveux, les sourcils et les cils (VS situé sur le territoire de la branche ophtalmique du nerf trijumeau). Les autres sites ne sont pas exclus y compris le pubis et les aisselles [186,187]. Des antécédents familiaux du vitiligo ont été rapportés chez environ 12% des cas du VS [184, 186, 187]. El Mofty [185] et Koga [191] ont suggéré que le VS n'est pas significativement associé à d'autres maladies auto-immunes. Ce constat est encore débattu. Park [192] a montré que 9,5% des cas du VS sont associés à d'autres maladies. De même, Hann et Lee [186] ont rapporté que 6,7% des patients, atteints du VS, présentent une autre maladie associée, soit allergique ou auto-immune. Les maladies courantes associées au VS sont la dermatite atopique et le halo nævus (associées aussi au VNS).

3.3. Vitiligo universalis

3.3.1. Définition et épidémiologie

C'est d'une dépigmentation acquise complète ou quasi-complète de la peau (et parfois des cheveux). C'est la forme la plus étendue du vitiligo. Il peut commencer sous forme du VNS et progresser pour aboutir à une dépigmentation étendue et large de la peau et des cheveux. La forme typique du VS n'évolue pas vers le VU. Dans le cas du VNS, les facteurs déclenchants, qui catalysent la cascade de dépigmentation pour donner naissance au VU, sont mal connues [109]. Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant le VU [166]. Ce dernier est certainement la manifestation clinique la plus rare du vitiligo et semble se produire dans le monde entier.

Le VU est reconnu plus facilement chez les personnes ayant un phototype foncé. Bien que le vitiligo puisse survenir à tout âge, le VU est très rare à l'âge de l'enfance. Dans une étude menée par Song [193], il a été rapporté qu'il y avait juste un seul cas du VU entre 1315 patients atteints du vitiligo. Dans une étude rétrospective réalisée au centre national de la peau (the National Skin Centre), à Singapour [470], 1,4% des cas avaient un VU. Le ratio homme-femme du VU semble être identique. Il reste à dire qu'il faut plus de données pour confirmer ces observations.

3.3.2. Caractéristiques cliniques

Pour parler du VU, il faut que la quasi-totalité de la peau devienne complètement dépigmentée. Cependant, au niveau des zones photo-exposées, la pigmentation peut persister et parfois reste discrète. Les aréoles et les organes génitaux peuvent dépigmenter tôt ou tard le long de l'évolution de la maladie. Certains patients peuvent présenter des zones de dépigmentation partielle qui apparaissent cliniquement comme un vitiligo trichrome. Cependant, ces zones résistantes peuvent perdre leur couleur et deviennent uniformément dépigmentées au cours de la progression de la maladie. Les cheveux et les poils peuvent être affectés ou épargnés. Certains patients conservent des cheveux foncés au stade précoce de la maladie. La dépigmentation des poils pubiens et axillaires est variable selon les cas. Les poils corporels sont souvent touchés et surtout ceux qui nichent au niveau des zones dépigmentées.

Le pigment de l'iris est généralement respecté, mais des exceptions peuvent être observées. Chez certains patients ayant le VU présentent des uvéites associées qui peuvent évoluer vers la cécité. Les muqueuses, en particulier les lèvres et les gencives peuvent être partiellement ou totalement dépigmentées [194]. Des troubles auditifs mineurs à type d'hypoacousie légère sont également rapportés [195]. Ces symptômes oculaires et auditifs, chez ces patients atteints de ce vitiligo étendu, sont susceptibles d'être due à la perte mélanocytaire au niveau de ces organes (exemple du syndrome de Vogt-Koyanagi Harada).



Figure 29 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées [166].



Figure 30 : VU avec des repigmentations au niveau des zones photo-exposées dispersées en aile de papillon (modèle lupique) [166].

3.4. Vitiligo muqueux

3.4.1. Définition

Le vitiligo impliquant la muqueuse buccale et / ou génitale est désigné comme un vitiligo muqueux (VM). Il peut se produire dans le cas du vitiligo généralisé comme il peut se produire isolément. Le statut du VM pur n'est pas très clair dans la littérature, et de nombreux auteurs ne considèrent pas cette forme comme une entité à part du vitiligo. Même, selon la dernière classification établie par the Vitiligo European Task Force (VETF), il n'y a pas un type nommé VM, car il n'y a aucune preuve tangible qu'il s'agit d'un trouble distinct [196]. Une autre question, importante qui reste sans réponse, est de savoir si oui ou non tous les types du vitiligo, y compris le VM, partent d'un fond génétique commun ?

b. Muqueuse buccale

Chez les personnes ayant un phototype clair, la muqueuse buccale est légèrement pigmentée malgré la présence de mélanocytes au niveau de l'épithélium buccal. Le nombre de mélanocytes dans les muqueuses est égal à celui de la peau. Cependant, au niveau muqueux, leur activité est réduite. C'est pour cette raison, le vitiligo buccal a été longtemps considéré comme assez rare. Selon Coulan et Esquier [199], le VM est une situation très rare. Casals [198] a mentionné que le VM est plus fréquent chez la population africaine noire. Costa [197] a rapporté la présence de nombreux cas du VM dans la communauté brésilienne. L'examen à l'éclairage diascopique et à la lumière de Wood peuvent aider la détection des macules vitiligineuses cliniquement subtiles. L'atteinte labiale est caractéristique et commune chez les patients vitiligineux ayant un phototype foncé, et son incidence varie entre 20 et 50% [196, 200, 201].

4. Physiopathologie :

Le vitiligo est une maladie multithéorique à savoir :

- Théorie auto-immune
- Théorie neurale
- Théorie oxydative
- Théorie génétique intrinsèque
- Théorie de pro-opiomélanocortine

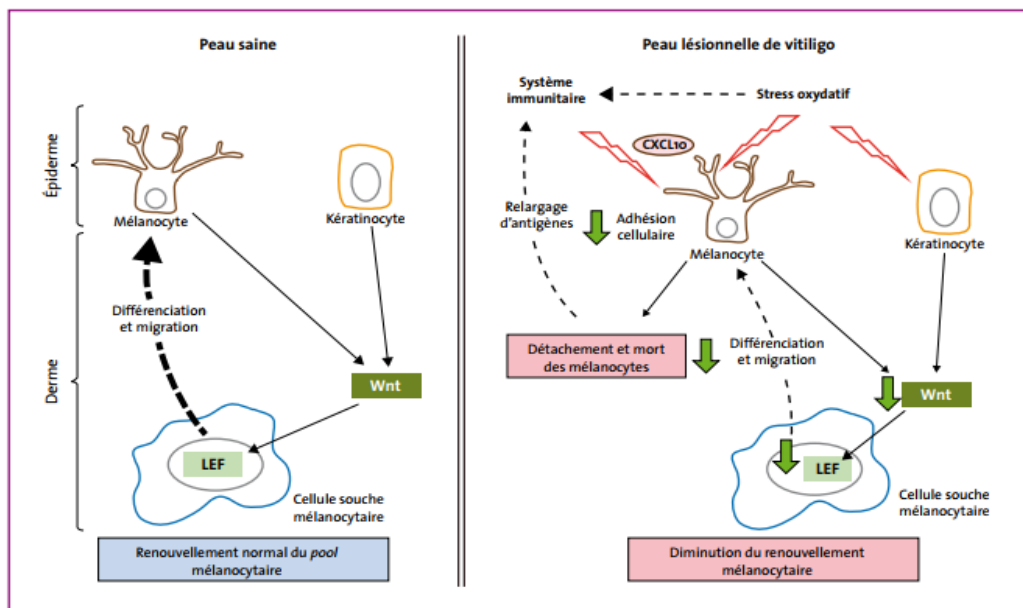


Figure 31 : Représentation schématique des facteurs impliqués dans la physiopathologie du vitiligo [202].

Dans la peau saine, la stimulation de la voie Wnt par les kératinocytes et les mélanocytes induit la différenciation et la prolifération des cellules souches mélanocytaires, permettant ainsi un renouvellement constant des mélanocytes épidermiques. Dans la peau de patients ayant un vitiligo, le stress oxydatif peut activer, chez des sujets génétiquement prédisposés, une réaction immunitaire dirigée contre les mélanocytes. La destruction des mélanocytes par le système immunitaire induit le relargage d'antigènes mélanocytaires, qui vont stimuler la réponse immunitaire contre les mélanocytes et entraîner leur disparition de l'épiderme (et parfois aussi des follicules pileux). Parallèlement, le stress oxydatif diminue l'activité de la voie Wnt dans les mélanocytes et les kératinocytes. Cela entraîne une diminution de l'adhésion cellulaire et le détachement de certains mélanocytes. Cette diminution de l'activité de la voie Wnt diminue aussi la différenciation des cellules souches mélanocytaires, réduisant ainsi les capacités de régénération du pool mélanocytaire épidermique. Nous supposons qu'en fonction du patient, mais aussi des périodes dans l'histoire de sa maladie, ces mécanismes sont impliqués de façon variable, entraînant, selon le mécanisme impliqué, une dépigmentation active de la peau et une résistance aux traitements à visée repigmentante [202].

4.1. Théorie auto-immune

La théorie auto-immune est considérée par beaucoup d'auteurs comme la théorie la plus attractive [203]. Cette théorie suggère que plusieurs modifications du système immunitaire peuvent entraîner la destruction des mélanocytes. Cette autoimmunisation est due à la formation d'auto-anticorps et / ou des lymphocytes T cytotoxiques contre des déterminants antigéniques du système pigmentaire. L'adoption de cette hypothèse est basée sur un ensemble d'arguments :

1 - la coexistence, du vitiligo et d'une autre pathologie auto-immune (pathologie thyroïdienne, maladie d'Addison, anémie pernicieuse...) chez de nombreux malades (environ 20 à 30 % des malades), suggère l'implication du système immunitaire dans cette affection, ainsi que la présence, chez les patients vitiligineux d'auto-anticorps spécifiques d'organes (anti-thyroglobuline, antithyroxyperoxidase...) avant même le développement d'une maladie auto-immune [204] ;

2- le vitiligo est parfois associé à une perte ou un déficit en mélanocytes au niveau de l'oreille interne ou des yeux ainsi que dans d'autres localisations. Cela suppose une atteinte systémique et globale de tous les mélanocytes du corps humain, et donc l'action du système immunitaire dirigée contre des antigènes communs de tous les mélanocytes ;

3- l'efficacité prouvée des traitements immunosuppresseurs topiques (corticoïdes, pimecrolimus...) sur le vitiligo, va aussi dans le sens de l'action du système immunitaire à l'encontre des mélanocytes [205] ;

4- la greffe d'une zone dépigmentée d'un patient atteint de vitiligo à des souris nude, se pigmente en 6 à 10 semaines et le nombre de mélanocytes augmente de façon très significative [206]. Ceci conforte la théorie auto-immune et suggère que les mélanocytes ne sont pas atteints d'un dysfonctionnement primaire mais subissent un processus d'altération secondaire ;

5- certaines publications rapportent le développement du vitiligo chez des sujets ayant reçus une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de cellules souches issues d'un donneur vitiligineux [207,208].

Mais il reste à savoir si cette hypothèse est la cause de la destruction des mélanocytes ou si elle n'en est que la conséquence [209,210].

La théorie auto-immune comprend des mécanismes anormaux humoraux .

- Immunité humorale : auto-anticorps

Les anticorps dirigés contre les cellules pigmentaires ont été détectés dans les sérums des patients atteints du vitiligo dans plusieurs études en utilisant une variété de techniques de recherche, y compris l'immuno-précipitation, le western blot WB, et l'immunofluorescence [206,211-218]. Les données de ces rapports suggèrent également que les anticorps dirigés contre les mélanocytes peuvent être détectés dans le sérum de sujets sains, mais leur prévalence est inférieure de façon significative [206-218].

4.2. Théorie neurale

L'effet anormal des neurohormones et des neuropeptides sur les mélanocytes a été spéculé pour expliquer la perte de ceux-ci aboutissant à la formation du vitiligo, en particulier le VS en raison de sa distribution, qui peut suivre les trajets des dermatomes. La théorie neurogène est soutenue par des arguments cliniques.

- Arguments cliniques

Répartition sectorielle

16% des cas de leucodermies localisées suivent partiellement ou totalement un ou plusieurs trajets nerveux, telles qu'elles sont décrites par Grant et Haerer [221,222,224,225].

La distribution est tout à fait comparable à celle communément observée dans le cas du zona. Le modèle de distribution le plus fréquemment observé, correspond au nerf trijumeau [219-223].

Distribution mixte : chevauchement sur plusieurs dermatomes

Dans 64% des cas des macules dépigmentées du vitiligo ne suivent pas un vrai et un seul trajet nerveux. La dépigmentation intéresse partiellement et dans des situations rares un seul dermatome et fréquemment chevauche deux ou trois dermatomes surtout quand il s'agit du VS de la face (voir chap. de Classification de Gauthier du VS). L'existence d'une

distribution qui ne répond pas exactement aux dermatomes précis n'est pas un argument suffisant contre l'hypothèse neurale. Cette hypothèse est renforcée par l'observation des cas de zona qui ne suivent pas parfaitement les trajets nerveux [226].

4.3. Théorie oxydative

Plusieurs preuves scientifiques montrent que le stress oxydatif joue un rôle non négligé dans la pathogénie vitiligineuse. Dans le vitiligo, les mélanocytes peuvent être ainsi le théâtre d'un déséquilibre d'oxydoréduction en raison de la production accrue de métabolites oxydatifs et de radicaux libres et toxiques tels que les quinones, les semi-quinones et surtout le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , ou en raison d'un motif antioxydant défectueux [228-232].

La génération du stress oxydatif a été associée à l'altération du métabolisme des catécholamines et de la synthèse de mélanine (fig.30) [233-236]. L'attention portée sur le rôle pathogénique potentiel des catécholamines dans le vitiligo provient du constat de différents auteurs qui ont rapporté la notion de chiffres accrus des taux plasmatiques de la dopamine (DA) et la norépinephrine (NE), et des métabolites urinaires tels que l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanillylmandélique (VMA), dans la phase précoce et active de la maladie [233 ; 234]. Schallreuter a défini quatre sources du peroxyde d'hydrogène qui assurent son accumulation (fig. 30) :

- La perturbation du cycle de 6-BH4 provoque un relargage de H_2O_2
- L'excès de production de catécholamines et la forte activité de la MAO-A entraînent la formation et la libération de produits d'oxydation : H_2O_2 , quinones et semi-quinones ;
- La diminution de l'action de la glutathion-péroxydase, enzyme à sélénium, qui permet la purification des cellules en radicaux libres notamment H_2O_2 et l'altération de la catalase, enzyme qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène selon la réaction $H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$. Ces perturbations entraînent l'accumulation de radicaux libres toxiques issus de la mélanogenèse et de l'irradiation des UV ;
- Le système de la NADPH-oxydase activée lors de situations proinflammatoires entraîne la production des radicaux libres tels que H_2O_2 [237,238].

L'accumulation de H₂O₂ dans les mélanocytes a comme conséquences des altérations structurales et fonctionnelles protéiniques. Ces conséquences se résument dans le fait que la catalase, la dihydroptéridine-réductase, l'acétylcholinestérase, la ptérine 4a-carbonilamine déshydratase et l'albumine subissent une oxydation par H₂O₂. De la même façon les peptides issus de POMC (ACTH, α -MSH et β -endorphine contiennent des résidus de méthionine et de tryptophane) subissent également le même essor [239].

4.4. Théorie génétique intrinsèque

Trois approches différentes ont été mises en route pour identifier les gènes qui pourraient médier ou causer la pathologie vitiligineuse : l'approche du gène candidat, l'approche de l'ensemble du génome, et l'approche de l'expression des gènes

- Approche du gène candidat

Plusieurs études ont été menées pour établir le lien entre des allèles HLA spécifiques et le vitiligo. Des données récentes ont incriminé HLA-DRB4 et HLA-A2 avec une variation importante selon la population étudiée [240].

- Approche pangénomique

L'approche pangénomique scanne l'ensemble du génome pour identifier les marqueurs génétiques et les régions génomiques qui peuvent contenir des gènes éventuellement impliqués dans la maladie. Cette approche offre donc la possibilité de découvrir de nouveaux gènes de susceptibilité de la maladie, et qui mettent en évidence de nouvelles voies à la pathologie vitiligineuse.

Les résultats, des études de l'ensemble du génome, pertinents du vitiligo étaient indirects, montrant une liaison génétique entre un locus sur le chromosome 17p13, appelé SLEV1, et le lupus érythémateux disséminé dans les familles atteintes du lupus qui comprenaient au moins, pour certains auteurs, un parent avec un vitiligo [241].

4.5. Théorie des pro-opiomélanocortines (POMC)

La proopiomélanocortine (POMC) est une prohormone et le précurseur pour deux familles de peptides biologiquement actifs, les mélanocortines et les endorphines. Les

mélanocortines, ont un effet stimulateur (mélanotrope) sur les cellules pigmentaires et un effet stéroïdogène (corticotrope) sur les cellules corticosurréaliennes. Les mélanocortines comprennent l'adrénocorticotrophine ACTH et les diverses hormones stimulant les mélanocytes (α -, β - et χ -MSH) [347]. Les endorphines, font partie de la famille des opioïdes endogènes, qui sont bien connus pour leur effet anti-douleur dans le système nerveux central, dont le dérivé actif est la β -endorphine (β -ED) [242].

5. Diagnostic

Le diagnostic du vitiligo peut être réalisé en premier lieu par un généraliste qui dirigera ensuite le patient vers un dermatologue en fonction de l'étendue des lésions, du ressenti du patient vis-à-vis de celles-ci. Tout d'abord, le dermatologue réalisera en premier lieu un interrogatoire du patient, en insistant sur les antécédents familiaux en recherchant en particulier des antécédents de vitiligo chez les parents au premier degré du patient (parents, frères et sœurs), ainsi que sur les antécédents de maladies auto-immunes (thyroïdite, lupus..) dans la famille. Il questionnera par ailleurs le patient quant à toute lésion de la peau que le patient aurait pu avoir au niveau du site de manifestation du vitiligo et ce dans les deux-trois mois qui ont précédé l'apparition de la tâche de dépigmentation ; il recherchera en particulier tout signe antérieur de rash, de coup de soleil, de coupure, de brûlure. Il évaluera la sensibilité du patient au rayonnement UV en diagnostiquant le phototype du patient. En dernier lieu, il posera des questions au patient sur son mode de vie professionnel, sur sa situation familiale et émotionnel afin d'évaluer le stress auquel celui-ci est contraint au quotidien. Ensuite, le dermatologue réalise un examen clinique minutieux afin de confirmer que les tâches d'hypopigmentation sont bien caractéristiques de celles d'un vitiligo, il observera celles-ci à la lumière de Wood dans une pièce sombre. Sous la lumière de Wood (fig 31) qui émet un rayonnement ultraviolet, le dermatologue pourra ainsi évaluer si le déficit mélanocytaire est partiel ou total ; en effet si la plaque d'hypopigmentation apparaît grisée au lieu de blanc ivoire, cela atteste de la présence d'une réserve mélanocytaire.

Il pourra aussi réaliser une biopsie des lésions et ainsi confirmer l'absence de pigment mélanique et de mélanocytes au site de la lésion. Pour finir, il n'existe pas à ce jour d'examen biologique pour caractériser le vitiligo mais le dermatologue prescrira une analyse de sang au

patient afin de faire une recherche de maladies auto-immunes. Les analyses biologiques rechercheront donc : la présence d'anticorps anti-nucléaire qui confirmerait la présence de mécanisme auto-immun, des anticorps anti-thyroïde peroxidase pour détecter la présence de thyroïdite auto-immune, une recherche de lupus... [243].

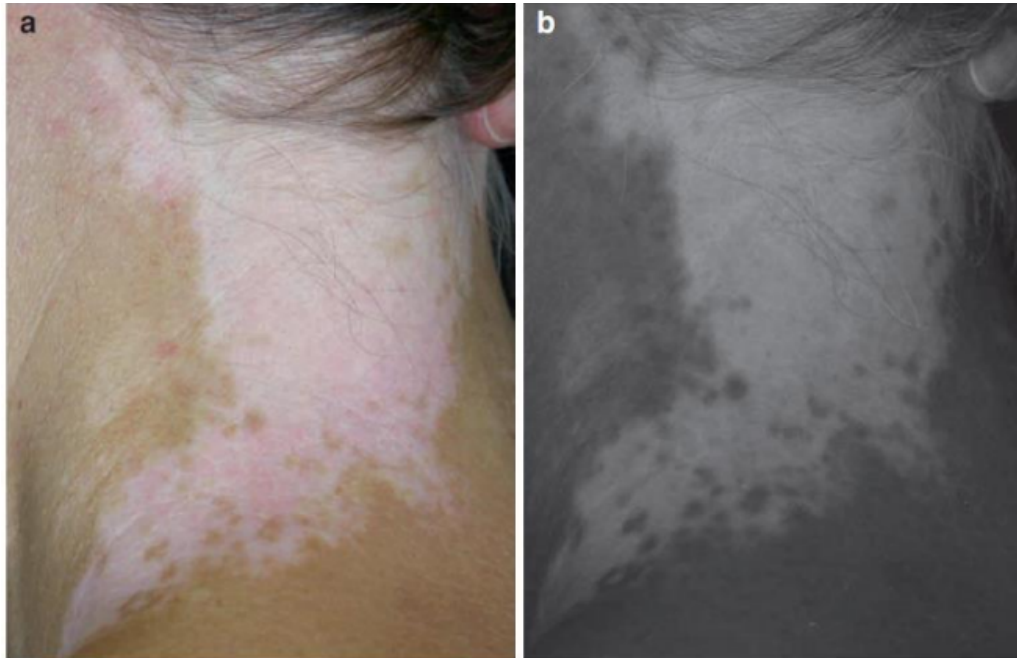


Figure 32 : Examen sous lampe de Wood ((a) examen à l'œil nu ; (b) sous lumière de Wood) [166].

II. Prise en charge

1. But

Le but thérapeutique du vitiligo consiste à favoriser la multiplication mélanocytaire, afin d'assurer une repigmentation quasi complète voire complète des lésions dépigmentées. Cette repigmentation assurera la réparation du souci fonctionnel ; c'est-à-dire le problème esthétique de la maladie, et garantira un impact psychologique favorable améliorant ainsi l'estime de soi et la qualité de vie. En agissant favorablement sur le côté psychologique, on obtiendra des résultats étonnants concernant la stabilisation lésionnelle et l'ascension du degré de repigmentation. Ainsi, en réglant le compte d'une composante du processus vitiligineux dépigmentant, on assurera un bon déroulement du cercle vicieux de la maladie [243].

2. Traitements pharmacologiques

2.1. Dermocorticoïdes

2.1.1. Mécanisme d'action et propriétés

Les corticoïdes sont reconnus par leurs effets immunosuppresseurs et antiinflammatoires. D'un côté, ils agissent sur la transcription des gènes exprimant les protéines proinflammatoires (TNF- α , interleukines, cyclooxygénase) et sur les facteurs d'adhésion (ICAM) ; obtenant ainsi une action immunosuppressive et antiinflammatoires. D'un autre côté, ils augmentent la synthèse de lipocortine ce qui provoque une réduction de la synthèse des prostaglandines, des thromboxanes et des leucotriènes, le tout entraîne des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [244].

2.1.2. Efficacité dans le vitiligo

Les lésions qui ont prouvé une meilleure réponse aux dermocorticoïdes, sont celles qui se localisent au niveau facial ; suivies par les lésions résidant au niveau du cou et des extrémités (sauf les doigts et les orteils) [245].

La cause de la meilleure réponse thérapeutique des lésions faciales reste mal établie. Par conséquent, plusieurs hypothèses sont émises :

- la couche cutanée du visage aurait être plus sélective et dotée d'une grande perméabilité vis-à-vis les corticoïdes ;
- un grand réservoir mélanocytaire résiduel pourrait être présent ;
- une préservation du réservoir folliculaire pourrait être la cause ;
- les altérations des mélanocytes seraient plus facilement réparables au niveau de cette zone ;
- le visage est une zone photo-exposée.

Plusieurs études ont été menées dans le sens d'évaluer l'efficacité des dermocorticoïdes ; et les résultats étaient satisfaisants, même si aucun dermocorticoïde ne possède l'AMM [246,247]. Le corticoïde étant le plus étudié est le propionate de clobétasol à 0,05 %. Il s'agit

d'un corticoïde d'action très forte (classe 4) utilisé chez les adultes et pour les lésions de petites tailles. Lorsqu'il s'agit des lésions étendues ou chez les enfants, les dermocorticoïdes d'action plus faible que le clobétasol seront plus préférés. Si aucune repigmentation n'apparaît au bout de trois ou quatre mois de traitement, il n'est pas nécessaire de le poursuivre [245].

Njoo a réalisé une méta-analyse de tous les traitements médicaux utilisés en matière du vitiligo jusqu'à 1998. Son étude montre que les dermocorticoïdes de classe 3 et 4 constituent le traitement le plus efficace avec une repigmentation supérieure à 75 %. Malgré l'efficacité prouvée de cette classe thérapeutique, elle reste le traitement qui entraîne plus d'effets secondaires [248].

2.1.3. Effets indésirables

Les effets secondaires des corticoïdes topiques constituent le principal obstacle à leur utilisation à long terme et/ou sur de grandes surfaces.

L'utilisation prolongée des dermocorticoïdes peut provoquer des effets indésirables locaux (atrophie et fragilité cutanée, télangiectasies, vergetures, hypertrichose, etc.) voire systémiques via un passage transcutané (syndrome de Cushing, retard de croissance, insuffisance surrénalienne...). C'est pourquoi, un traitement par les corticoïdes de classe 3 et 4 doit être limité à 2 ou 4 mois ou il doit être instauré en alternance avec les autres classes de corticoïdes ayant une activité plus faible [249].

2.2. Inhibiteurs de la calcineurine (IC)

Les IC sont des immunomodulateurs topiques, tels que le tacrolimus 0,1 % (Protopic®) et le pimécrolimus 1 % (Elidel®, non commercialisé au Maroc ni en France). Ils sont indiqués essentiellement dans le cas de la dermatite atopique. Or dans le cas du vitiligo les IC ne possèdent pas l'AMM, et ils sont utilisés en alternative avec les dermocorticoïdes.

La particularité de cette classe thérapeutique réside dans le fait qu'elle présente moins d'effets secondaires par rapport aux corticoïdes, ainsi elle peut être utilisée durant une longue période [251].

2.2.1. Mécanisme d'action et propriétés

Le tacrolimus et le pimécrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine au sein des lymphocytes T, inhibant ainsi l'activation et la prolifération lymphocytaire.

Ils forment des liaisons avec la protéine FKBP, le complexe formé inhibant l'activité de la calcineurine responsable de la synthèse des cytokines proinflammatoires (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, TNF- α et IFN- γ). L'inhibition de la production de TNF- α altère l'expression d'ICAM-1 par les mélanocytes (en outre, le TNF- α peut inhiber la prolifération des mélanocytes et la mélanogenèse). Vu La production altérée des interleukines, TNF- α et IFN- γ , il y aura par conséquent une inhibition de l'activité des lymphocytes T [250,251,252].

2.2.2. Efficacité dans le vitiligo

Le premier essai clinique sur l'efficacité des IC a été réalisé chez 6 patients atteints du VG. 5/6 des cas ont répondu favorablement (plus de 50% de repigmentation) en utilisant le tacrolimus topique au cours de 1 à 5 mois [253].

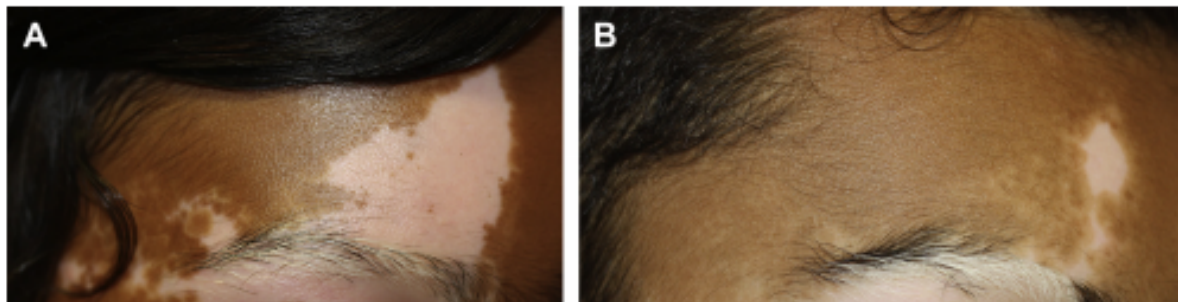


Figure 33 :(A) Vitiligo segmentaire affectant le segment V1 de la face avant le traitement (B) Repigmentation partielle après 1 an d'applications deux fois par jour de 0.1% de la pommade tacrolimus et des expositions au soleil. La repigmentation reste incomplète mais permet de diminuer la taille de la greffe chirurgicale [255].

2.2.3. Effets indésirables

Les effets secondaires les plus communs rapportés, concernant l'application des IC, dans les premiers jours du traitement sont des réactions locales telles que la sensation de brûlure, le prurit et l'érythème. Toutefois, l'incidence de ces effets secondaires est plus faible chez les patients atteints du vitiligo par rapport à ceux atteints de la dermatite atopique. Ceci est probablement dû à la présence d'un épiderme intact chez les patients atteints du vitiligo par rapport à la peau excoriée des patients atteints de la dermatite atopique. Le traitement du vitiligo et d'autres dermatoses, par les IC, n'a pas engendré, d'une manière significative, une augmentation des infections locales ou des infections systémiques [254].

3. Photothérapie

La photothérapie a pris une grande place dernièrement dans la thérapie vitiligineuse. Le mécanisme d'action de ce moyen thérapeutique réside dans l'action immunosuppressive des UV d'une part, et d'autre part ; ils favorisent la prolifération mélanocytaire et la mélanogénèse. Ce processus est probablement dû à l'augmentation des facteurs de croissance des mélanocytes et de l' α -MSH sous l'effet des UV [248].

3.1. Puvathérapie

3.1.1. Cabines de photothérapie utilisées

Les cabines de photothérapie (fig. 33) sont équipées de tubes fluorescents à vapeur de mercure émettant des ultraviolets. Leurs parois internes sont tapissées d'une substance fluorescente. Les extrémités du tube (fig. 34) sont dotées de deux électrodes qui assurent le passage du courant dans le tube. La vapeur de mercure reçoit de l'énergie et ses molécules passent à l'état excité. Le mercure restitue ensuite cette énergie sous forme de rayonnement UV. La poudre fluorescente module le spectre du rayonnement. Sa composition change d'un tube à l'autre en fonction du spectre désiré et les UV sont émis dans toutes les directions. Les parois sont tapissées d'un revêtement réflecteur en aluminium permettant ainsi la concentration des UV au centre de la cabine [258].



Figure 34 : cabine de photothérapie (lit UVA1 medisun® XENIA) [256].

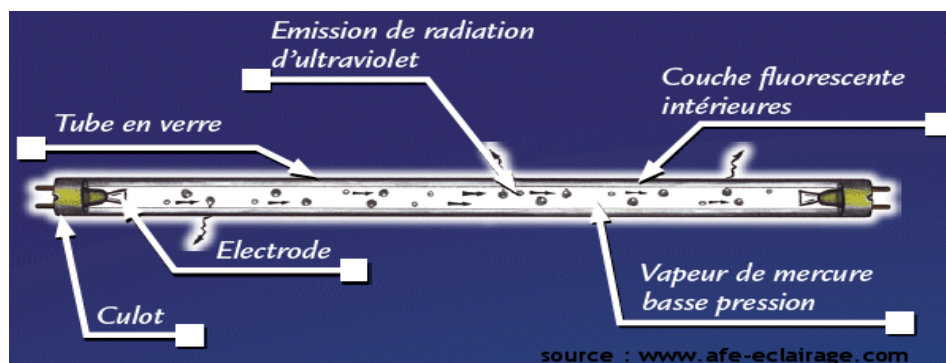


Figure 35 : Schéma électronique d'un tube fluorescent [257].

3.1.2. Indications et modalités de traitement

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

Si moins de 20 % du corps est touché par le vitiligo, la PUVA thérapie peut être utilisée d'une façon locale (topique). Dans ce cas de figure, on fait appel au 8- méthoxypsoralène ou au méthoxsalène à 0,1% (Méladinine®), qui doit être appliqué au niveau lésionnel 30 à 45 minutes avant l'exposition aux UVA. La thérapie commence progressivement au bout d'une à trois séance chaque semaine jusqu'à l'apparition de l'érythème et la dose administrée est en fonction du phototype (exprimée en joules).

La PUVAthérapie orale est utilisée lorsqu'il n'y a pas de réponse à la thérapie orale ou bien quand les lésions vitiligineuses sont étendues. Trois molécules peuvent faire l'affaire à savoir le 8-méthoxypsoralène ou 8-MOP (Méladinine®), le triméthylpsoralène ou TMP et le 5-méthoxypsoralène ou 5-MOP [258]. Ces produits sont administrés deux heures avant l'irradiation. La dose et la durée du traitement sont identiques à celles de la PUVAthérapie topique (à noter que le psoralène ingéré est moins photosensibilisant que le psoralène topique, c'est pourquoi la dose initiale d'UVA est supérieure).

La troisième modalité possible, c'est la PUVAsool (psoralène et exposition au soleil). Le TMP ou le 8-MOP est administré 2 à 4 heures avant une exposition solaire qui durera entre 10 à 15 minutes. La durée d'exposition augmente de 5 minutes par séance. L'effet du traitement est jugé par l'apparition d'un érythème sur le site lésionnel [249,260].

3.1.3. Mécanisme d'action et propriétés

La photochimiothérapie (PUVA) combine l'utilisation de psoralènes avec les rayonnements ultraviolets (de grande longueur, 320 à 400 nm) (UVA), produisant un effet bénéfique qui ne peut pas être atteint par les deux composants séparément.

Les effets biologiques des psoralènes ne sont observés qu'au moment de l'association avec l'irradiation l'UVA. Ainsi, une photosensibilisation cutanée, une inhibition de la prolifération cellulaire, un effet photomutagène et photocarcinogène, une activité photopigmentogène et une immunodépression, peuvent être constatés.

La pigmentation induite par la PUVAthérapie est due à la prolifération mélanocytaire, à l'augmentation du nombre des mélanosomes, à la stimulation de la synthèse de tyrosinase et à la majoration du flux du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes par les dendrites des mélanocytes.

L'effet immunosuppresseur est probablement dû à l'inhibition de la synthèse des 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 suppressives [258].

3.1.4. Efficacité de la PUVAthérapie

La réponse thérapeutique à la PUVAthérapie est différente et varie d'un individu à l'autre. La durée moyenne pour avoir un effet satisfaisant commence d'un an à trois ans.

Le tronc, les bras, les jambes et le visage constituent les zones les mieux répondants à la PUVAthérapie. A l'inverse, les lésions situées autour de la bouche, sur les pieds et les mains répondent très mal à ce traitement. D'autant plus les personnes, ayant un phototype foncé, sont les mieux répondants à ce genre de traitements par rapport aux sujets ayant la peau claire [260].



Figure 36 : Figure 35 : (A, B) Adolescent avec une dépigmentation étendue du vitiligo avant le traitement en juillet 1984 [261].

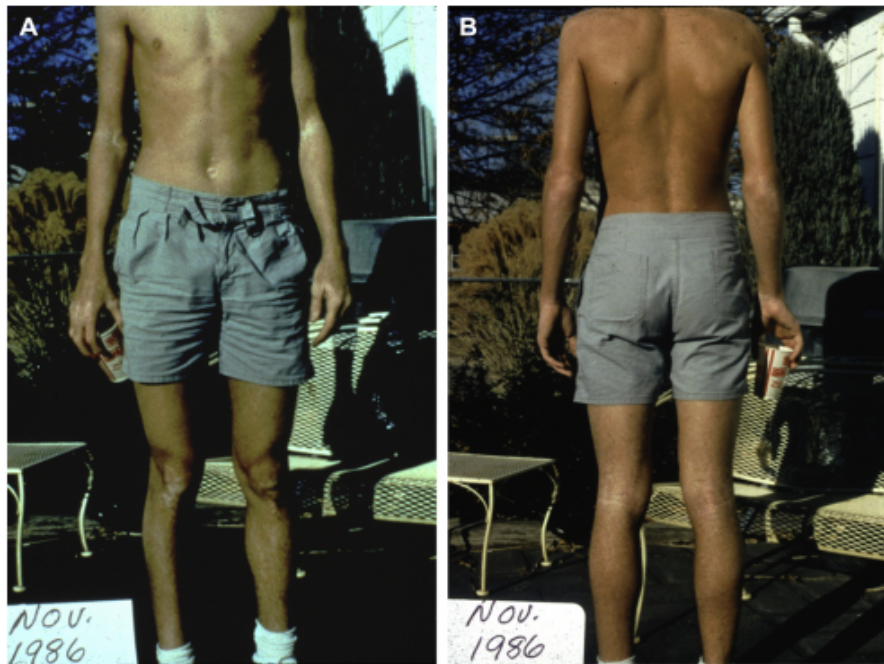


Figure 37 : (A, B) Adolescent avec une excellente repigmentation de PUVA en novembre 1986. Le temps de traitement prolongé est typique. Notez que les mains ne sont pas repigmentées car la peau glabre manque d'un réservoir de mélanocytes dans le follicu

3.1.5 Effets indésirables, précautions d'emploi et contreindications

En France Avant de commencer tout traitement, une fiche d'information sur la PUVAthérapie doit être consultée par le patient.

- **Cas de PUVAthérapie générale**

Les effets indésirables de la PUVAthérapie sont nombreux et représentent un obstacle de son utilisation. En effet l'administration de psoralènes peut causer des nausées ainsi que des irritations gastriques. En outre La PUVAthérapie cause des effets nocifs au niveau oculaire se manifestant par un risque cataractogène. En fait, il est nécessaire de réaliser un bilan ophtalmologique avant d'entamer cette thérapie. Ainsi une protection oculaire s'impose au moment des séances. Cette protection est assurée par des lunettes « coques » complètement opaques. Pendant les 8 à 12 heures suivant l'ingestion du psoralène, car celui-ci persiste dans le cristallin. Alors, pendant cette période, les patients doivent continuer à porter ces lunettes neutralisant les UVB et les UVA.

Par ailleurs, en plus du risque cataractogène, il y a un risque carcinogène. Pour renforcer les moyens de protection contre les UVA, il est recommandé d'éviter l'exposition solaire durant les 12 heures suivant la prise du psoralène associé à une photoprotection vestimentaire ainsi que chimique (crème solaire à haute protection). Le risque carcinogène est dose-dépendant c'est pourquoi il est indispensable de respecter les doses cumulées maximales (100 à 150 J/cm²/cure ; 30 séances/an ; 150 à 200 séances/vie) [258].

Une photosensibilité peut être surajoutée aux effets nocifs de la PUVAthérapie, ainsi une surexposition aux UV peut induire un érythème phototoxique. Le risque de cette photosensibilité augmente d'autant plus lorsqu'il s'agit d'un phototype clair ou lorsqu'il y a une association avec des médicaments photosensibilisants (cyclines, quinolones, amiodarone, rétinoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens...). D'où la nécessité d'un interrogatoire approfondi avant l'instauration du traitement.

Il existe certaines situations qui contre-indiquent la photochimiothérapie. Ces circonstances incluent la grossesse, l'allaitement, les enfants de moins de 12 ans, les antécédents de tumeur cutanée, des antécédents d'exposition à des carcinogènes, des antécédents de photodermatoses, la cataracte, une cardiopathie, une néphropathie ou une hépatopathie sévère [258]

3.2. Photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)

3.2.1. Indications et modalités de traitement

La photothérapie UVB à 311 nm ou « narrow-band UVB » (NB-UVB) est utilisée depuis 1997 dans le traitement du vitiligo avec un spectre compris entre 311 et 313 nm. Elle représente maintenant le traitement de choix pour le vitiligo modéré à sévère (atteinte de plus de 20 % de la surface corporelle). Le protocole thérapeutique consiste à introduire des doses progressives d'UVB et augmenter de 20% à chaque séance jusqu'à atteindre l'objectif ; qui est l'apparition de l'érythème. Le traitement est réalisé deux fois par semaine à raison de cinq minutes par séance. Cette modalité thérapeutique ne nécessite aucun médicament photosensibilisant, ce qui diminue le risque d'effets indésirables et permet d'utiliser ce traitement en toute sécurité chez les enfants et les femmes enceintes. L'efficacité thérapeutique est jugée au bout de 6 mois, si aucun résultat n'est obtenu, il est recommandé de changer la fenêtre thérapeutique [260].

3.2.2. Mécanisme d'action et propriétés

Les UVB à 311 nm induisent localement une immunodépression, stimulent la production de l'hormone mélanotrope ainsi que la prolifération des mélanocytes et la mélanogenèse [262]. Les lampes utilisées, contenant du phosphore, émettent une lumière dans une fourchette étroite comprise entre 310 et 315 nm, avec un pic à 311-313 nm. Ces lampes bénéficient d'un meilleur « indice photothérapeutique » (rapport de la dose érythématogène minimale (DEM) sur la plus petite dose ayant un effet thérapeutique) [262].

3.2.3. Efficacité des UVB

Comme le cas de la PUVAthérapie, la thérapie NB-UVB n'est pas efficace d'une façon égale sur toutes les régions du corps. Ainsi, la repigmentation est meilleure sur le visage, le tronc, les bras et les jambes par rapport aux extrémités distales et l'aine [260].

Le premier essai concernant l'utilisation de NB-UVB, chez les patients adultes atteints du vitiligo, a été publié en 1997 [263]. Cette étude comportait deux parties. Dans la première partie, les patients ont été traités pendant 4 mois par PUVA topique en utilisant un gel de psoralène 0,005%. Dans la deuxième partie, les patients ont été traités avec NB-UVB jusqu'à 12 mois. Après 4 mois de traitement, une repigmentation très significative a été rapportée chez le groupe de NB-UVB (67%) par rapport au groupe de PUVA topique (46%). Après 1 an de traitement, deux fois par semaine NB-UVB, 32/51 (63%) des patients ont obtenu une repigmentation supérieure à 75%.

Une autre étude a intéressé des enfants atteints du VG [264]. 51 enfants, ayant un âge moyen de 9.9 ans, ont été traités par NB-UVB deux fois par semaine pendant 1 an. Plus de 75% de repigmentation a été observée chez 27 cas (53%).

49/51 (96%) des enfants avaient un vitiligo actif au début du traitement, la maladie s'est stabilisée chez 80% des cas après le traitement.

En outre, une étude rétrospective en Thaïlande a évalué l'efficacité du NB-UVB chez 60 patients asiatiques atteints d'un vitiligo réfractaire (53 généralisé, 7 segmentaire). Après 36 à 175 séances de traitements, 25/60 (42%) et 20/60 (33%) des cas avaient respectivement plus de 50% et plus de 75% de repigmentation au niveau du visage, du tronc, des bras et des

jambes. Aucun patient n'avait plus de 25% repigmentation au niveau des mains et des pieds. 9 patients, avec une réponse supérieure à 50%, ont été suivis pendant une période moyenne de 14,5 mois. 4 patients ont rechuté après 3-24 mois [265].

3.2.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires sont moindres par rapport à ceux de la PUVAthérapie. On ne retrouve pas les effets systémiques et phototoxiques liés à l'utilisation des psoralènes.

Les seuls effets indésirables de cette thérapie sont des sensations de brûlure et de prurit ainsi qu'une sécheresse cutanée. Le port de lunettes pendant les séances est obligatoire afin d'éviter une conjonctivite ou une kérato-conjonctivite. Le risque carcinogène n'est pas connu. Il est probablement moindre que celui des tubes UVB conventionnels et de la PUVAthérapie. Le risque existe comme même, ainsi il est important de respecter les limites d'utilisation (doses cumulées maximales de 20 à 30 J/cm²) [258].

Les contre-indications absolues de NB-UVB sont restreintes par rapport à celles de la PUVAthérapie ; et se résument dans les dermatoses photo-aggravées, la prise de médicaments phototoxiques et les antécédents de cancers cutanés [258].

4. Solutions cosmétiques

4.1. Camouflage

Le camouflage fait référence à une gamme de produits spéciaux, spécialement développé pour déguiser la défiguration esthétique de la peau de toute nature. Il nécessite des techniques d'application particulières. Cette réhabilitation esthétique aide les patients à regagner une image positive de soi.

Les produits de maquillage utilisés doivent pouvoir s'appliquer sur des peaux lésées et fragiles. Ils ne doivent pas aggraver la pathologie. Le maquillage médical est formulé sans parfum ni conservateur. Il doit être non comédogène et ne fait courir aucun risque d'irritation ou de sensibilisation au patient (tableau 1). Avant l'application du produit correcteur, le patient doit utiliser une « base », à savoir un cosmétique hydratant ou matifiant ou encore le traitement topique prescrit. Il faut ensuite trouver la teinte idéale correspondant à celle de la

peau saine [268]. Les techniques de maquillage médical sont simples et rapides, mais elles doivent être expliquées au patient afin qu'il puisse les utiliser lui-même. Ainsi certaines associations telles que l'AFV (Association Française du Vitiligo), et certains laboratoires tels que La Roche-Posay® ou Avène® proposent des ateliers de correction médicale. De même, certains hôpitaux, en France, offrent aussi ce type de service dans des consultations de maquillage thérapeutique. Dans le même sens, à l'étranger, il y a des formations visant les équipes soignantes, afin que celles-ci soient capables, à leur tour, de conseiller les patients [268].

Récemment une nouvelle innovation médicale vient de prendre sa place dans la thérapie vitiligineuse, c'est la dermatographie médicale ou le maquillage médical permanent. Sous anesthésie locale, le médecin dermatographe injecte des pigments sous la peau à l'aide d'un crayon dermatographique et d'une cartouche de couleur. Cette technique a des limites ; et par conséquent, elle ne convient qu'aux lésions stables et de petites tailles.

Tableau I: exemples de camouflages disponibles en marché [267].

Laboratoire	Produit	Indications	Composition
Avène	Couvrance crème de teint compacte, 5 teintes disponibles	Vitiligo, angiomes, acné, hyperpigmentation. Peaux sensibles.	35 à 40 % de pigments couvrants, eau thermale d'Avène, SPF 30.
Vichy	Derlablend correcteur de teint haute couvrance	Vitiligo, angiome, couperose, rosacée, acné, cernes, désordres pigmentaires, lésions postopératoires, cicatrices, brûlures. Peaux sensibles.	40 % de pigments couvrants, eau thermale de Vichy, SPF 20
La Roche Posay	Unifiante correcteur de teint. 5 teintes disponibles.	Troubles de pigmentation, angiome, cicatrices post-laser, couperose.. Peaux Sensibles.	25 % de pigments couvrants, eau thermale de La Roche Posay

4.2. Autobronzants

Les autobronzants sont des produits cosmétiques utilisés pour créer un hâle temporaire sans intervention des rayons UV ni de mélanine. Les autobronzants (tableau 2) contiennent de la dihydroxyacétone (DHA) (ou parfois érythrulose), un agent chimique qui permet la

génération de pigmentation cutanée. La DHA réagit avec les acides aminés présents au niveau de la couche cornée pour former des mélanoidines (réaction de Maillard), qui sont des pigments bruns colorant la peau.

Le hâle apparaît en une heure, persiste 4 à 6 jours et disparaît avec la desquamation naturelle de la peau.

Les autobronzants sont des produits sûrs. Ils ne dépassent pas la couche cornée et leurs effets secondaires sont quasi nuls. Il est bon de prévenir les patients que le hâle obtenu grâce à ces produits n'est pas protecteur vis-à-vis des UV. Une protection solaire est donc nécessaire lors de l'exposition au soleil. Certains auteurs rapportent une bonne efficacité et sécurité de la dihydroxyacétone (DHA) chez des volontaires sains et chez les patients atteints de vitiligo. Des études rétrospectives ont comparé les différentes concentrations de DHA chez des patients de différents phototypes ; pour avoir l'efficacité désirée. Plus la concentration est augmentée, plus il y a une meilleure réponse, notamment chez les phototypes foncés [269]. Une seule étude a démontré l'impact positif de l'utilisation des autobronzants sur la qualité de vie des patients atteints du vitiligo [270]. Ces études ont été effectuées principalement avec les produits à base de DHA.

Tableau II : Exemples d'autobronzants disponibles en marché [267].

Laboratoire	Produit	Indications	Composition
Avène	Autobronzant hydratant	Peaux sensibles	DHA , Glycérine, eau thermale d'Avène
Vichy	Lait hydra-bronzant visage et corps	Peaux sensibles	DHA, agents hydratant, eau thermale de Vichy
La Roche Posay	Autohelios gel-crème	Peaux claires ou interdites de soleil	DHA, eau thermale de la Roche Posay
Uriage	Brume thermale autobronzante Gelée autobronzante hydratante	Peaux sensibles, peaux interdites de soleil, vitiligo	DHA, érythrulose, actifs hydratants, eau thermale d'Uriage, actifs prolongateurs de hale.

5. Traitement chirurgical: les greffes

Le traitement chirurgical du vitiligo a été introduit dans les années 60.

Le traitement de transplantation devrait toujours privilégier la méthode susceptible d'être la plus efficace. Les ressources financières/techniques et le manque de formations peuvent être des facteurs limitants.

Lors de sélection d'une technique spécifique, les points suivants doivent être pris en considération :

- localisation des lésions ;
- étendu ;
- taille ;
- texture de la peau de la zone receveuse ;
- présence de poils dans les zones bénéficiaires ;
- texture de la peau au niveau de la zone donneuse ;
- plateau technique et chirurgical ;
- formation et expérience de l'équipe chirurgicale.

Une fois toutes ces variables ont été évaluées, la décision de la méthode la plus appropriée peut être faite.

La chirurgie est indiquée pour tous les types de vitiligo stables, qu'ils soient segmentaires ou généralisés ne répondant pas au traitement médical. Avant de réaliser ce type de traitement, les patients doivent être informés de la procédure chirurgicale, de ses possibles complications et des résultats attendus [788,789].

5.1. Greffes tissulaires

5.1.1. Greffes de peau totale prélevée par biopsy-punch ou mini-greffes

5.1.1.1. Technique

Des fragments cutanés en blocs sont prélevés, sous anesthésie locale, au niveau de la zone donneuse (cuisse ou fesse). Les prélèvements se font grâce à un biopsy-punch de 1,5 à 2 mm de diamètre (instrument chirurgical à lame cylindrique). L'hémostase et la cicatrisation sont facilement obtenues.

Les sites receveurs (cavités destinataires) sont créés par des biopsy-punchs de 1 à 2 mm de diamètre. Pour assurer une bonne adhérence du greffon, les zones destinataires doivent être plus petites de 0,5 mm par rapport aux échantillons prélevés. La cicatrisation est obtenue en 8 à 10 jours. La pigmentation fait son point du départ à partir de la greffe et se propage vers la périphérie. Cette extension ne dépasse pas 2 à 3 mm, ce qui impose l'implantation de nombreux greffons. Un traitement complémentaire par photothérapie ou héliothérapie est nécessaire pour obtenir la coalescence des zones pigmentées [790,791].

Cette méthode est la plus simple et la moins onéreuse des techniques chirurgicales de repigmentation. Elle est privilégiée lorsqu'il s'agit de lésions de petite taille (100 à 150 mm²) siégeant essentiellement au niveau des membres.

Cette technique est aussi appropriée pour obtenir une repigmentation satisfaisante des zones difficiles à traiter, telles que les lèvres, les paupières, les parties génitales et les doigts.

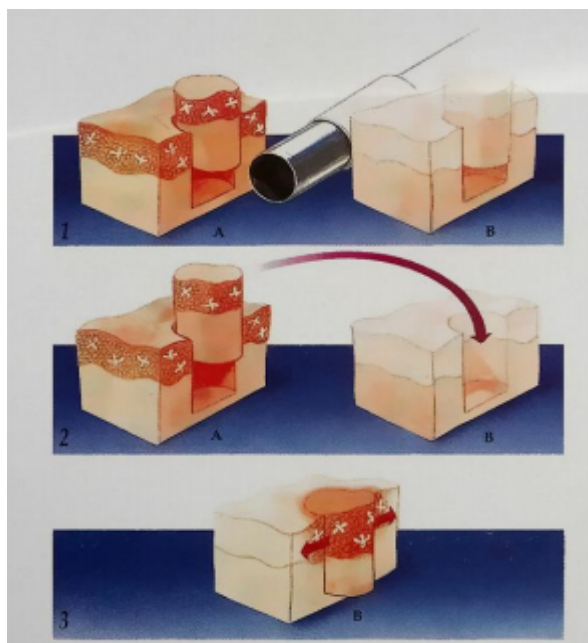


Figure 37 : mini-greffes [790].

1. Prélèvement au punch en zone pigmentée A et en zone achromique B. 2. Implantation d'une mini greffe de la zone donneuse A en zone achromique B. 3. Prolifération mélanocytaire centrifuge à partir de la mini-greffe.

5.1.1.2. Résultats

Une étude, évaluant l'efficacité de cette méthode thérapeutique, a montré un résultat repigmentaire supérieur à 75 % chez 68 % des patients. Les effets indésirables constituent un obstacle vis-à-vis la pratique de cette technique. En effet, 40 % des cas présentent des cicatrices visibles au niveau la zone donneuse. Au niveau de la zone receveuse, un aspect hyperpigmenté ponctiforme (pois ou pavage) a été observé chez près de 30 % de cas. Ainsi, il est préférable de ne pas appliquer cette technique lorsqu'il s'agit des lésions étendues ou pour des lésions siégeant au niveau du visage. Des anomalies de la repigmentation ont été observées chez 10 % des patients [792,793].

5.1.2. Greffes d'épiderme de « toits de bulles »

5.1.2.1 Technique

Grâce à une manœuvre de succion, une bulle est formée au niveau de la zone donneuse, laissant ainsi un espace entre l'épiderme et le derme (fig. 70). Les bulles sont créées de deux

manières : en milieu hospitalier, par un dispositif branché sur le vide et relié à une cupule appliquée sur la peau et permet d'obtenir une dépression locale. La formation de bulles est obtenue en 3 à 4 heures ; au cabinet, l'embout d'une seringue est découpé et l'orifice cylindrique de la seringue est appliqué sur la peau. La traction du piston permet d'exercer une succion. Les bulles se forment au bout de 2 heures.

Le toit des bulles, contenant l'épiderme, est découpé afin d'être greffé. Les puits de désépidermisation, au niveau de la zone receveuse, sont obtenus par succion ou par cryothérapie. Ces puits reçoivent les toits de bulles prélevés auparavant. La cicatrisation, de la zone donneuse et de la zone receveuse, est obtenue en 8 à 10 jours. La repigmentation se fait du centre des greffons vers la périphérie sans dépasser 3 à 4 mm [790,791].

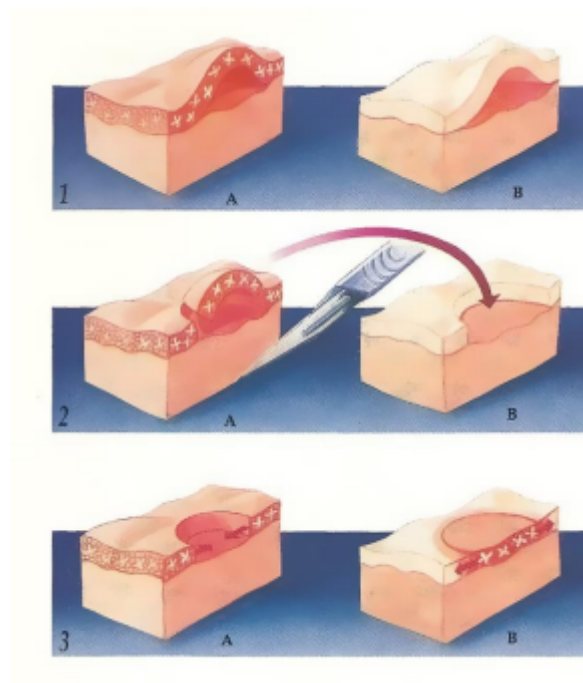


Figure 38 : greffe épidermique « toit de bulle » [790].

1. Induction de bulles de succion sur la zone donneuse A et la zone achromique B à greffer. 2. Découpage du toit des bulles A et B, transfert du toit A pigmenté en zone B achromique. 3. Cicatrisation de la zone donneuse. Incorporation de l'épiderme pigmenté en zone achromique avec prolifération mélanocytaire centrifuge.

5.1.2.2. Résultats

Cette technique convient à des surfaces n'excédant pas 20 cm². Les résultats de cette méthode sont excellents : 87 % des patients bénéficient d'une repigmentation supérieure à 75% et les effets indésirables sont très rares. Au niveau de la zone donneuse, la cicatrisation est très bonne. Toutefois, il faut signaler qu'une hyperpigmentation a été observée dans 28 % des cas. Une coloration imparfaite de la zone dépigmentée est rencontrée dans moins de 10 % des cas [793].

Le seul inconvénient de cette technique de greffe est sa durée, plusieurs heures étant nécessaires pour obtenir des bulles.

5.1.3. Greffes ultraminces de peau

5.1.3.1. Technique

Un dermatome électrique ou pneumatique est utilisé pour récolter des greffons ultraminces. La machine utilisée est très précise et permet d'obtenir un tissu mince (0.1 mm d'épaisseur). Cette méthode est réalisée en milieu hospitalier, sous anesthésie. Le fragment cutané prélevé contient l'épiderme et le derme superficiel. La superficie de la zone prélevée doit correspondre à la surface de la zone receveuse. Un pansement gras est mis en place aussitôt après le prélèvement. La cicatrisation est obtenue au bout de 10 à 12 jours. Il existe un risque de cicatrice hypertrophique et éventuellement dépigmentée.

La zone receveuse est préalablement désépidermée par dermabrasion. La dermabrasion doit être effectuée dans au moins deux directions différentes jusqu'à l'apparition de saignement ce qui témoigne du franchement la couche dermique. Le greffon épousera par la suite la zone receveuse et sera maintenu par un pansement de greffe. Les résultats obtenus au niveau de la zone receveuse sont assez satisfaisants. Un séjour hospitalier est souhaitable. L'immobilisation durant 8 jours avec une attelle des zones greffées, au niveau des mains et des pieds, est nécessaire selon Kahn pour obtenir de bons résultats. Le pansement est enlevé au bout de 8 jours [790,791].

5.1.3.2. Résultats

Grâce à cette technique, de grandes surfaces cutanées peuvent être couvertes rapidement. Son efficacité est très bonne puisque 87 % des patients traités de cette manière ont bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 %. Les désavantages de cette technique résident dans sa difficulté de réalisation et dans ses effets indésirables. En effet, cette méthode exige une bonne expérience et une parfaite maîtrise de la technique. Ses effets indésirables sont nombreux : au niveau du site donneur, il existe un risque de cicatrice hypertrophique, et éventuellement l'apparition d'une lésion dépigmentée. La zone greffée a parfois une apparence altérée : grains de milium, marge épaisse, aspect perlé, mauvaise coloration... [789, 793].

5.2. Greffes cellulaires

L'objectif principal de ces techniques est d'éviter les effets secondaires tels que la formation de cicatrices hypertrophiques et dépigmentées au niveau du site de prélèvement, et de potentialiser l'efficacité thérapeutique puisque le produit greffé est un groupe de mélanocytes isolés.

5.2.1. Greffes de suspensions épidermiques non cultivées

Plusieurs techniques ont été décrites.

5.2.1.1. Technique de Gauthier

La greffe s'effectue en deux temps sur 48 heures. Le 1er jour, un prélèvement cutané est réalisé sous anesthésie locale avec un petit dermatome au niveau de la zone occipitale du cuir chevelu. Les fragments cutanés sont introduits dans un flacon contenant de la trypsine à 0,25 % qui sera placé au réfrigérateur à 4°C pendant 18 heures. Au niveau de la zone receveuse, l'azote liquide est appliqué à des points très rapprochés pour obtenir des multiples bulles très rapprochées ou une bulle unique.

Le 2ème jour, il y aura le lancement de la préparation de la suspension cellulaire. Celle-ci est réalisée 15 à 20 minutes avant la greffe. Dans un premier temps, le derme et l'épiderme sont séparés, les mélanocytes et les kératinocytes provenant de la trypsinisation de l'épiderme

sont mis en suspension dans une solution nutritive. Ensuite, il faut procéder à l'évacuation du contenu des bulles de la zone receveuse puis à l'injection de la suspension dans les bulles [790]

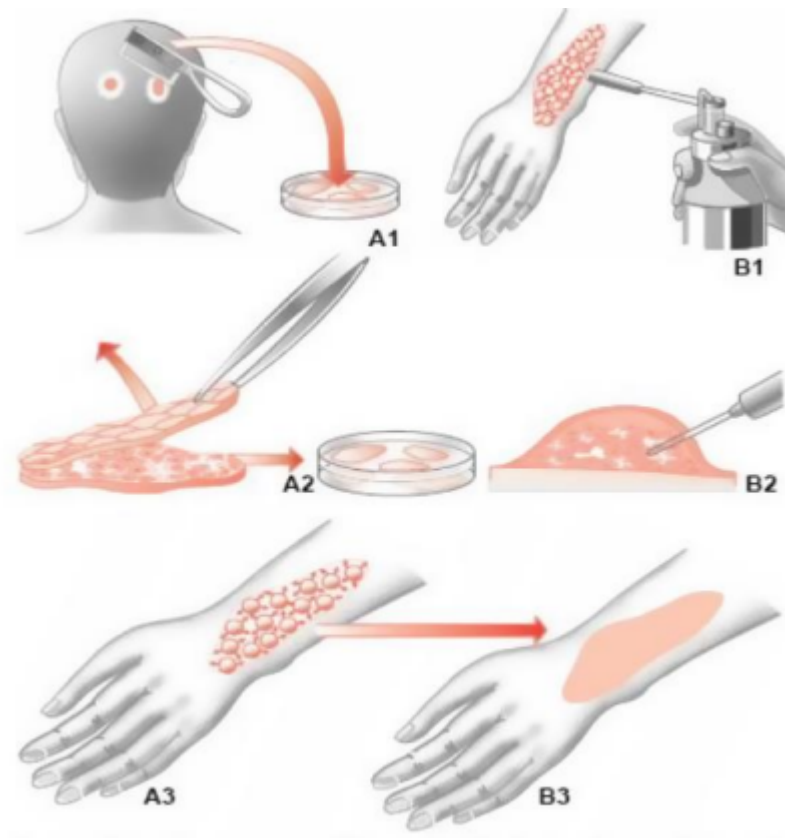


Figure 38 : Greffe de mélanocytes non cultivés selon Gauthier [790].

1. A) Prélèvement avec un dermatome des fragments cutanés superficiels. B) Induction de bulles sur la zone receveuse. 2. A) Dissociation dermoépidermique. Préparation de la suspension cellulaire. B) Injection de la suspension dans les bulles. 3. A) Résultat au 40ème jour. B) Résultat au 90ème jour

5.2.1.2. Technique d'Olsson-Juhlin

Les prélèvements cutanés se font à partir de la région fessière. Les fragments prélevés sont mis pour incubation dans une solution de trypsine à 0,25 % pendant une heure à 37°C puis rincés par la suite dans une solution d'inhibiteur de trypsine. Après dissociation dermo-épidermique, la suspension cellulaire est centrifugée. Les mélanocytes et les kératinocytes sont mis en suspension dans un milieu de culture.

La zone receveuse est désépidermée par dermabrasion, puis la suspension cellulaire est appliquée sur cette zone. Un film de collagène est posé pour recouvrir la zone traitée. Le patient doit ensuite rester immobile pendant 5 heures [791].

5.2.1.3. Résultats

Les deux techniques ont une efficacité identique et assurent le traitement des zones dont la surface ne dépasse pas 20 cm². L'efficacité de ces techniques n'est pas très bonne. Seuls 31 % des patients traités bénéficient d'une repigmentation supérieure à 75 %. Aucun effet secondaire n'a été observé, que ce soit au niveau de la zone donneuse ou au niveau de la zone receveuse [793].

5.2.2. Greffes de cellules cultivées

5.2.2.1 Greffes de mélanocytes cultivés

Des fragments de peau de 5 à 6 cm² sont prélevés à partir de la région fessière à l'aide d'un dermatome (fig. 71). Ces fragments sont confiés à un laboratoire spécialisé pour assurer la culture des mélanocytes dans un milieu riche en facteurs de croissance essentiels, pendant 3 semaines.

Au niveau de la zone receveuse, l'implantation des mélanocytes cultivés doit être faite au niveau de la couche basale pour assurer une bonne intégrité avec l'épiderme néoformé. La désépidermisation se fait par dermabrasion, laserabrasion ou induction de bulles par cryothérapie.

La technique utilisant les bulles semble être plus préférable. En effet, le clivage dermo-épidermique est alors « anatomique », les mélanocytes greffés étant immédiatement entourés de facteurs de croissance et pouvant s'implanter et se développer plus rapidement. De plus, le séjour hospitalier post-greffe, requis dans les autres techniques, n'est pas nécessaire [794]. Cette méthode permet de couvrir des lésions étendues. Mais, sa difficulté réside dans les conditions de culture. Ainsi, elle est coûteuse et exige des laboratoires spécialisés dans le domaine.



Figure 39 : Greffe de mélanocytes cultivés [790].

1. Prélèvement au dermatome de fragments cutanés au niveau de la zone donneuse fessière. 2. Trypsinisation. 3. Mise en culture 3 semaines. 4. Dermabrasion de la zone achromique à greffer. 5. Greffe de mélanocytes cultivés sur la zone achromique dermabrasée.

5.2.2.2. Greffes d'épiderme reconstitué avec des mélanocytes

Le site donneur est toujours la région fessière. Les fragments obtenus sont acheminés au laboratoire chargé de la culture et de la reconstitution de l'épiderme. Cette phase dure environ 3 semaines. La reconstitution est réalisée en mettant en contact les mélanocytes de la zone donneuse cultivés et un support de type derme équivalent (lattice de collagène) ou derme désépidermisé.

La zone receveuse est désépidermée grâce à l'application d'azote liquide. Le toit de la bulle formée est découpé. L'épiderme reconstitué est déposé sur la zone désépidermée et un pansement compressif est mis en place pour assurer la cohésion entre le greffon et la zone receveuse [794].

5.2.2.3. Résultats

Les deux techniques sont exigeantes et présentent de nombreuses difficultés. Celles-ci résident dans la nécessité d'interventions de laboratoires spécialisés ; et qui sont peu nombreux. En outre, ces techniques nécessitent un savoir-faire important, avec une longue durée de travail. D'autant plus, elles sont onéreuses pour les patients.

Sur le plan éthique, la greffe de mélanocytes a fait l'objet de critiques en raison de la présence de facteurs stimulants de la prolifération mélanocytaire dans les milieux de culture.

Les quelques études réalisées avec ces techniques font état de résultats mitigés. Dans une revue de la littérature, Njoo a rapporté des taux de 17 à 48 % de personnes ayant bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 % après une greffe de mélanocytes cultivés. En ce qui concerne les greffes d'épidermes reconstitués, une repigmentation supérieure à 75% a été observée chez 13 à 53 % des sujets. Concernant les effets secondaires, ils semblent être négligés. Des troubles de repigmentation avec des lésions type d'érythème transitoire ont été rapportés dans quelques expériences [793].

III. Proposition d'une nouvelle solution

Pour proposer une nouvelle solution d'ordre cosmétique, donc répondant à la définition réglementaire d'un cosmétique, nous nous sommes intéressées à la théorie du stress oxydatif. En effet, l'une des hypothèses de l'étiologie du vitiligo met en jeu la présence d'espèces réactives de l'oxygène et des concentrations élevées de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [271].

Il a été démontré in vivo et in vitro que les patients atteints du vitiligo accumulent de l' H_2O_2 à des concentrations de l'ordre du mM dans leur épiderme. Il est aussi établi que cette concentration élevée de H_2O_2 mène à une inactivation de catalases ce qui explique leur faible concentration systémique en cette enzyme. Or, elles permettent de transformer l' H_2O_2 en O_2 .

Solution proposée

Pour contrer toutes les actions néfastes de l' H_2O_2 , la solution la plus évidente serait de diminuer la concentration en H_2O_2 dans l'épiderme. En effet, il a été démontré que si les concentrations d' H_2O_2 redeviennent normales, les mécanismes fonctionneront de nouveau normalement et la production de mélanine ne sera plus perturbée. Cela signifie que les patients atteints du vitiligo pourraient voir leurs taches reprendre des couleurs ! [271,272].

Pour diminuer le taux d' H_2O_2 , il est possible d'utiliser une catalase pour le transformer en O_2 . Or, une catalase ne peut passer la barrière physiologique qu'est la peau. Les recherches ont abouti à la création d'une pseudo-catalase à utiliser par voie topique : la PC-KUS. Diverses études cliniques démontrent son efficacité (Figure 41) [273].

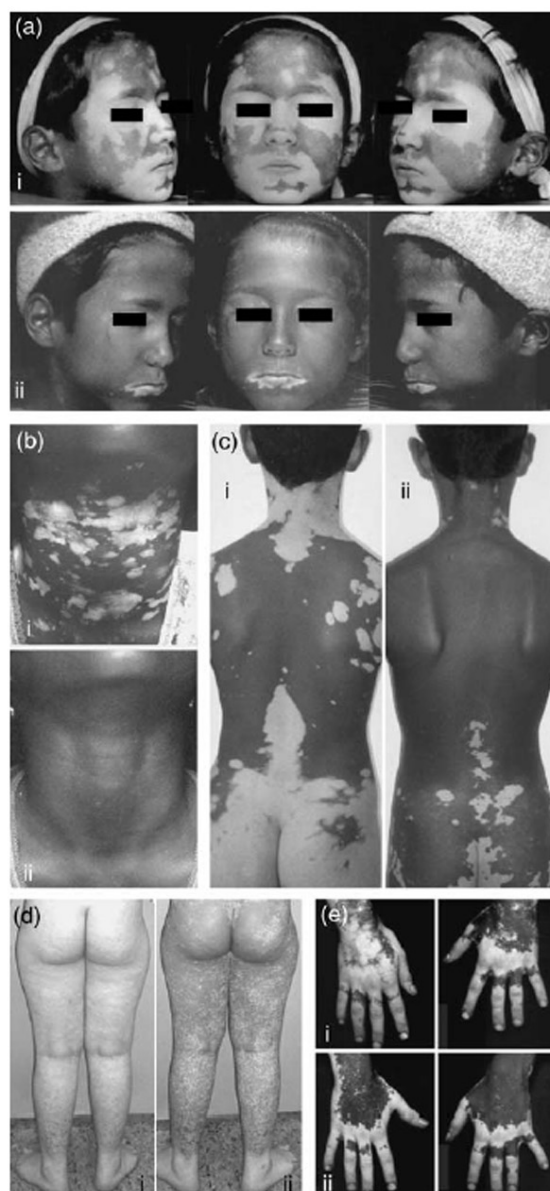


Figure 40 : Exemples cliniques de repigmentation du vitiligo vulgaris après réduction / suppression de H₂O₂ épidermique par pseudocatalase PC-Kus [273].

(a) Comparaison de vitiligo vulgaris du visage avant le traitement (i) et après 12 mois de traitement (ii) chez un garçon de 8 ans (peau de phototype III). (b) Le vitiligo dans la région du cou avant le traitement (i) et après 12 mois de traitement (ii) chez une petite fille de 8 ans (peau de phototype IV). (c) Vitiligo du tronc avant le traitement (i) et après 12 mois de traitement (ii) chez un garçon de 11 ans (phototype IV). (d) Le vitiligo des membres inférieurs avant le traitement (i) et après 12 mois de traitement (ii) chez un garçon de 11 ans (la peau de phototype III). (e) le vitiligo aiguë des deux mains avant le traitement (i) et après 12 mois de traitement (ii) chez un garçon de 8 ans (peau de phototype III). Photographies sous la lumière de Wood.

Nous avons aussi pensé à une autre solution qui serait de diminuer les concentrations en H₂O₂ au niveau extracellulaire afin de provoquer un déséquilibre des concentrations intra/extracellulaires, ce qui permettrait de faire sortir l'H₂O₂ et ainsi de rétablir les concentrations intracellulaires normales. Il est possible que ce soit une piste à approfondir pour arriver à un traitement cosmétique du vitiligo.

*Chapitre 4 :
Trouble hyperpigmentaire :
le mélasma*



I. Description de la maladie

Melasma est un dysfonctionnement historique de la mélanogenèse humaine qui se traduit par une hypermélanèse localisée et chronique acquise de la peau. Il se produit de manière symétrique sur les zones surexposées du corps et affecte particulièrement les femmes en cas de menace.

Le mot melasma provient de la racine grecque "melas", qui signifie noir, et se réfère à sa présentation clinique brunâtre. Les dénominations: «masque de grossesse», taches de foie, chloasme utérin, *chloasma gravidarum* et *chloasma virginum* ne caractérisent pas complètement la maladie, ni sont sémantiquement appropriées, bien que le terme «chloasma» (dérivé du latin chlôos et du cloazein grec: verdâtre) est encore utilisé dans la littérature médicale. [274,275].

Les descriptions de maladies se retrouvent dans la littérature médicale jusqu'aux rapports d'Hippocrate (470-360 av. J.-C.). Le terme a été utilisé pour désigner une série de processus de mélanisation cutanée, et son aggravation a eu lieu après l'exposition au soleil, la chaleur du feu, le froid et les inflammations de la peau. Beaucoup d'années plus tard, Joseph Plenck, dans son livre "Doctrinae Morbis cutaneis", a identifié sept variantes de mélasma, qu'il a appelé *Ephelis* (du grec: petit spot): *solaris*, *ignealis*, *vesticario*, *gravidarum*, *hepatica*, *dismenorrhoealis* et *haemorrhoidalis* [276].

Les rapports séminaires sur le mélasme dans la littérature médicale occidentale remontent respectivement à 1934 et 1961. Dans le premier, l'auteur décrit le cas d'une femme de 20 ans de Londres (Angleterre), qui a présenté une lésion brunâtre et lèvres supérieures avec des marges bien finies et une histoire de détérioration après exposition au soleil.² Dans la seconde, les auteurs ont décrit en détail les cas de 15 patients âgés de 25 à 43 ans, de la région de Los Angeles (USA), qui ont présenté une hyperpigmentation symétrique du visage d'étiologie inconnue. Parmi les 14 femmes de l'étude, dix sont enceintes et quatre ont déclaré avoir une «mélanose de grossesse» [277].

1. Symptômes

Le mélasma se traduit par des taches pigmentées irrégulières, du visage, de couleur brun-grisâtre.

Dans la variété de mélasma centro facial, les taches se distribuent souvent de manière symétrique autour des yeux. Elles touchent plus particulièrement le front, les pommettes, le nez, le menton, mais aussi la lèvre supérieure. La variété de mélasma mandibulaire touche plus particulièrement les branches du maxillaire inférieur.

La coloration brun clair est discrète au début, elle se majore en période d'été et s'éclaircit en hiver. Les taches irrégulières s'étalent et foncent progressivement, elles sont d'autant plus sombres que la peau est foncée.

En cas de masque de grossesse, on observe souvent une pigmentation de l'aréole mammaire, de la ligne blanche et de la région vulvaire [278].

2. Différents types de mélasmas

Trois sites et trois types de pigmentations ont été recensés. En effet, il existe trois formes cliniques de mélasmas en fonction du lieu où siègent les macules.

- Le mélasma centrofacial (Figure 42), le plus fréquent, se retrouve comme son nom l'indique sur le milieu du visage et sur le front.
- Le mélasma mandibulaire (Figure 43) ne touche que le bas des joues.
- Et enfin, le mélasma malaire (Figure 44), ne touche que les joues et le nez.

D'un point de vue histologique, il existe trois types de pigmentation. Le type épidermique correspond à un dépôt de mélanine dans les couches basales et supra-basales de l'épiderme et parfois dans toutes les couches de l'épiderme. Ce type de dépôt mélanique est le plus fréquent (70% des cas), il est d'ailleurs le plus facilement diagnostiqué par la lumière de Wood car il donne un fort contraste de lumière entre les zones touchées et non touchées. Dans le second type, le dermique, le dépôt mélanique est retrouvé dans le derme exclusivement. Sous la lumière de Wood, le contraste entre les taches et la peau saine est diminué. Sous la lumière normale, les taches sont de couleur cendrée, gris bleuâtre. Le troisième type est

appelé « mixte » car les dépôts de mélanine sont retrouvés autant dans l'épiderme que dans le derme. Le diagnostic à la lumière de Wood est moins parlant, car des zones seront contrastées et d'autres atténuées. A la lumière naturelle, les taches sont d'un brun plus profond [279].



Figure 41 : Mélasma centrofacial [280].



Figure 42 : Mélasma mandibulaire [281].



Figure 43 : Mélasma malaire [282].

3. Etiologie, Physiopathologie, et facteurs de risques

Les causes exactes du mélasme sont inconnues, bien que certains facteurs de déclenchement soient décrits, tels que l'exposition au soleil, la grossesse, l'utilisation de contraceptifs oraux et d'autres stéroïdes, la consommation de certains produits alimentaires, les tumeurs ovariennes, les parasitoses intestinales, les hépatopathies, la thérapie de remplacement hormonal, l'utilisation de les produits cosmétiques et photosensibilisants, les procédures et les processus inflammatoires de la peau et les événements

stressants [274,283,284,285]. Cela suggère que le développement du mélasma est influencé par de nombreux facteurs et dépend de l'interaction des influences environnementales et hormonales, avec un substrat génétique susceptible.

L'exposition au soleil (sans brûler) est le facteur de déclenchement le plus important pour le mélasma. Le rayonnement UV induit directement l'augmentation de l'activité mélanogène, provoquant le développement de la pigmentation épidermique et se produisant plus intensément dans les régions avec le mélasme que dans la peau adjacente. [286,287].

La pigmentation du mélasme s'améliore habituellement en hiver et se détériore en été (ou immédiatement après une intense exposition au soleil). En outre, dans les régions intertropicales, son incidence de population est augmentée [288,289]. L'utilisation d'un écran solaire à haute protection réduit l'intensité de la maladie dans 50% et diminue son incidence pendant la grossesse dans plus de 90%. [290,291].

Dans la population andine, qui vit à des altitudes supérieures à 2000 mètres, le mélasma se produit dans la majorité de la population indigène, y compris les hommes, en raison de leur type constitutionnel mélanodermique et de leur plus grande intensité d'exposition aux rayonnements UV [292].

UVA et UVB sont les principales radiations qui induisent la mélanogenèse. Le rayonnement infrarouge et la lumière visible ont un potentiel de mélanogène nettement inférieur [293,294]. Son rôle dans le développement et le maintien du mélasme n'est pas clair. Cependant, les auteurs ont identifié des travailleurs de nuit exposés à la chaleur des fours (Ex: Les boulangers) et les professionnels exposés à une forte intensité de lumière (exemple: les dentistes) qui ont eu de grandes difficultés à traiter le mélasme et ont signalé une aggravation après exposition à leurs conditions de travail.

Les hormones sexuelles comme les œstrogènes et les progestatifs sont également liées à l'apparition du mélasme. La grossesse, le COC et la thérapie de remplacement hormonal sont les facteurs déclencheurs les plus fréquemment cités [295,296,297].

Parmi les 61 femmes qui ont développé le mélasma en raison de l'utilisation du COC aux États-Unis en 1967, 52 (87%) ont également signalé avoir la maladie pendant la

grossesse. Cela indique qu'un événement pigmentaire induit par des hormones sexuelles peut être un facteur de risque pour un événement pigmentaire ultérieur chez les individus prédisposés [296].

Une étude indienne a comparé la FSH, la LH, la prolactine, l'œstrogène et la progestérone chez 36 femmes atteintes de mélasme et des témoins du même âge. Il y avait des différences dans les niveaux de 17- β -estradiol au début du cycle menstruel parmi les groupes, ce qui suggère que les œstrogènes circulants peuvent constituer un facteur de risque et «mainteneur» de la maladie [298].

Dans une autre étude menée au Pakistan avec 138 femmes, les auteurs ont effectué des mesures sériques de l'estradiol, de la progestérone et de la prolactine. Les résultats ont montré une augmentation significative des taux d'œstradiol à la fois dans le folliculaire et dans les phases lutéales chez les patients atteints de mélasma, par rapport aux témoins [299].

Les œstrogènes agissent sur les récepteurs nucléaires et, de manière non conventionnelle, sur les mélanocytes, induisant une pigmentation [300]. Ils augmentent l'expression des récepteurs de type 1 de mélanocortine (MC1R) dans les mélanocytes cultivés, impliqués dans la pathophysiologie du mélasma [301,302]. De plus, ils favorisent l'augmentation de l'expression du gène PDZK1, ce qui conduit à la transcription de la tyrosinase, bien qu'ils ne modifient pas le nombre de mélanocytes et / ou kératinocytes. L'implication de PDZK1 dans la pigmentation de la peau des patients atteints de mélasme a également été démontrée [303,304].

Parmi les hommes, il y a un rapport de développement de la mélasme après une thérapie orale avec des stimulateurs de la production de testostérone, un composé qui comprend la DHEA (désydroépiandrosterone), l'indole-3-carbinol et les *Tribulus terrestris*, un stimulant gonadotrope qui augmente la sécrétion de LH [305]. En outre, des niveaux accrus de LH et des taux réduits de testostérone ont été identifiés chez 15 hommes atteints de mélasma en Inde [306]. En France, on a signalé le cas d'un homme avec un hypogonadisme complet ce qui augmente les niveaux de LH et de FSH, et réduit les taux de testostérone qui a développé le mélasma facial [307].

Au cours de la grossesse, en particulier au troisième trimestre, il existe un stimulant pour la mélanogenèse, et les niveaux accrus d'hormones placentaires, ovariennes et hypophysaires peuvent justifier le mélasome associé à la grossesse. Les élévations de l'hormone stimulant les mélanocytes (MSH), des œstrogènes et de la progestérone conduisent également à une augmentation de la transcription de la tyrosinase et de la dopachrome tautomérase, qui peut être impliquée dans le développement de la pigmentation dans cette phase. [308,309].

L'association de mélasma avec les endocrinopathies et les maladies auto-immunes de la thyroïde a déjà été suggérée [310, 311]. Cependant, une étude menée en Iran avec 45 femmes atteintes de mélasma et leurs témoins ont évalué les taux sériques d'anticorps anti-thyroïdiens de peroxydase (anti-TPO), T3, T4 et TSH et n'a montré aucune différence entre les groupes. [312].

De même, 20 patients atteints de mélasma idiopathique ont été étudiés dans un hôpital universitaire de Rio de Janeiro (Brésil) dans le cadre d'une clinique de dermatologie externe. On a conclu que les réserves thyroïdiennes, prolactiniques et gonadotropes étaient normales, ainsi que la fonction ovarienne et thyroïdienne. Par conséquent, il n'a pas été possible d'établir une corrélation étiologique entre le mélasma et les taux d'hormones observés [313].

En outre, les thyroïdes peuvent affecter jusqu'à 25% des femmes dans le menacme, ce qui peut avoir provoqué une certaine confusion, lors de leur association avec le développement du mélasma. Cependant, cela n'a pas été confirmé dans des études contrôlées [283,312,313].

Melasma est la mélanodermie la plus fréquente chez les individus avec une peau marron à brun clair. La prédisposition familiale (composante génétique) est le facteur de risque le plus important pour son développement. Cependant, aucun modèle Mendélien de ségrégation n'a été identifié jusqu'à présent [273,314].

L'apparition de melasma a été décrite chez deux jumeaux identiques, en Angleterre, en 1987. Il a été déclenché par une stimulation hormonale et s'est aggravé après l'exposition au

soleil. Cependant, il ne s'est pas produit dans l'autre soeur (pas jumelé), ce qui renforce l'hypothèse de susceptibilité génétique au développement de la maladie [315].

Dans une étude impliquant 324 patients dans neuf centres du monde, on a observé que 48% des personnes atteintes de mélasome ont rapporté des antécédents familiaux d'au moins un parent avec cette dermatose et, parmi ceux ayant des antécédents positifs, 97% étaient au premier degré les proches [308]. Au Brésil, il a été identifié 56% de l'histoire familiale chez les 302 patients étudiés [283]. A l'inverse, les basses fréquences ont été identifiées en Inde (33%) et Singapour (10%), ce qui suggère que le développement de la maladie peut subir un contrôle hormonal épigénétique, ainsi que l'influence des stimuli environnementaux, tels que le rayonnement UV [316-318].

Lorsqu'ils ont été interrogés sur les facteurs déclencheurs du mélasma, les trois éléments les plus cités par les patients étaient: la grossesse (26-51%), l'exposition au soleil (27-51%) et l'utilisation de COC (16-26%). [283,308,319]

Une étude prospective réalisée avec 197 patients en Tunisie en 2010 a évalué les facteurs aggravants du mélasma. L'exposition au soleil a été citée comme le principal facteur aggravant par 84% des patients, suivie par l'utilisation de COC de 38% et la grossesse de 50%. [286]

Les modifications génétiques peuvent être liées à la stimulation de la mélanogenèse dans le mélasma. En 2010, une étude sud-coréenne a montré une expression réduite du gène H19 chez les patients atteints de mélasma. H19 est un gène qui transcrit un ARN non codant mais qui fonctionne sous l'empreinte du gène IGF2 (*facteur de croissance type II de type insuline*) [320].

La diminution de la transcription de H19 dans des cultures mixtes (mélanocytes-kératinocytes) induit une mélanogenèse et un transfert de mélanine vers des kératinocytes. Ce qui attire notre attention, c'est qu'en essayant de reproduire l'expérience dans des cultures de mélanocytes isolés, cette stimulation ne se répète pas. Ces résultats suggèrent que H19 peut jouer un rôle dans le développement du mélasma et renforce l'hypothèse de l'implication des kératinocytes dans sa physiopathogenèse [321].

Le traitement contre les œstrogènes dans les cultures mixtes (mélanocytes-kératinocytes) épuisé du gène de H19 favorise un effet supplémentaire sur l'expression de la tyrosinase. Ceci justifie l'hypothèse de l'implication des œstrogènes dans la pathogenèse de la maladie [320].

En 2011, une étude transcriptomique a évalué l'expression de 279 gènes dans la peau affectée par le mélasme, par rapport à la peau normale périlesionnelle. Des niveaux élevés de mélanine et de protéines associées à la mélanogenèse ont été observés dans l'épiderme malade, ainsi que l'expression de l'ARNm de TYRP1 (protéine *liée à la tyrosinase 1*). Ceci confirme l'hyperactivité de l'unité épidermique-mélanine dans le mélasma. En outre, il a été constaté que les gènes du modificateur de voie de Wnt, tels que WIF1, SFRP2 et Wnt5a, ont montré des niveaux d'expression plus élevés dans la peau de mélasme, ce qui suggère leur implication dans la stimulation de la mélanogenèse [322].

Les gènes liés au métabolisme lipidique tels que PPAR α , ALOX15B, DGAT2L3 et PPARGC1A ont été moins exprimés dans la peau avec du mélasma, ce qui a été confirmé par l'étude de la fonction et la réparation de la barrière cutanée dans la peau affectée [323].

L'unité épidermique-mélanine répond habituellement à certains stimuli inflammatoires par la mélanogenèse [321,324,325]. Le mélasme peut être déclenché ou aggravé par des procédures cosmétiques qui induisent une inflammation cutanée, comme des épilures et des thérapies à la lumière / laser. Une étude sur l'incidence du mélasme associé à des traitements à lumière pulsée intense (IPL) a conclu que les patients atteints de mélasma subclinique peuvent exacerber la lésion en utilisant IPL. Les auteurs suggèrent l'utilisation de la photographie avec UV avant le traitement avec IPL, afin de déterminer l'existence de mélasmes latents et d'éviter son aggravation [326].

Plusieurs médiateurs inflammatoires tels que l'endothéline-1, le facteur de cellules souches, le c-kit, le GM-CSF, l'iNOS et le VEGF, en plus d'avoir un plus grand nombre de cellules et de vaisseaux inflammatoires, ont été décrits comme plus fortement exprimés dans la peau avec le mélasma, quand par rapport à la peau adjacente normale. [291,320,327]. Ceci confirme l'hypothèse selon laquelle il existe une plus grande réponse inflammatoire de la peau endommagée.

L'utilisation de cosmétiques et l'apport de certains médicaments tels que les anticonvulsivants et d'autres substances photosensibilisantes ont également été impliqués comme facteurs de risque de mélasma. [328,329] De même, une grande variété de produits chimiques tels que l'arsenic, le fer, le cuivre, le bismuth, l'argent, l'or; et les médicaments tels que les antipaludiques, les tétracyclines, les anticonvulsivants, l'amiodarone, les sulfonilurées, entre autres, peuvent causer une hyperpigmentation de la peau, en déposant dans les couches superficielles ou en stimulant la mélanogenèse [330,331].

Cependant, une étude de 76 patients atteints de mélasme n'a trouvé aucune association entre la maladie et l'utilisation de tout produit chimique, ce qui suggère que, bien que possible, l'exposition chimique exogène ne soit pas le principal agent étiologique de la maladie [330,332].

Certains patients signalent également l'apparition du mélasma après les épisodes stressants et les troubles affectifs (par exemple, la dépression). [283, 333] .Les proopiomelanocortines (ACTH et MSH) sont des hormones liées au stress, qui peuvent activer les récepteurs de la mélanocortine dans les mélanocytes, induisant une mélanogenèse. [274] Il est également prouvé que le mélanocyte présente une réponse individualisée aux hormones du stress, avec la même hiérarchie de l'axe hypothalamique-hypophysaire. [334,335] Cependant, nous n'avons trouvé aucune étude sur les états d'anxiété chez les patients souffrant de mélasma et de témoins sains.

La possibilité de l'existence d'un élément neuronal associé au mélasma a été suggérée. Des chercheurs en Corée du Sud ont réalisé en 2009 une étude comparative entre les biopsies cutanées affectées et environnantes de six patients asiatiques. Une augmentation du nombre de kératinocytes exprimant le NGFR (récepteur *du facteur de croissance nerveuse*), l'endopeptidase neural et les fibres nerveuses dans le derme superficiel de la peau malade a été mise en évidence. [336] Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les neuropeptides peuvent jouer un rôle dans le développement ou le maintien de la maladie.

Il existe peu d'études comparatives entre le mélasma et d'autres altérations mélanocytaires. En 2008, en Iran, une étude cas-témoins avec 120 patients atteints de mélasma a montré qu'il était plus répandu parmi les cas: lentigines (OR = 5,2), taches de rousseur (OR = 5,9), angiomes rubis (OR = 3,2) nevi (OR = 23,0), ce qui peut indiquer des marqueurs de phénotypes de risque [337].

L'association du mélasme avec l'hyperpigmentation post-inflammatoire est également peu étudiée. Une autre étude a été menée en Iran en 2013 avec 200 patients atteints de mélasme associé à l'acné inflammatoire et contrôlent les sujets du même âge avec une acné inflammatoire seulement. Les patients atteints de mélasme ont six fois plus de chances de développer une hyperpigmentation postinflammatoire. Cela suggère que l'unité épidermique-mélanine est hyper-réactive dans ces cas, même si les auteurs n'ont pas vérifié les résultats selon les phototypes cutanés [338]. Au Brésil, il a été montré que les patients atteints de mélasme et de phénotypes supérieurs présentaient une fréquence d'hyperpigmentation post-inflammatoire plus élevée [338].

4. Diagnostic

Le diagnostic de mélasme est essentiellement clinique et ne pose pas de difficultés majeures au dermatologue.

Les principaux diagnostics différentiels de melasma sont les taches de rousseur, le lentigo solaire, la mélanodermie toxique, la mélanose de Riehl, l'hyperpigmentation post-inflammatoire, la mélanose de frottement, l'ochronose (endogène et exogène), l'érythémateux cutané lupus. On peut également citer: phytophotodermatoses, pellagre, phototoxicité endogène, nevus d'Ota, macules *café au lait*, kératose séborrhéique, poikiloderme de Civatte, névus bilatéral acquis de macules Ota (nevus d'Hori), hyperpigmentation periorbital, érythrose pigmentaire peribuccale de Brocq, érythromélanose Follicularis faciei, acanthosis facial nigricans, pigmentation induite par un médicament (p. ex.: amiodarone) et lichen planus actinique [339,340].

Chez les patients présentant une pigmentation plus élevée, les lignes de délimitation pigmentaire (PDL) peuvent confondre le diagnostic de mélasme. Une étude menée auprès de 1033 femmes dans un hôpital en Arabie Saoudite a révélé que 14% des femmes avaient une PDL [341]. Dans une autre étude au Texas (États-Unis), on a constaté que 79% des femmes noires avaient au moins une PDL [342].

L'examen de la lampe au bois (340 à 400 nm) met en évidence la différence de pigmentation de la peau affectée (figure 45). Les mélasmes qui sont plus intensément vus sous l'examen lumineux de Wood répondent mieux aux traitements topiques [343,344].

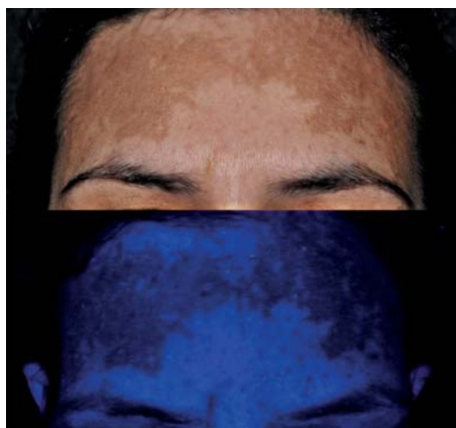


Figure 44 : Comparaison entre la photographie avec la lumière visible (en haut) et avec l'utilisation de la lampe de Wood (en bas) mettant en évidence les limites des macules frontales de melasma [345].

La dermoscopie du mélasma (augmentation variable de 6 à 400x) montre des changements très caractéristiques. Il est possible de voir le composant vasculaire, qui est présent chez un grand nombre de patients (figure 46) [346]. L'intensité de la couleur de la mélanine et la régularité du réseau de pigments révèlent la densité et l'emplacement de la mélanine. Il présente une couleur brun foncé et un réseau bien mélangé lorsqu'il est situé dans la *strate corneum* ; les nuances de brun clair et l'irrégularité du réseau lorsqu'elles sont situées dans les couches inférieures de l'épiderme; et une couleur bleue ou bleuâtre lorsqu'elle se trouve dans le derme.



Figure 45 : Dermoscopie (lumière polarisée) de la zone de transition: mélasme frontal (gauche) et peau saine (à droite). On peut observer le pigment brun et les télangiectasies plus intenses dans la zone touchée, formant un réseau irrégulier [347].

La microscopie confocale de réflectance (RCM) permet l'évaluation in vivo de grandes zones de mélasma, de manière directe et non invasive. Les mélanocytes hypertrophiés sont affichés à haute résolution et la mélanine est détectée dans toutes les couches de l'épithélium et du derme dans tous les cas. Cela désavoue la classification antérieure entre les mélasmes épidermiques ou dermiques. Le MCR est signalé comme une technique potentielle pour évaluer la réponse au traitement dans les essais cliniques. [348,349].

La gravité du melasma facial peut être estimée en utilisant la colorimétrie, la métaamétrie et le score MASI (*indice de gravité et de gravité de Melasma*).

La colorimétrie objectivement et reproductible quantifie et qualifie le réflexe d'une source standardisée de lumières monochromatiques sur un site de peau. La méthode colorimétrique la plus utilisée est la $L^* a^* b^*$, où l'érythème est mieux représenté par le canal a^* (redgreen); la pigmentation de la mélanine est proportionnelle à la réduction du canal L^* (luminance); et le canal b^* représente la variation entre le jaune et le bleu. Il permet également de mesurer l'angle typologique individuel (ITA^0), qui est calculé par l'arctangent $[(L^* - 50) / b^*] \times (180 / \pi)$ et est inversement associé à la pigmentation de la peau [350,351].

La métaamétrie utilise une seule source monochromatique pour mesurer les intensités de réflectance de surface. Il ne fournit pas de valeurs colorimétriques, mais des indices d'érythème et de mélanine de la surface. Les résultats sont reproductibles et (cliniquement) assez intuitifs [352].

L'indice MASI a été proposé par Kimbrough-Green *et al*, en 1994, afin de quantifier cliniquement la gravité du mélasma facial. C'est l'outil le plus utilisé pour évaluer la gravité du mélasma [350,353].

Le score MASI est calculé par l'inspection visuelle du visage. Trois facteurs sont évalués: la zone affectée (A), l'hyperpigmentation (D) et l'homogénéité de la pigmentation (H). En outre, le visage est divisé en quatre régions: front (F), région malaire droite (MR), région malarienne gauche (ML) et menton (C) [353].

Le score MASI final est la somme de l'intensité de pigmentation et des scores d'homogénéité multipliés par le score de surface et le facteur de multiplication pour chaque région.

Le score total est en corrélation avec la plus grande gravité possible de la maladie. Le score MASI est utilisé pour la documentation des lésions dans les essais cliniques et, plus récemment, dans les études qui correspondent à la qualité de vie des patients avec la gravité du mélasme [339].

La reproductibilité du score MASI est remise en question par de nombreux auteurs. Pour cette raison, les résultats thérapeutiques devraient également être évalués en utilisant la colorimétrie et MelasQoL [339,353].

Histologiquement, le mélasma se caractérise par une hyperpigmentation épidermique. Le nombre de mélanocytes n'est pas augmenté. Les mélanocytes sont hypertrophiés et présentent un plus grand nombre de dendrites et d'organites cytoplasmiques, ce qui indique une activité métabolique plus élevée. Il y a une quantité accrue de mélanine dans toutes les couches de l'épiderme et un nombre accru de mélanosomes matures. Dans le derme, il existe un infiltrat mononucléaire modéré, une présence de mastocytes, une vascularité accrue et une élastose. Il n'y a aucune différence dans la pigmentation cutanée entre la peau avec le mélasma et la peau saine adjacente [354-356].

Ces dernières années, les chercheurs ont mené des enquêtes sur l'expression des protéines en utilisant l'immunohistochimie dans une tentative de comprendre et d'élucider la pathogenèse du mélasma.

Les récepteurs nucléaires des œstrogènes étaient plus fréquents dans les kératinocytes de la peau de mélasma, ce qui soutient le rôle de l'exposition aux hormones sexuelles comme un facteur qui déclenche ou «maintient» la pigmentation [357].

Une immunoréactivité accrue de l' α -MSH était également plus évidente dans la peau malade que dans une peau adjacente saine. L'augmentation de la synthèse paracrine de l' α -MSH causée par l'épiderme génétiquement modifié est l'une des principales hypothèses de la pathophysiologie de la maladie. [355,358,359]

En outre, le rayonnement UV (ultraviolet) peut conduire à la production de cytokines multiples (interleukine-1, endothéline-1, α -MSH et ACTH) par des kératinocytes, stimulant la mélanogenèse [359,287].

Un examen clinique minutieux et une collecte appropriée d'informations (comme l'âge d'apparition des lésions, la maladie et les aggravants possibles) permettent un diagnostic différentiel, ce qui rend l'histologie rarement nécessaire [359].

5. Qualité de vie

Melasma a un impact significatif sur l'apparence, provoquant une détresse psychosociale et émotionnelle et une réduction de la qualité de vie des patients atteints. En outre, il existe des dépenses élevées liées à des traitements et procédures médicales dont les résultats ne répondent pas toujours aux attentes des patients.

Melasma détruit les patients en raison du fait qu'il affecte principalement le visage, étant facilement visible et constamment présent dans la vie quotidienne. Dans ce contexte, il a un impact négatif sur la qualité de vie des patients, ce qui affecte leur bien-être psychologique et émotionnel, ce qui les motive souvent à chercher un dermatologue.

Les patients signalent généralement des sentiments de honte, une faible estime de soi, une anhédonie, un mécontentement et le manque de motivation pour sortir. Des idées suicidaires ont également été signalées dans la littérature.

En 2003, basé sur le Skindex-16, Balkrishnan *et al.* A développé et validé le MelasQoL (Melasma Quality of Life Scale), un questionnaire spécifique composé de 10 questions pour évaluer l'effet du mélasma sur l'état émotionnel, les relations sociales et les activités quotidiennes. La version anglaise du MelasQoL a montré une forte cohérence interne, une validité et un pouvoir discriminatoire par rapport aux questionnaires généraux DLQI et Skindex-16. MelasQoL a été validé pour différents pays à travers le monde, y compris le Brésil [360,361].

Au Brésil, 300 patients des deux sexes de toutes les régions géographiques (Nord, Nord-Est, Midwest, Sud-Est et Sud) ont répondu au MelasQoL. Parmi les réponses qui ont prédominé, on a observé que tout le temps ou la plupart du temps: 65% des patients ont signalé un inconfort en raison des taches, 55% ont senti la frustration et 57% ont été embarrassés par l'aspect de leur peau [362].

Une étude menée à Campinas (Brésil) a utilisé le questionnaire MelasQoL pour évaluer 56 patients. On a observé que les lésions faciales entraînent une grande insatisfaction, une faible estime de soi, un retrait de la vie sociale et une productivité plus faible au travail ou à l'école [363].

Dans un autre sondage évaluant la qualité de vie de 109 patientes enceintes atteintes de mélasme à Curitiba (Brésil), la moyenne de MelasQoL-BP était de 27,2, ce qui indique un impact négatif sur ces patients. On a constaté que les domaines de la qualité de vie les plus affectés par le mélasme étaient ceux liés au bien-être émotionnel, à l'apparence de la peau, à la frustration et à l'embarras [364].

Il existe une faible corrélation entre le MelasQoL et la gravité de la maladie estimée par le score MASI (Melasma Area and Severity Index), ce qui suggère que la perception subjective de la maladie par le patient dépasse la dimension clinique de la dyschromie. [365,366] Cela signifie que les décisions de traitement ne peuvent être basées uniquement sur des aspects cliniques, mais devraient également prendre en compte les caractéristiques psychologiques, en abordant les aspects d'une plus grande importance pour chaque patient [367].

L'échelle de MelasQoL a également montré que les patients ayant des niveaux d'éducation inférieurs et des troubles psychiatriques (comme la dépression légère et l'anxiété) subissent un impact émotionnel plus élevé [368, 369,370].

La conception réductionniste (adoptée par de nombreux professionnels) que le melasma représente un problème purement cosmétique restreint les diagnostics et la possibilité d'options de traitement plus satisfaisantes adaptées aux besoins individuels de chaque patient [371].

En raison du degré élevé de subjectivité des éléments et du nombre d'options de réponse par article, les chercheurs devraient accorder une attention et une critique particulière lors de l'application du MelasQoL à des patients plus humbles et à des niveaux de scolarité inférieurs afin d'accroître la fiabilité de l'instrument.

II. Prise en charge

La prise en charge des mélasmas est difficile. Il faut associer les différents moyens thérapeutiques et informer le patient de la difficulté et de la longue durée du traitement. Les formes dermiques plus sombres, bleutées, anciennes sont de mauvais pronostic. L'objectif thérapeutique est triple : éliminer les cellules chargées en pigments, stopper la pigmentation sans créer d'inflammation et éviter la récurrence. Il faut bannir les traitements trop agressifs, source d'hyperpigmentation réactionnelle (peeling, laser) ou parfois de dépigmentations irréversibles (peeling, laser).

1. Traitement dépigmentant pharmacologique

Les soins dépigmentants ont pour objectif d'agir en profondeur pour freiner la mélanogenèse et éliminer les cellules chargées en pigments. La plupart des molécules ont pour cible la tyrosinase (blocage). Les molécules proposées sont nombreuses : trétinoïne, acide azélaïque, acide kojique, vitamine C... (non exhaustif). Elles agissent à des niveaux différents de la synthèse de la mélanine (figure 4), d'où l'intérêt de les utiliser en association et/ou en alternance [374].

1.1. L'hydroquinone (HQ)

La molécule de référence est l'hydroquinone. C'est un puissant inhibiteur de la tyrosinase qui a été rapidement proposé en association avec d'autres molécules. La formule de référence, déjà ancienne, est celle de Kligman.

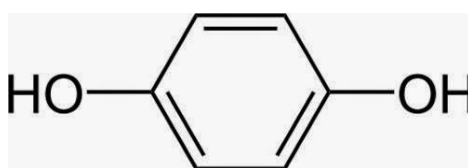


Figure 46 : Formule chimique de l'hydroquinone [375]

L'hydroquinone aussi appelée benzène-1,4-diol est l'un des composés les plus utilisés, elle est le plus souvent formulée entre 2 et 4 % et s'utilise en application topique. Elle agit par inhibition de la tyrosinase, mais il a aussi été proposé qu'elle puisse interférer avec l'ADN, dégrader les mélanosomes et détruire les mélanocytes. Elle est source de nombreux effets

secondaires : irritation, dermatite allergique de contact, hyperpigmentation post-inflammatoire, décoloration des ongles, ochronose (pigmentation bleu-noir des muqueuses de la peau) très difficile à éliminer. Des études sur animaux ont montré un risque potentiel d'adénome rénal chez le rat et de toxicité fœtale. Ces résultats n'ont pas été démontrés chez l'Homme. L'hydroquinone est maintenant interdite en Europe pour un usage cosmétique. Les éthers d'hydroquinone ne doivent jamais être utilisés car ils induisent une perte définitive des mélanocytes et le développement irréversible d'hypopigmentations [372,373].

Actuellement, on peut encore proposer cette molécule sous forme de préparation médicale à but thérapeutique sous la responsabilité exclusive du prescripteur et du pharmacien ayant exécuté la préparation. À noter que l'on trouve encore de l'hydroquinone à une concentration de moins de 0,3 % dans certains produits capillaires. Les concentrations entre 2 % et 5 % sont les plus courantes et ont un rapport bénéfice/risque intéressant. Citons par exemple cette formule à 5 % : hydroquinone 1 g ; hydrocortisone base 0,2 g ; acide rétinoïque 0,02 g ; excipient hydrophile qsp 20 g.

Une surveillance stricte est nécessaire et l'utilisation prolongée est à éviter, surtout sur les phototypes foncés. Il existe aujourd'hui des formules qui, avec des excipients spécifiques hydrophiles, rendent la préparation plus stable. La préparation doit être conservée au froid. La présence d'acide rétinoïque contre-indique son utilisation chez la femme enceinte. On peut proposer la préparation de Kligman le soir et un autre agent dépigmentant le matin : acide kojique ou vitamine C stabilisée. Des dérivés moins toxiques extraits des végétaux (arbutine : hydroquinone-bêta-D-glucopyranoside) sont actuellement proposés en association avec d'autres dépigmentants dans des produits cosmétiques [374].



Figure 47 : Avant et après l'utilisation d'hydroquinone [376].

1.2. Acide rétinoïque (Trétinoïne)

Encore appelé Vitamine A acide, l'acide rétinoïque exerce son action dépigmentante par l'inhibition de certains facteurs de transcription comme le MITF (MlCrophthalmia Transcription Factor), empêchant ainsi le bon développement des mélanocytes et de la mélanogénèse. Cette molécule favorise également le renouvellement cellulaire épidermique, ce qui conduit à augmenter le turn-over des kératinocytes, détruisant en même temps la mélanine qu'ils contiennent. Cependant, l'inconvénient est qu'elle entraîne souvent une irritation cutanée (rougeurs, sécheresse, desquamation et tiraillements) et nécessite un délai important pour avoir un effet dépigmentant visible, sans qu'il soit durable dans 100% des cas.

Initialement, l'acide rétinoïque était associé à l'hydroquinone pour faciliter sa pénétration épidermique et pour fournir un effet synergique via l'inhibition de la Glutathion-S-transférase. Mais il a su montrer son efficacité en monothérapie et est désormais utilisé seul à 0,1% en utilisation topique dans le traitement du mélasma.

Les effets secondaires cutanés les plus fréquents sont une atrophie cutanée et des télangiectasies (dilatation vasculaire anormale) [379].

Son action n'est pas immédiate, il faut en effet au moins 24 semaines de traitement avant d'observer une amélioration clinique sur le mélasma. Les molécules de cette famille

peuvent toutefois conduire à une hyperpigmentation secondaire à leur caractère irritant ou encore induire un érythème. Un effet peeling est aussi rencontré [377,378].

1.3. Dermocorticoïdes

Le mécanisme d'action des dermocorticoïdes concernant leur effet dépigmentant est encore assez flou. Ils diminueraient l'activité des mélanocytes et exerceraient une action directe sur la synthèse de mélanine en inhibant la production de molécules inflammatoires comme les cytokines ou prostaglandines, impliquées dans la régulation de la mélanogénèse.

Les corticoïdes topiques sont toujours utilisés en association à d'autres agents dépigmentants afin de diminuer leur effet irritant et de réduire les risques d'apparition d'une hyperpigmentation post-inflammatoire consécutive à l'usage d'hydroquinone. L'association la plus connue est la préparation de Kligman (vue dans le paragraphe sur l'hydroquinone). Les dermocorticoïdes de classe III ou IV (les plus faibles) sont généralement efficaces (Desonide, Triamcinolone acetonide, Fluocinolone acetonide...). [380,381]

1.4. Vitamine C (L-Acide Ascorbique)

Retrouvée dans de nombreux fruits et légumes, la vitamine C est le plus puissant agent antioxydant de la peau. Malheureusement, son caractère hydrophile fait qu'elle pénètre difficilement à travers la barrière cutanée. Elle interfère avec la synthèse de mélanine en réduisant l'oxydation de la dopaquinone, en empêchant l'oxydation de DHICA et en interagissant avec les ions cuivre du site actif de la tyrosinase. Egalement, la vitamine C agit comme piège des ROS (espèces réactives de l'oxygène) en libérant des électrons qui vont neutraliser ces radicaux libres présents dans le compartiment aqueux de la cellule.

Le Magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (MAP) est un dérivé plus lipophile de la vitamine C, il est de ce fait mieux absorbé par le stratum cornéum. Une fois pénétré, il est réduit en acide ascorbique par les phosphatases de la peau et exerce son action. Il a été testé à 10% dans une crème pour le traitement de diverses hypermélanoses où il a obtenu des résultats significatifs.

L'acide ascorbique entre également dans de nombreux cosmétiques en association avec d'autres principes actifs dépigmentants (ex : Trio D) [383,384].

La vitamine C modifie la morphologie dendritique des mélanocytes, empêchant ainsi l'acheminement des pigments mélaniques des mélanocytes vers les kératinocytes des couches supérieures. En usage topique, elle prévient l'immunosuppression engendrée par les UV [382].



Figure 48 : Résultats d'application d'une crème à 5% d'acide ascorbique, pendant seize semaines. [385].

1.5. Dérivés phénoliques soufrés

Le N acétyl 4 S cystéamynil et le N 2-4 acétoxyphényl thioéthylacétamide sont de bons agents dépigmentants qui induisent peu d'effets secondaires. Leur activité dépigmentante est liée à une réduction du nombre de mélanocytes fonctionnels, du nombre de mélanosomes mélanisés, une réduction du transfert des mélanosomes aux kératinocytes et une atteinte sélective avec dépôt d'une substance «mélanine like» au niveau du site d'activité de la tyrosinase.

Les préparations à base de N acétylcystéine sont en revanche peu stables et doivent être conservées au frais et à l'abri de la lumière. La N acétylcystéine potentialise les effets de l'hydroquinone et permet d'obtenir des résultats plus rapides sur les mélasmas de type épidermique. La formule suivante donne en général de bons résultats (Fig. 50).

- Nacétylcystéine4,9g
- Hydroquinone2 g
- Excipient hydrophile100g [386].



Figure 49 : Bon résultat sur un mélasma épidermique après 10 mois d'application de N acétylcystéine (A, B) [387].

2. Peeling Chimique

La capacité de certaines molécules à favoriser le turnover des couches de l'épiderme résulte en un éclaircissement de la peau. Une fois celle-ci exfoliée, le renouvellement des pigments mélaniques et leur remontée jusqu'aux couches supérieures de l'épiderme sont stimulés, apportant plus de brillance et d'éclat au teint. C'est le principe du peeling. Cela consiste à déposer sur la peau un agent chimique qui va provoquer une destruction limitée et contrôlée de l'épiderme et des couches supérieures du derme, afin de corriger certains désordres esthétiques ou pathologiques. En détruisant de cette façon les couches de la peau, celle-ci va stimuler le renouvellement cutané.

Il existe trois types de peelings en fonction du niveau de pénétration de l'agent exfoliant. Le peeling superficiel atteint les stratum corneum et granulosum. Il est réalisé grâce aux alpha-hydroxyacides comme l'acide glycolique entre 20 et 70%, l'acide lactique et l'acide pyruvique, par les bêta-hydroxyacides (acide salicylique et lipohydroxyacide), ainsi que par l'acide trichloroacétique, le résorcinol et la solution de Jessner (Acide lactique, acide salicylique, résorcinol et éthanol). Le peeling moyen est réalisé avec l'acide trichloroacétique (30 à 50%) qui atteint la partie supérieure du derme réticulé et le peeling profond, au phénol, agit jusqu'au milieu du derme réticulé. Seul le peeling superficiel est indiqué dans le traitement du mélasma [388].

2.1. Alpha-hydroxyacides (AHA)

Les alpha-hydroxyacides sont des acides faibles organiques trouvés dans les fruits, les plantes et dans le lactose. Pendant des siècles, ils ont été considérés comme les principaux agents de peeling utilisés pour le traitement de l'acné, de la peau sèche, des dommages cutanés ou encore pour améliorer la couleur et l'aspect de la peau.

Ils agissent comme exfoliant à faible concentration en diminuant la cohésion intercornéocytaire et en stimulant la croissance de nouvelles couches de cellules au niveau basal. Tandis qu'à haute concentration, ils favorisent la destruction de l'épiderme et la dispersion de la mélanine présente en profondeur

En plus d'accélérer le renouvellement épidermique, les AHA agissent directement sur la tyrosinase en l'inhibant, sans agir sur la synthèse d'ARNm ou sur l'expression de cette protéine [390].

L'acide lactique et l'acide glycolique sont les deux AHA les plus fréquents car leur faible poids moléculaire leur permet de pénétrer dans les couches supérieures de l'épiderme. Pour éviter les rebonds pigmentaires post-inflammatoires, il est nécessaire d'espacer les séances de 2 à 4 semaines en fonction de la tolérance, en augmentant au fur et à mesure la concentration en AHA, allant de 20 à 70%. L'association de l'acide glycolique avec l'hydroquinone est très efficace pour réduire les troubles de la pigmentation dans le cas du mélasma, cependant les AHA ne sont pas sans conséquences sur la santé [389].

Les effets secondaires de ce type de molécules sont nombreux et fréquents : rougeurs parfois sévères, brûlures, picotements, formation de cloques et boursouflures, décoloration ou encore augmentation de la photosensibilité. Ils sont liés au pH et à la concentration en alpha-hydroxyacides, à la fréquence d'application et à l'excipient utilisé avec l'actif [384,389,390].

L'utilisation de l'acide glycolique nous semble moins risquée sous réserve que la réaction inflammatoire secondaire soit minimisée et surtout rapidement maîtrisée.

Pour obtenir une dépigmentation appréciable, il vaut mieux multiplier les peelings successifs à des concentrations ne dépassant pas 50 % avec un intervalle d'au moins 1 mois. Les résultats cosmétiques sont variables. La dépigmentation est bien souvent temporaire si les facteurs révélateurs du mélasma ne sont pas neutralisés (frictions mécaniques, expositions solaires) [391].

2.2. Acide salicylique

C'est un bêta-hydroxyacide, qui est sûr et efficace dans le traitement du mélasma [393].

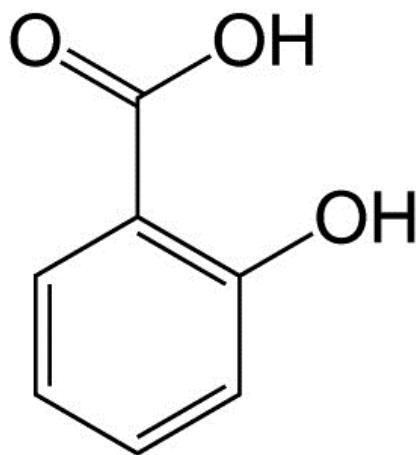


Figure 50 : Acide 2-hydroxybenzoïque [392].

Formule brute $C_7H_6O_3$

Masse moléculaire (M) 138,12 g/mol

Densité (D) 1,44

Point d'ébullition 336 °C

Point d'éclair 157 °C • Point de fusion 158-161 °C

Solubilité env. 2 g/l (H_2O , 20 °C) [392].

Il agit à travers les mécanismes suivants:

- Activité anti-inflammatoire [393].
- Effet blanchissant diffus [393,394].

Il pénètre rapidement la peau; par conséquent, le risque de PIH est faible avec cet agent [393].

L'acide salicylique est retrouvé dans l'écorce de saule. Il agit comme un agent exfoliant en pénétrant dans les couches superficielles de l'épiderme et en détruisant la matrice du stratum corneum. L'acide salicylique est approuvé dans des produits topiques à une concentration maximale de 2% [384].

2.3. Rétinoïdes

Comme cela a été dit plus haut, les rétinoïdes possèdent à la fois un effet inhibiteur de la synthèse de la tyrosinase et un effet accélérateur du renouvellement épidermique par diminution de la cohésion entre cornéocytes. Ainsi, les kératinocytes sont éliminés plus rapidement, emportant avec eux la mélanine qu'ils contiennent.

L'acide tout-trans-rétinoïque a prouvé son efficacité dans le traitement du mélasma. [384,390].

2.4. Acide linoléique

C'est un acide gras insaturé en C18. Il réduit l'activité de la tyrosinase en favorisant sa dégradation, sans toucher à son ARNm. N'ayant pas d'influence sur TRP-1 et TRP-2, l'acide linoléique semble avoir une action sélective sur la tyrosinase. Il modifie également la pigmentation de la peau grâce à un effet stimulant du turnover épidermique [384].

3. Thérapie légère et laser

Thérapie au laser pour le mélasma basée sur la théorie de la photothermolyse sélective est proposée par Anderson et Parrish. Selon cette théorie, lorsqu'une longueur d'onde d'énergie spécifique est délivrée sur une durée plus courte que le temps de relaxation thermique du chromophore cible, cette énergie est limitée à la cible et cause moins de dégâts au tissu voisin [395].

La longueur d'onde sélective pour cibler la mélanine est comprise entre 630 et 1100 nm [395, 396]. En plus de la longueur d'onde, il est important de sélectionner une largeur d'impulsion appropriée pour cibler la mélanine. Pour la destruction sélective des mélanosomes, des impulsions laser submicrosecondes [$<1 \mu s$] sont nécessaires [395].

De manière générale, en ce qui concerne leur profil d'effets secondaires et leur coût élevé, les lasers et les lumières sont le choix uniquement pour le mélasma résistant, en particulier chez les patients à peau claire. Le mécanisme des lasers dans le traitement du mélasma s'est avéré histopathologiquement par la diminution du nombre de mélanocytes et l'élimination de la mélanine dans les kératinocytes environnants [397]. En outre, comme le

rôle des vaisseaux sanguins cutanés dans la pathogenèse du mélasma a été suggéré, il semble que non seulement le ciblage des vaisseaux sanguins avec le pigment de mélanine est efficace dans le traitement du mélasma, mais il conduit également à un taux de récurrence plus faible du mélasma après le traitement [397,398]. Dans une étude, Lee et al. a montré l'efficacité du laser au bromure de cuivre dans le traitement du mélasma par diminution du marqueur de vascularisation [399].

En général, les revues de la littérature ont suggéré que l'hyperpigmentation post-inflammatoire [395], l'hyperpigmentation de rebond, la rechute et l'obscurcissement du mélasma et le démasquage du mélasma subclinique sont des complications courantes avec les thérapies lumineuses et laser [397,400]. Il semble que la destruction des cellules pendant le cours de la thérapie au laser conduisant à leur chute dans le derme est responsable de l'hyperpigmentation lourde [398]. De plus, les dommages à la couche basale et à la libération d'acide arachidique, de prostaglandines et de leucotriènes entraînant une stimulation des mélanocytes épidermiques sont une autre cause de l'hyperpigmentation post-laser [395].

Intense lumière pulsée (IPL), grenat d'yttrium d'aluminium dopé au néodyme Q (Nd: YAG; 1064 nm), Q-switch alexandrite, Qswitched ruby [694 nm] 2940 nm, Erbium: Yttrium-Aluminium-Garnet), la diode [840 nm], le PDL [595 nm], les lasers CO₂ à 1550 nm fractionnés non ablatifs et dopés à l'erbium (Er) seront utilisés avec succès pour le traitement du mélasma [400,401]. Certaines de ces modalités ont été expliquées dans la suite :

3.1. Lumière intense pulsée

L'IPL a été approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement d'une variété de lésions pigmentaires et vasculaires bénignes [402]. C'est une source de lumière à large bande qui est très efficace dans le traitement du mélasma grâce aux mécanismes suivants.

Coagulation épidermique due à la photothermolyse secondaire à l'absorption d'énergie lumineuse par la mélanine dans les kératinocytes et les mélanocytes suivie de micro-formation de croûte [395].

Effets sur le système vasculaire [400].

En ce qui concerne son faible profil d'effets secondaires et ses influences sur un large éventail de structures cutanées, en particulier les structures plus profondes, Zaleski et al. a suggéré que l'IPL est une option appropriée pour traiter le mélasma, en particulier son type dermique et mixte. De plus, une préparation préopératoire minimale, une application facile, des soins minimaux post-traitement et un manque de temps d'arrêt sont d'autres avantages de cette modalité thérapeutique [400]. Il vaut mieux initier le traitement du mélasma avec des filtres de 500-550 nm pour les lésions épidermiques et des filtres de longueurs d'onde plus élevées pour les lésions plus profondes [395]. Pour obtenir une meilleure réponse, des séances thérapeutiques répétées sont nécessaires. Bien que l'ajout des lasers à commutation Q à l'IPL augmente son efficacité, le risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire est plus élevé [400].

3.2. Laser Nd:YAG ou grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme

Le laser Nd: YAG à Q-commuté est efficace dans le traitement du mélasma via les mécanismes suivants Induit une lésion sous-létale des mélanosomes, conduisant à la fragmentation et à la rupture des granules de mélanine. Dommages subcellulaires au plexus vasculaire dermique supérieur.Ce qui va par consequence stimuler la formation de collagène on aura comme resultats une peau plus serrée et lumineuse [395].

«Laser toning» ou «laser facial» est une technique utilisant une grande taille de spot (6-8 mm), faible fluence (1,6-3,5 J / cm²), passage multiple du laser Nd: YAG à commutation Q (1064 nm), effectué toutes les 1-2 semaines pendant plusieurs semaines [395]. Des études ont montré que la triple combinaison topique crèmes avant cette technique améliore son efficacité et diminue le taux d'hyperpigmentation post-inflammatoire [395,403].

Le laser Nd: YAG Q-switched a été utilisé pour le traitement du mélasma avec des réponses temporaires et des effets secondaires fréquents, dont l'érythème, l'œdème, l'hypopigmentation marbrée, la récurrence du mélasma, l'hyperpigmentation par rebondissement [395,400], l'urticaire physique, l'éruption acnéiforme, les pétéchies, l'herpès réactivation simplex et blanchiment de l'amende cheveux.

Pour éviter ces effets secondaires, il est recommandé de ne pas utiliser ce laser pour des séances de laser trop nombreuses (> 6-10) ou trop fréquentes (toutes les semaines) [395]. Des études ont montré que le traitement au laser Nd: YAG à faible fluence Q-switched, ciblant sélectivement les mélanosomes cutanés sans produire d'inflammation ni de dommages épidermiques peut être utilisé dans tous les phototypes cutanés [404].

4. Solutions cosmétiques

En conséquence d'une définition du produit cosmétique assez floue quant au degré de franchissement de la peau autorisé pour les actifs qu'ils contiennent, de plus en plus de produits ayant des molécules agissant sur les mécanismes physiologiques de la mélanogénèse se retrouvent sur le marché.

En effet, certains principes actifs utilisés par les dermatologues dans des préparations à usage topique comme la vitamine C et l'acide azélaïque, sont employés dans des cosmétiques. Ainsi, à l'heure actuelle, les cosmétiques ne se contentent plus de camoufler les imperfections ou d'unifier le teint. D'ailleurs, de nombreux laboratoires de matières premières travaillent sur des actifs éclaircissants ou dépigmentants.

Cette nouvelle génération de cosmétiques ayant des revendications médicales s'appelle les Cosméceutiques. Ce terme est apparu il y a maintenant 20 ans, Albert Kligman en est l'auteur. Bien que très présents sur le marché, ils font l'objet de nombreuses divergences d'opinion en terme de réglementation et de statut au sein des autorités de santé. Le développement de tels produits nécessite un contrôle strict de leur structure, de leur mécanisme d'action sur la peau et surtout de leur efficacité et sécurité lorsqu'ils sont en contact avec leurs cibles cutanées. Des études précliniques et cliniques sont un pré requis important avant le développement et la sortie d'un cosméceutique.

Voici quelques molécules actives utilisées par les grandes marques dans leurs produits éclaircissants : [390,406,407].

4.1. Acide kojique

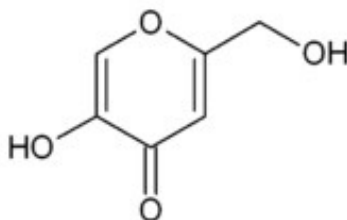


Figure 51 : Acide kojique (C₆H₆O₄ ; 5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-pyrone [405].

C'est un antibiotique issu de la fermentation du glucose et produit par la plupart des espèces *Aspergillus* et *Penicillium*. Son action dépigmentante est due à la chélation des ions cuivre du site actif de l'enzyme tyrosinase, bloquant ainsi toute activité de celle-ci. Ce composé agit également sur la dendricité du mélanocyte, qui devient alors non dendritique. Il est très efficace dans le traitement du mélasma. Le problème est que l'acide kojique est une molécule très instable qui s'oxyde très rapidement à l'air ou au soleil.

En réponse à cela, de nombreux dérivés stables de la molécule ont été synthétisés. Les plus efficaces se sont révélés être les dérivés formés d'une liaison entre l'acide kojique et un acide aminé ayant dans sa structure un noyau aromatique.

En plus d'être utilisé dans la culture traditionnelle chinoise comme additif alimentaire, l'acide kojique est surtout employé comme cosmétique en tant qu'agent éclaircissant. Cependant, son utilisation reste limitée à cause de ses effets indésirables. [390,408,409].

4.2. Arbutine et déoxyarbutine

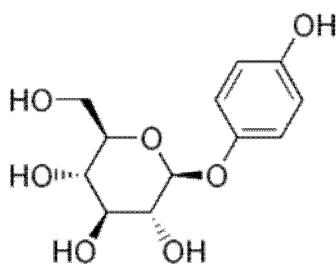


Figure 52 : Formule semi-développée de l'arbutine (hydroquinone-O- -D-glucopyranoside) [411].

Formulée pour être une alternative à l'hydroquinone, l'arbutine est une molécule naturelle extraite des feuilles et écorces du *Vaccinium* (myrtilles et airelles), traditionnellement utilisée au Japon pour traiter les troubles de la pigmentation. De nombreuses études ont prouvé que cette molécule est plus sûre et moins cytotoxique que l'hydroquinone.

Pour exercer son activité, l'arbutine se lie de façon compétitive et réversible à la tyrosinase sans influencer sur la transcription de l'ARNm de celle-ci. Elle inhibe aussi la maturation des mélanosomes. Cet effet modéré de l'arbutine est dû à une libération contrôlée d'hydroquinone par clivage in situ de la liaison glycosidique.

La deoxyarbutine, dérivé synthétique réalisé à partir de l'arbutine, semble être prometteur dans un traitement contre l'hyperpigmentation de la peau. En effet, elle possède une activité anti-tyrosinase à caractère réversible, suggérant que le composé ne détruit pas les mélanocytes durablement. De plus, Hamed et al. ont trouvé que la deoxyarbutine était moins cytotoxique que l'hydroquinone lors du traitement de mélanocytes humains en culture. [384,410].

4.3. Dérivés phénoliques soufrés : le 4-S-Cysteaminylphenol (4-SCAP) et dérivés N-acétylés

Ce sont de puissants agents dépigmentants. Ils sont meilleurs substrats pour la tyrosinase que la tyrosine elle-même. Leur activité entraîne une réduction du nombre de mélanocytes fonctionnels, du nombre de mélanosomes contenant de la mélanine, un moindre transfert des mélanosomes aux kératinocytes et enfin, une dégénérescence sélective des mélanocytes.

La N-acétylcystéine est très peu stable une fois incorporée dans une préparation. Il faut la conserver au frais et à l'abri de la lumière. Associée à l'hydroquinone, elle potentialise ses effets et permet d'obtenir des résultats plus rapides sur les mélasmas de type épidermique. [379,412].

4.4. Glabridine

Obtenue à partir d'un extrait de la racine de *Glycyrrhizia Glabra Linneva*, la réglisse, la glabridine agit à la fois sur la mélanogénèse et l'inflammation de la peau. En effet, elle limite la pigmentation UVB-induite, inhibe l'activité de la tyrosinase, la production d'anions superoxydes et l'activité de la cyclooxygénase. Cet effet est visible dès une utilisation à 0,5% dans une crème à usage topique, avec des effets indésirables très limités (irritations). [387,390].

4.5. Acide ellagique

Extrait de la peau de grenade, l'acide ellagique est un polyphénol antioxydant puissant. Il est également présent dans de nombreux fruits et légumes tels que les fraises, les framboises, les canneberges et les noix. Ses propriétés antioxydantes en font un ingrédient cosmétique de choix. Il possède également un effet inhibiteur de la mélanogénèse via l'inhibition de la prolifération des mélanocytes et par une action suppressive de la synthèse de mélanine par la tyrosinase.

Ces molécules ont donc toutes des propriétés éclaircissantes de part leur intervention sur les mécanismes physiologiques de la mélanogénèse. Une fois incorporées dans un produit cosmétique, elles peuvent contribuer efficacement à corriger un mélasma. [390,413].

4.6. Analyse du marché des dépigmentants

En officine un large choix de produits dépigmentants est proposé et il est souvent difficile de savoir vers lequel s'orienter. La différence de prix n'est pas toujours un critère de choix. Un produit dépigmentant n'est pas une simple crème hydratante. Le consommateur (la consommatrice) attend une réelle efficacité du produit et veut pouvoir en apprécier les résultats. En première intention les consommateurs (trices) vont en officine ; c'est pourquoi les conseils du pharmacien sont indispensables. Certains laboratoires ont fait le choix de ne pas proposer des dépigmentants tandis que d'autres se démarquent par ces produits.

Les tableaux suivants rassemblent les principales propriétés des produits pour cinq principales marques : Bioderma, Caudalie, Uriage, Lierac et Darphin. Bioderma et Uriage sont des marques à positionnement dermatologique pour peau à problèmes. Caudalie et Lierac sont centrées sur le confort et l'esthétique chez la femme [418].

**Tableau III : Cosmétiques dépigmentants de la gamme BIODERMA disponibles
en pharmacie [414].**

Gamme WHITE OBJECTIF	Propriétés Indications	Principaux composants	Caractéristiques
SERUM Soin de nuit intensif éclaircissant antitaches brunes 	Bloque les principales étapes de la pigmentation. Elimine les taches pigmentaires : action exfoliante intense	Complexe White objective® l'acide glycolique La vitamine C	Texture gel rafraîchissante. Sans parfum.
CREME ACTIVE Soin de jour éclaircissant antitaches brunes 	Bloque les principales étapes de la pigmentation. Prévient la pigmentation photoinduite : haute photoprotection UV (SPF 27).	Complexe White objective® Vitamine C Filtres anti- UVAUVB	Texture agréable, moelleuse, facile à appliquer. Formule sans parfum. Non comédogène - hypoallergénique.
PINCEAU Pinceau applicateur concentré suractif anti-taches brunes 	Favorise la disparition des taches brunes et prévient leur apparition	Acide glycolique : action « peeling » intense Filtres anti- UVAUVB	Application facile et localisée. Texture invisible

➤ Uriage

Soins anti-taches au Nicotinamide pour lutter contre les troubles de la pigmentation.

Tableau IV : Cosmétiques dépigmentants de la gamme BIODERMA disponibles en pharmacie [415].

Gamme DEPIDERM	Propriétés Indications	Principaux composants	Caractéristiques
Soin dépigmentant intensif 	Traitement d'attaque de toutes les formes d'hyperpigmentations (taches récentes ou installées) sur le visage, le décolleté ou les mains.	Complexe dépigmentant au Nicotinamide. Action exfoliante des AHA	30ml
SOIN DE JOUR haute protection anti- taches brunes SPF 50 	Traitement préventif des risques d'hyperpigmentations liés aux UV. Hyperpigmentations inflammatoires posttraitements dermatologiques (laser, peeling). Cicatrices récentes (acné). Lentigos. Visage, décolleté, mains.	Complexe dépigmentant: Licorice - Nicotinamide - Vitamine C Filtres anti-UVA/UVB	30 ml

➤ Caudalie

CAUDALIE Stabilisée et titrée, la Viniférine, extraite de la sève des sarments de vigne, corrige les taches existantes, prévient leur apparition et redonne éclat et luminosité au teint.

Tableau V : Cosmétiques dépigmentants de la gamme CAUDALIE disponibles en pharmacie [415].

Gamme	Propriétés Indications	Principaux composants	Caractéristiques
SERUM éclat anti-taches 	Corrige les taches existantes, prévient leur apparition et sublime l'éclat du teint. Action anti-oxydante (protection contre les radicaux libres)	Viniférine de vigne brevetée et titrée à 1000 ppm	30 ml
CREME éclat antitaches IP15 	Elimine les taches existantes et prévient l'apparition de nouvelles taches. Protège du soleil et des radicaux libres. Action hydratante	Viniférine de vigne brevetée et titrée à 500 ppm, beurre de karité, acide hyaluronique, pro-vitamine B5.	30 ml
CREME nuit antitaches 	Elimine les taches existantes et prévient l'apparition de nouvelles taches	Viniférine de vigne brevetée et titrée à 500 ppm, biopeeling doux d'acide de raisin	30 ml

➤ Lierac

Tableau VI : Cosmétiques dépigmentants de la gamme LIERAC disponibles en pharmacie [417].

Gamme	Propriétés Indications	Principaux composants	Caractéristiques
CORRECTEUR ANTITACHES 	Eclaircit le teint et prévient l'apparition de taches brunes. Protection active face aux rayonnements UV.	LIPOQUINOSOMES : 5%, complexe blanchissant : 10%, filtres solaires UVA/UVB, pigments réflecteurs de lumière.	50 ml
: ANTI-TACHE CORRECTION ACTIVE 	Programme dépigmentant renforcé en 2 étapes : 1ère étape : l'Essence activatrice de dépigmentation (10% d'AHA) atténue la couleur des taches brunes 2è étape : Le Sérum intensif prévient la réapparition des taches brunes.	Essence activatrice de dépigmentation : AHA 10% (acide glycolique 5%, acide lactique 5%), lactate de sodium. Sérum intensif dépigmentant : Complexe hautement dépigmentant 2,75 % (vitamine C stabilisée + extrait végétal de mandrêsy + extrait de micro-algue), extrait de litchi 2%.	Étape 1 : Appliquer l'Essence activatrice de dépigmentation le matin et le soir sur les taches brunes. Étape 2 : Appliquer le sérum le matin et le soir sur l'ensemble de la zone à traiter après l'essence. Le programme est à utiliser en cure de 6 semaines minimum. Essence : roll-on 5 ml. Sérum : flacon pompe 30 ml

Cette analyse permet de mettre en avant le large choix de produits dépigmentants présents à l'officine, mais aussi la diversité dans les actifs utilisés. Le conseil du pharmacien tient donc un rôle essentiel dans la vente de ces produits dépigmentants.

Conclusion



Cette thèse démontre la complexité de la pigmentation et des désordres pigmentaires qu'ils soient l'hypo ou l'hyper.

Deux pathologies, à la fois complémentaires et différentes ont été présentées afin d'illustrer ce travail. Le vitiligo, dans un premier temps, a permis de montrer les différentes possibilités d'activation de la seconde partie, le mélasma afin de présenter son inhibition. Enfin des solutions thérapeutiques et cosmétiques, permettant de soigner définitivement, de diminuer ou de masquer ces troubles ont été proposées ainsi que les stratégies thérapeutiques à venir prochainement.

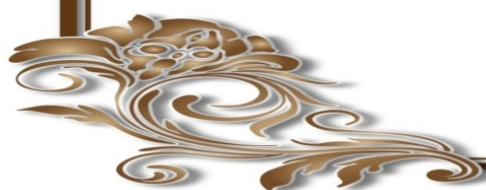
Le Vitiligo qui est une maladie multifactorielle avec des facteurs environnementaux, autoimmuns et génétiques qui à ce jour, ne sont toujours pas encore bien définis. L'implication de certains gènes est indéniable mais il reste toujours à déterminer comment leur expression est impliquée dans la sémiologie du Vitiligo. Par ailleurs, les facteurs auto-immuns bien qu'ils soient démontrés comme responsables de la destruction des mélanocytes avec la production d'auto-anticorps n'ont pas permis d'établir une corrélation directe avec le développement de macules de Vitiligo.

La recherche se poursuit pour connaître les mécanismes de la maladie ; comprendre la nocivité des facteurs identifiés comme responsables de la maladie (environnementaux tels que le stress, auto-immuns...) ; déterminer l'efficacité des traitements existants et développer des alternatives aux traitements préexistants. Les traitements développés n'assurent pas un traitement curatif du Vitiligo, ils permettent simplement de retarder l'évolution de tâches déjà présentes, de réduire la visibilité de ces tâches en induisant une repigmentation des macules afin d'assurer un aspect esthétique au patient.

Le diagnostic clinique du mélasma est facile, mais la prise en charge thérapeutique est difficile. La physiopathogénie n'est pas encore parfaitement connue (composante génétique, climat hormonal, exposition solaire, etc.). À l'issue d'une consultation longue et minutieuse, il est possible de porter un pronostic et de choisir un traitement dépigmentant approprié (mélasma de type épidermique), ou de décider de ne pas traiter (mélasma de type dermique) et de se contenter de la prescription d'un camouflage. Dans l'éventualité d'un mélasma de type dermique, il faut éviter à tout prix l'acharnement thérapeutique, qui aboutit trop souvent à des

résultats catastrophiques avec aggravation de l'état initial. Le laser ne doit plus être proposé en première intention. Le dermatologue clinicien occupe une place fondamentale pour orienter son patient et proposer le meilleur schéma thérapeutique. Il faut, selon le type de mélasma proposer des associations thérapeutiques et accompagner le patient pendant de nombreux mois, en insistant sur la nécessité d'une protection solaire stricte (écrans minéraux), été comme hiver, même après la « guérison ».

Résumé



Résumé

Titre : Troubles de la pigmentation solutions thérapeutiques et cosmétiques

Auteur : TOURABI Hajar

Mots clés : Troubles de pigmentations, vitiligo, melasma, pigmentation, prise en charge.

La peau est un organe d'échange. Son aspect visuel mais aussi tactile occupe une place très importante, particulièrement dans notre société. Elle constitue une barrière physiologique qui a pour fonction d'assurer une protection biologique et physiologique en empêchant la pénétration d'agents pathogènes et de xénobiotiques. Au delà de son rôle physiologique, elle joue un rôle esthétique important par sa couleur et son uniformité, obtenue notamment grâce aux pigments mélaniques. Le rôle de ces mélanines est de protéger la peau des rayonnements ultraviolets du soleil qui accélèrent le vieillissement cutané et favorisent les cancers de la peau. Selon leurs caractéristiques physicochimiques, elles sont classées en deux catégories : les eumélanines et les phaeomélanines. Chez l'homme, la couleur de peau est surtout due à la présence en proportions différentes de ces deux types de mélanines.

Le vitiligo est une maladie cutanée se traduisant par l'apparition de zones dépigmentées à la surface du corps. La difficulté à définir son origine ainsi qu'un faible arsenal thérapeutique disponible font de ce trouble pigmentaire une maladie difficile à éradiquer. A l'inverse, le mélasma se caractérise pour sa part comme une affection cutanée provoquant l'apparition de taches brunes sur le corps, le plus souvent au niveau des zones exposées au rayonnement solaire (visage). Les molécules dépigmentantes utilisées dans le cadre d'un traitement sont relativement nombreuses, cependant, elles restent dangereuses pour la santé et ne permettent pas d'éliminer les taches de façon définitive.

La thèse se composera d'une première partie sur la peau et les mécanismes de la pigmentation, suivie d'une description des deux troubles pigmentaires, vitiligo et mélasma, et de leur prise en charge.

Summary

Title: Pigmentation Disorders Therapeutic and Cosmetic Solutions

Author: TOURABI Hajar

Key words: Pigmentation disorders, vitiligo, melasma, pigmentation, management.

The skin is an organ of exchange. Its visual but also tactile aspect occupies a very important place, particularly in our society. It is a physiological barrier whose function is to provide biological and physiological protection by preventing the penetration of pathogens and xenobiotics. Beyond its physiological role, it plays an important aesthetic role by its color and its uniformity, obtained in particular thanks to the melanic pigments. The role of these melanins is to protect the skin from ultraviolet radiation from the sun, which accelerates skin aging and promotes skin cancer. According to their physicochemical characteristics, they are classified into two categories: eumelanins and pheomelanins. In humans, the skin color is mainly due to the presence in different proportions of these two types of melanin.

Vitiligo is a skin disease resulting in the appearance of depigmented areas on the surface of the body. The difficulty in defining its origin as well as a weak therapeutic arsenal available make this pigmentary disorder a disease difficult to eradicate. Conversely, melasma is characterized by a skin condition that causes brown spots on the body, most often in areas exposed to sunlight (face). The depigmenting molecules used in the course of a treatment are relatively numerous, however, they remain dangerous for the health and do not make it possible to eliminate the spots definitively.

The thesis will consist of a first part on the skin and the mechanisms of pigmentation, followed by a description of the two pigmentary disorders, vitiligo and melasma, and their management.

ملخص

العنوان: اضطرابات التصبغ العلاجية وحلول التجميل

المؤلف: التراي هاجر

الكلمات الأساسية: اضطرابات التصبغ، البهق، الكلف، التصبغ، التكفل بالعلاج

الجلد هو جهاز تبادل ويحتل جانبه البصري بل اللمسي أيضا مكانا هاما جدا، لا سيما في مجتمعنا. بل هو حاجز فسيولوجي وظيفته هي توفير الحماية البيولوجية والفسولوجية عن طريق منع اختراق مسببات الأمراض. إلى جانب دوره الفسيولوجي، فإنه يلعب دورا جماليا هاما ، وذلك بفضل أصباغ الميلانين. دور هذه الميلانينات هو حماية الجلد من الأشعة فوق البنفسجية من الشمس التي تسرع شيخوخة الجلد و تعزز سرطان الجلد. وفقا للخصائص الفيزيائية والكيميائية، فإنها تصنف إلى فئتين: اليوميلاينين و فايوميلاينينز ، لون الجلد يرجع أساسا إلى وجود نسب مختلفة من هذين النوعين من الميلانين.

البهق هو مرض جلدي يؤدي إلى ظهور مناطق ناقصة الصباغ على سطح الجسم يصعب تحديد أصلها فضلا عن ترسانة علاجية ضعيفة التوفر تجعل هذا الاضطراب مرض يصعب القضاء عليه. على العكس من ذلك، يتميز الكلف بكونه يسبب بقع بنية على الجسم، وغالبا في المناطق المعرضة لأشعة الشمس (الوجه). جزيئات تصبغ المستخدمة في سياق العلاج هي عديدة نسبيا، ومع ذلك، فإنها لا تزال خطرة على الصحة ولا تجعل من الممكن القضاء على البقع بشكل نهائي.

وتتكون الأطروحة من الجزء الأول الذي يتحدث على الجلد وآليات التصبغ، يليه وصف للاضطرابات الصباغية، البهق والكلف، والتكفل به.

*References
bibliographiques
et webographiques*



- [1] CNRS. Saga Science, Chimie et Beauté, La peau. Disponible sur <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/index>. (Consulté le 03 septembre 2017)
- [2] Cours sémiologie -Histologie de la peau et de ses annexes – CEDEF 2011.
- [3] **Misery L.** Skin, immunity and the nervous system. *British Journal of Dermatology* 1997; 843–1031.
- [4] **Béatrice C.** Comprendre la peau. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes, Structure de la peau. *Ann Dermatol Venereol*, 2005; 132 :8S5-48.
- [5] Cosmetic officine disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/wp-content/uploads/2011/09/Caract%C3%A9ristiques-des-k%C3%A9ratinocytes.png>, (Consulté Le 04 septembre 2017).
- [6] **Saurat JH.** Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Paris, France. *Elsevier-Masson* 2008, 1152 p.
- [7] L’Oreal. Skin-science, L’univers de la peau. Disponible sur :www.skin-science.fr (Consulté Le 04 Septembre 2017).
- [8] Societe Francaise de dermatologie, La peau, un organe multifonction disponible sur :http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction , (Consulté le 06 septembre 2017).
- [9] **Dos Santos M.** Architecture de la peau normale humaine, Approches Structurale & Fonctionnelle. Cours réalisé à l’Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon pour le Master Professionnel Ingénierie pour la santé et le médicament, Parcours Cosmétologie Industrielle, Lyon, Septembre – Octobre 2010.
- [10] **Drebno B.** Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Elsevier Masson* 2009 ; 136 (6) : S247-S251.
- [11] **Verrando P, Thivolet J, Faure M, Schmitt D.** La jonction dermo épidermique. Biologie de la peau, 6eme cours francophone annuel. Colloque Inserm. Paris : *Editions Inserm*, 1991 ; vol. 214 : 83-100.

- [12] **Bruckner-Tuderman L.** Collagens of the dermal-epidermal junction : role in bullous disorders. *Eur J Dermatol* 1991 ; 1 : 89-100.
- [13] **Jean-François N, Hélène M, Eric P, Paulo M, Emmanuel C, Daniel S.** Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 377-86.
- [14] **Schaffer Thomas, Redelmeier Thomas E.** Skin barrier : principles of percutaneous absorption. *Bâles : Karger*, 1996 ;-310p.
- [15] Charles c.cosmetic officine disponible sur :
<http://www.cosmeticofficine.com/wp-content/uploads/2011/09/annexes-cutanees-1.png> (Consulté le 07 septembre 2017)
- [16] **Wang J.H.C., Thampatty B.P.** An introductory review of cell mechanobiology. *Biomechan Model Mechanobiol* 2006 ; 5, 1-16
- [17] **Adams J.C., Watt F.M.** Regulation of development and differentiation by the extracellular matrix. *Development* 1993 ; 117, 1183-1198
- [18] Matrice Extracellulaire disponible sur :
<http://1.bp.blogspot.com/-dDe6rSi5IyY/UZKA9lQUjnI/AAAAAAAAAIQ/acbRdCPJyMA/s1600/07-29-ExtracellularMatrix-L.gif> (Consulté le 11 septembre 2017)
- [19] **Marie-Claude M.** Introduction à la dermatologie. *Editions médicales internationales - Lavoisier (EM Inter)* 2011;vol3:p21, 22
- [20] Image d'adipocyte disponible sur:
<http://footage.framepool.com/fr/shot/582206443-adipocyte-tissu-conjonctif-lipide-obesite> (Consulté le 11 septembre 2017)
- [21] **Rogers GE.** Hair follicle differentiation and regulation. *The international journal of developmental biology* 2004;48(2-3):163-70.
- [22] **Oshima H1, Rochat A, et al.** Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell*. 2001 Jan 26;104(2):233-45.

- [23] **Catherine P.** Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris)*. 2006 February; 22(2): 138.
- [24] **Jean-Claude Souberbielle** (Hôpital Necker, Paris). Dosage de la vitamine D et PTH, actualités et perspectives pour l'exploration biologique de l'ostéoporose.
- [25] **Holick MF**1. Vitamin D deficiency. *The New England journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- [26] **Greenberg AS1, Egan JJ, et al.** Isolation of cDNAs for perilipins A and B: sequence and expression of lipid droplet-associated proteins of adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 15;90(24):12035-9.
- [27] **Passeron T.** Mélanogénèse. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*, November 2005. Volume 2, Issue 4, Pages 204-216.
- [28] Le mécanisme de pigmentation de la peau, disponible sur :
<http://tpe-peau-alimentation.e-monsite.com/pages/alimentation-et-pigmentation/1-2-le-mecanisme-de-pigmentation-de-la-peau.html> (consulté le 12 septembre 2017)
- [29] **Borovanský J, Wiley I.** Melanins and Melanosomes Biosynthesis, Biogenesis, Physiological, and Pathological Functions. *John Wiley Distributor c2011*: Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany, 2011
- [30] **Thody AJ, Higgins EM, et al.** Pheomelanin as well as eumelanin is present in human epidermis. *J. Investig. Dermatol.* 1991, 97, 340–344.
- [31] **Lamoreux ML, Wakamatsu K, Ito S.** Interaction of major coat color gene functions in mice as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *Pigment Cell Res.* 2001, 14, 23–31.
- [32] **Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J.** Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004;84:1155–228.
- [33] **Stacey A, D'Mello 1, Graeme J. et al.** Review Signaling Pathways in Melanogenesis .*International Journal of Molecular Sciences*.2016, 17, 1144 : 3 of 18

- [34] Synthèse des eumélanines disponible sur :
<https://biologiedelapeau.fr/IMG/jpg/Synthese-eumelanin-web-francais.jpg>
 (Consulté le 12 septembre 2017)
- [35] Fiche melaclear* disponible sur:
http://www.auriga-int.com/sites/default/files/public/melaclear_serum_fr.pdf
 (Consulté le 13 septembre 2017)
- [36] **Vincent J.** Melanocytes/melanogenesis. Deterlination of Melanin Synthetic Pathways, *MILESTONES| CUTANEOUS BIOLOGY* Novembre 2011; E8
- [37] Synthèse de phéomélanine disponible sur:
<https://biologiedelapeau.fr/local/cache-vignettes/L560xH420/synthese-de-pheomelanine-web-francais-69cfa.jpg> (Consulté le 12 septembre 2017)
- [38] **Toyofuku K, Wada I, et al.** The molecular basis of oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): sorting failure and degradation of mutant tyrosinases results in a lack of pigmentation. *Biochem J* 2001; 355(Pt2):259–69. 9.
- [39] **Toyofuku K, Wada I, Valencia JC, Kushimoto T, Ferrans VJ, Hearing VJ.** Oculocutaneous albinism types 1 and 3 are ER retention diseases: mutation of tyrosinase or Tyrp1 can affect the processing of both mutant and wild-type proteins. *FASEB J* 2001; 15:2149–61.
- [40] **Ortonne J.** La couleur de la peau humaine: de la recherche à l'esthétique. *Annales de dermatologie* 2009; 136 supplément 6, S252-S256.
- [41] **Fitzpatrick TB, Breathnach AS.** Le système de l'unité de mélanine épidermique. *Dermatol Wochenschr.* 1963; 147: 481-489.
- [42] **Montagna W, Carlisle K.** L'architecture de la peau du visage noir et blanc. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24 (6 Pt 1): 929-937.
- [43] **Bennett DC, Lamoreux ML.** Les loci des souris de la couleur - un siècle génétique. *Pigment Cell Res.* 2003; 16 (4): 333-344.

- [44] L'unité mélano-épidermique disponible sur :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426612/figure/F1/> (Consulté le 13 septembre 2017)
- [45] **Delevoye C, Giordano F, et al.** La biogenèse des mélanosomes L'échiquier de la pigmentation. *Med Sci (Paris)* 2011 Feb; 27(2): 153–162.
- [46] **Seiji M, Fitzpatrick T, et al.** Chemical composition and terminology of specialized organelles (melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes. *Nature*. 1963 Mar 16; 197:1082-4.
- [47] **Raposo G, Tenza D, Murphy DM, et al.** Distinct protein sorting and localization to premelanosomes, melanosomes, and lysosomes in pigmented melanocytic cells. *J Cell Biol*. 2001; 152: 809–824.
- [48] **Raposo G, Marks MS.** Melanosomes--dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8:786–797.
- [49] Les mélanocytes et les mélanosomes, disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426612/figure/F2/> (Consulté le 14 septembre 2017)
- [50] **Kushimoto T, Basrur V, Valencia J, et al.** A model for melanosome biogenesis based on the purification and analysis of early melanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10698–10703.
- [51] **Yasumoto K, Watabe H, Valencia JC, et al.** Epitope mapping of the melanosomal matrix protein gp100 (PMEL17): rapid processing in the endoplasmic reticulum and glycosylation in the early Golgi compartment. *J Biol Chem*. 2004; 279:28330–28338.
- [52] **Berson JF, Harper DC, Tenza D, et al.** Pmel17 initiates premelanosome morphogenesis within multivesicular bodies. *Mol Biol Cell*. 2001; 12:3451–3464
- [53] La voie d'endocytose et la biogenèse des mélanosomes disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426612/figure/F3/> (Consulté le 14 septembre 2017)

- [54] **Rogers SL, Karcher RL, Roland JT, Minin AA, Steffen W, Gelfand VI.** Regulation of melanosome movement in the cell cycle by reversible association with myosin V. *J Cell Biol* 1999; 146: 1265–76.
- [55] **Bahadoran P, Aberdam E, Mantoux F, Busca R, Bille K, Yalman N, et al.** Rab27a: a key to melanosome transport in human melanocytes. *J Cell Biol* 2001; 152:843–50.
- [56] **Menasche G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al.** Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest* 2003;112: 450–6
- [57] **Fitzpatrick TB.** Soleil et peau. *J Med Esthet* 1975; 2:33–4.
- [58] **Fitzpatrick TB.** The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124:869–71.
- [59] **Satoh Y, Kawada A.** Action spectrum for melanin pigmentation to ultraviolet light, and Japanese skin typing. In: Fitzpatrick TB, et al., editors. Brown Melanoderma. *Biology and Disease of Epidermal Pigmentation*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1986; 87–95.
- [60] **Fitzpatrick, TB.** La validité et pratiquement de la peau réactive du soleil de type I à VI . *Cambre Dermatol* 1988; 124 , 869 - 871 .
- [61] **Del Bino, S. et Bernerd, F.** Variations de la couleur de la peau et conséquences biologiques de l'exposition au rayonnement ultraviolet . Fr. *J. Dermatol* 2013; 169 (Suppl 3), 33 - 40 .
- [62]. **Van der Leest, RJ , de Vries, E. , Bulliard, JL et al.** La campagne Euromelanoma pour la prévention du cancer de la peau en Europe: caractéristiques et résultats de 2009 et 2010 . *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 2011; 25 , 1455 - 1465 .
- [63] **Leiter, U. , et Garbe, C.** Epidémiologie du cancer de la peau du mélanome et du non-mélanome: le rôle de la lumière du soleil . *Adv. Exp. Med. Biol* 2008; 624: 89 - 103 .
- [64] **Rouzaud, F. et Hearing, VJ .** Eléments régulateurs du récepteur de la mélanocortine 1 . *Peptides* 2005; 26: 1858 - 1870 .

- [65] **Sturm, RA.** Couleur de la peau et cancer de la peau - *MC1R*, le lien génétique . *Melanome Res* 2002; 12, 405 - 416.
- [66] **Sturm, RA.** Génétique moléculaire de la diversité de pigmentation humaine . *Fredonner. Mol. Genet* 2009; 18, R9 - R17.
- [67] **Kadekaro AL , Kavanagh RJ , et al.** .Photobiologie cutanée. Le mélanocyte contre le soleil: qui gagnera le tour final? .*Pigment Cell Res* 2003; 16: 434 - 447 .
- [68] **Cardinali, G. , Bolasco, et al.** . Transfert de mélanosomes promu par le facteur de croissance des kératinocytes dans les kératinocytes dérivés de la peau légère et sombre. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128 , 558 - 567 .
- [69] **Cardinali G , Kovacs D, Picardo M.** Mécanismes sous-jacents à l'hyperpigmentation post-inflammatoire: les leçons du lentigo solaire . *Ann. Dermatol. Venereol* 2012; 139, S148 - S152 .
- [70] **Cario-André M, Bessou S, et al.** L'épiderme reconstitué avec des mélanocytes: nouvel outil pour étudier la pigmentation et la photo-protection . *Cellule. Mol. Biol (Noisy-le-grand)* 1999; 45 , 931 - 942 .
- [71] **Bessou-Touya S, Picardo, M et al.** Des reconstructions épidermiques chimiques chimériques pour étudier le rôle des mélanocytes et des kératinocytes dans la pigmentation et la photo-protection . *J. Invest. Dermatol* 1998; 111: 1103 - 1108 .
- [72] **Briganti, S. , Caron-Schreinemachers, AL , Picardo, M. et Westerhof, W.** Le mécanisme de défense anti-oxydant dans la peau vitiligine augmente avec le type de peau . *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 2012; 26 , 1212 - 1219 .
- [73] **Maresca V, Flori E, et al.** Corrélation entre l'activité mélanogène et la catalase dans les mélanocytes humains in vitro: une stratégie synergique contre le stress oxydatif. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21, 200 - 205 .
- [74] **Maresca V, Flori E et al** Catalase acide dans la peau humaine in vivo: un nouveau marqueur de dégâts permanents . *Melanome Res* 2009; 19, 372 - 378.
- [75] **Maresca V , Flori, E, et al.** La stimulation MC1R par alpha-MSH induit la catalase et favorise sa ré-distribution à la périphérie et aux dendrites de la cellule. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23, 263 - 275

- [76] **Jablonski, NG et Chaplin, G.** L'évolution de la coloration de la peau humaine. *J. Hum. Evol* 2000; 39: 57 – 106.
- [77] **Jablonski, NG et Chaplin, G.** La pigmentation épidermique dans le lignage humain est une adaptation au rayonnement ultraviolet. *Fredonner. Evol* 2013; 65: 671 - 675
- [78] **Ibraimov AI.** L'évolution de la chaleur corporelle, de la conductivité, de la peau et de la taille du cerveau chez l'homme. *J. Hum. Ecol* 2007; 21: 95 - 103
- [79] **Juzeniene A, Setlow R, Porojnicu A , et al.** Développement de différentes couleurs de peau humaine: une revue mettant en évidence les aspects photobiologiques et photobiophysiques. *J. Photochem. Photobiol* 2009; B 96, 93 - 100.
- [80] **Pagel M, Bodmer W.** Un singe nu aurait moins de parasites. *Proc. Biol. Sci* 2003; 270, S117 - S119.
- [81] **Westerhof, W.** Aspects évolutifs, biologiques et sociaux de la couleur de la peau. *Dermatol. Clin* 2007; 25, 293 - 302.
- [82] **Elias PM, Menon G, et al.** La preuve que le stress à la barrière épidermique a influencé le développement de la pigmentation chez l'homme. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22: 420 - 434 .
- [83] **Jablonski NG, Chaplin G.** L'évolution de la pigmentation de la peau et de la texture des cheveux chez les personnes d'ascendance africaine. *Dermatol Clin* 2014; 32, 113 - 121.
- [84] **Yuen AW , Jablonski NG.** Vitamine D: dans l'évolution de la couleur de peau humaine. *Med. Hypothèses* 2010; 4 : 39 - 44 .
- [85] **Elias PM, Williams ML.** Réévaluation des théories actuelles pour le développement et la perte de pigmentation épidermique chez les hominins et les humains modernes. *J. Hum. Evol* 2013; 64 , 687 - 692 .
- [86] **Elias PM, Menon G, et al .** Exigences de barrière en tant que «conducteur» évolutif de la pigmentation épidermique chez l'homme. *UN m. J. Hum. Biol* . 2010; 22, 526 - 537 .

- [87] **Man MQ, Lin TK, Santiago JL et al.** Base pour une fonction barrière améliorée de la peau pigmentée. *J. Invest. Dermatol* 2014; 134: 2399 - 2407 .
- [88] **Gunathilake R, Schurer NY, et al.** Les mécanismes régulés par le pH expliquent les différences de type pigment dans la fonction de barrière épidermique . *J. Invest. Dermatol* 2009; 129, 1719 - 1729 .
- [89] **Liu J, Man, WY , et al.** La récupération de la barrière de perméabilité épidermique est retardée dans les sites impliqués dans le vitiligo . *Skin Pharmacol. Physiol* 2010 ; 23 , 193 - 200 .
- [90] **Elias PM.** La barrière cutanée est un élément immunitaire inné. *Semin. Immunopathol* 2007 ; 29, 3 - quatorze .
- [91] **Imokawa, G.** Régulation autocrine et paracrine des mélanocytes dans la peau humaine et dans les troubles pigmentaires . *Pigment Cell Res* 2004 ; 17 , 96 - 110 .
- [92] **Schallreuter KU , Wood JM, et al.** Régulation de la biosynthèse de la mélanine dans l'épiderme humain par la tétrahydrobioptérine . *Science* 1994 ; 263 , 1444 - 1446 .
- [93] **Schallreuter KU ,Schulz-Douglas, et al.** Pteridines dans le contrôle de la pigmentation . *J. Invest. Dermatol* 1997; 109 , 31 - 35 .
- [94] **Schallreuter KU, Kothari S, et al.** Régulation de la mélanogenèse - controverses et nouveaux concepts . *Exp. Dermatol* 2008; 17, 395 - 404 .
- [95] **Schallreuter KU ,Wood JM .** L'importance du transport de L-phénylalanine et son renouvellement autocriné à la L-tyrosine pour la mélanogenèse chez les mélanocytes épidermiques humains. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262 , 423 - 428 .
- [96] **Grando SA , Pittelkow MR et al.** Contrôle adrénérergique et cholinérergique dans la biologie de l'épiderme: signification physiologique et clinique . *J. Invest. Dermatol* 2006; 126: 1948 - 1965 .
- [97] **Kondo, T. et Hearing, VJ .** Mise à jour sur la régulation de la fonction des mélanocytes mammifères et de la pigmentation de la peau. *Expert Rev Dermatol* 2011; 6 , 97- 108 .

- [98] **Schallreuter KU, Kothari S, et al.** Preuves in situ et in vitro de la transcription de la tyrosinase à la DCoH / HNF-1 alpha dans les mélanocytes de la peau humaine . *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301 , 610 - 616 .
- [99] **Bellono NW, Oancea EV.**Transport ionique en pigmentation . *Cambre. Biochem. Biophys* 2014; 563 , 35- 41 .
- [100] **d'Ischia M, Wakamatsu K, Napolitano A, et al.** Mélanines et mélanogénèse: méthodes, normes, protocoles . *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 5, 616 - 633 .
- [101] **Meredith P, Sarna T.** Les propriétés physiques et chimiques de l'eumélanine . *Pigment Cell Res* 2006; 19, 572 - 594 .
- [102] **Gauden M , Pezzella A, el al.** Rôle du solvant, du pH et de la taille moléculaire dans la désactivation de l'état excité des principaux éléments constitutifs de l'eumélanine: implications pour la photostabilité du pigment de la mélanine . *Confiture. Chem. Soc* 2008; 130: 17038 - 17043
- [103] **Hoogduijn MJ ,Cemeli E, et al.**La mélanine protège les mélanocytes et les kératinocytes contre le brin d'ADN induit par H2O2 en cas de rupture de sa capacité à lier Ca²⁺ . *Exp. Cell Res* 2004; 294 , 60 – 67.
- [104] **Abdel-Malek ZA , Swope VB , et al.** Les mélanocortines et le récepteur de la mélanocortine 1, se déplaçant en translation vers la prévention du mélanome . *Cambre. Biochem. Biophys* 2014; 563 , 4 - 12 .
- [105] **García-Borrón JC, Abdel-Malek, Z, et al.** MC1R, le chemin d'AMPc, et la réponse à l'UV solaire: prolonger l'horizon au-delà de la pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27 , 699 - 720 .
- [106] **Cheli, Y, Ohanna, M, et al.** Quête de quinze ans pour les gènes cibles de facteur de transcription associés à la microphthalmie . *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23 , 27 - 40 .
- [107] **Herraiz C, Journée F , et al.**La signalisation du récepteur humain de la mélanocortine 1 aux protéines kinases activées par mitogène ERK1 et ERK2 implique la transactivation du cKIT . *Mol. Endocrinol* 2011; 25 , 138 - 156 .

- [108] **Ronai Z.** Les maîtres parlent: l'axe PG -1 α - MITF en tant qu'énélateur de mélanome. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26, 294 - 295 .
- [109] **Chen, H. , Weng, QY et Fisher, DE .**Chemins de signalisation UV dans la peau . *J. Invest. Dermatol* 2014; 134 , 2080 - 2085 .
- [110] **Herraiz C, Journé F, et al.** État fonctionnel et relations de la signalisation du récepteur de la mélanocortine 1 à l'AMPC et des protéines kinases extracellulaires contrôlées par le signal 1 et 2 voies dans les cellules de mélanome humain . *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2012; 44, 2244 - 2252 .
- [111] **Böhm M , Raghunath M , et al.** Le métabolisme du collagène est une cible nouvelle de l'hormone neuropéptique alpha stimulant les mélanocytes. *J. Biol. Chem* 2004; 279, 6959 - 6966 .
- [112] **Brzoska T, Luger TA , et al.** L'hormone alpha-mélanocyte-stimulante et les tripeptides apparentés: biochimie, effets anti-inflammatoires et protecteurs in vitro et in vivo, et perspectives pour le traitement des maladies inflammatoires immunisées . *Endocr Rév* 2008; 29 , 581 - 602 .
- [113] **Denat L, Kadekaro AL , et al.** Les mélanocytes comme instigateurs et victimes du stress oxydatif . *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1512 - 1518 .
- [114] **Yin K, Sturm RA, et al .**Les récepteurs MC1R et NR4A dans le stress cellulaire et la réparation de l'ADN: implications pour la protection UVR . *Exp. Dermatol* 2014; 23: 449 - 452 .
- [115] **Kadekaro AL , Leachman S, et al.** Le génotype du récepteur de la mélanocortine 1: un déterminant important de la réponse aux dommages causés par les mélanocytes au rayonnement ultraviolet . *FASEB J* 2010; 24: 3850 - 3860 .
- [116] **Denat L , Kadekaro AL, et al.** Les mélanocytes comme instigateurs et victimes du stress oxydatif . *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1512 - 1518 .
- [117] **Jagirdar K, Yin K. ,et al .**Le récepteur nucléaire NR4A2 est recruté dans de nouveaux foyers nucléaires en réponse à l'irradiation UV et participe à la réparation de l'excision nucléotidique . *PLoS ONE* 2013; 8: e78075 .

- [118] **Fitzpatrick TB.** The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124:869–71.
- [119] Classification des types de peau disponible sur:
<http://www.epilation-laser.paris/medias/uploads/echelle-fitzpatrick.jpg> (Consulté le 20 septembre 2017)
- [120] **Ming M , Feng L , et al .** PTEN régule positivement la réparation des dommages à l'ADN induit par les UVB . *Cancer Res* 2011; 71: 5287 - 5295 .
- [121] Abrisqueta M , Herraiz C, et al . Différentiel et régulation concurrentielle de la signalisation du récepteur de la mélanocortine 1 humaine par β -arrestin isoformes . *J Cell Sci* 2013; 126: 3724 - 3737 .
- [122] **Maresca V , Flori E , et al.** Corrélation entre l'activité mélanogène et la catalase dans les mélanocytes humains in vitro: une stratégie synergique contre le stress oxydatif . *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21: 200 - 205 .
- [123] **Maresca V , Flori E , et al.** La stimulation MC1R par alpha-MSH induit la catalase et favorise sa ré-distribution à la périphérie et aux dendrites de la cellule . *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 263 - 275 .
- [124].**Pearen MA, Muscat GE** .Minireview: signalisation des récepteurs hormonaux nucléaires 4A: implications pour la maladie métabolique . *Mol. Endocrinol* 2010; 24:1891 - 1903 .
- [126] **Park, MH , Park, JY , et al.** Le nouveau PPAR α / γ agoniste double MHY 966 modulant l'inflammation cutanée induite par UVB par l'inhibition de NF- κ activité de B . *PLoS ONE* 2013; 8: e76820.
- [126] **Flori E , Mastrofrancesco A , et al.** L'acide 2,4,6-octatriénoïque est un nouveau promoteur de la mélanogenèse et de la défense antioxydante dans les mélanocytes humains normaux par activation PPAR- γ . *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24 , 618 - 630 .
- [127] **Robbins, GT, Nie D.** PPAR gamma, lipides bioactifs et progression du cancer. De face. *Biosci. Landmark Ed* 2012; 7: 1816 - 1834.

- [128] **Smith, AG, Luk, N., Newton, RA, Roberts, DW, Sturm, RA et Muscat, GE** .La signalisation du récepteur de la mélanocortine-1 induit de manière marquée l'expression du sous-groupe du récepteur nucléaire NR4A dans les cellules mélanocytaires . *J Biol Chem* 2008; 283: 12564 - 12570.
- [129] **Maresca V, Flori, E, et al.** Relier α MSH avec PPAR γ dans le mélanome B16-F10 . *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26: 113 - 127 .
- [130] **Botton T, Puissant A, et al.** Effets anti-mélanome in vitro et in vivo de la ciglitazone . *J Invest. Dermatol* 2009; 129: 1208 - 1218 .
- 131: Robbins GT, Nie D. PPAR gamma, lipides bioactifs et progression du cancer. *De face Biosci. (Landmark Ed)* 2012; 17: 1816 - 1834 .
- [132] Effets protecteurs de POMC disponible sur:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12365/full#figure-viewer-pcmr12365-fig-0001> (Consulté le 21 septembre 2017)
- [133] **Varga T, Czimmerer Z et al.** Les PPAR sont un ensemble unique de facteurs de transcription régulés par des acides gras contrôlant le métabolisme lipidique et l'inflammation . *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1007 - 1022.
- [134] **Bíró T, Tóth BI, et al.** Le système endocannabinoïde de la peau dans la santé et la maladie: nouvelles perspectives et opportunités thérapeutiques . *Tendances Pharmacol. Sci* 2009;30: 411 - 420 .
- [135] **Pucci M, Pasquariello N, et al.** Les endocannabinoïdes stimulent la mélanogenèse humaine via le récepteur cannabinoïde de type 1 . *J Biol Chem* 2012; 287: 15466 - 15478.
- [136] **Saha B, Singh SK, et al.** Activation du promoteur Mitf par activation stimulée par lipides de la signalisation de stress p38 à CREB . *Pigment Cell Res* 2006; 19: 595 - 605.
- [136] **Eves PC, MacNeil S, et al.** alpha-mélanocyte stimulant l'hormone, l'inflammation et le mélanome humain . *Peptides* 2006;27: 444 - 452 .
- [138] **Robbins GT, Nie D** .PPAR gamma, lipides bioactifs et progression du cancer. *De face Biosci (Landmark Ed)* 2012; 17: 1816 - 1834.

- [137] **Yuri M, Sasahira T, et al** .L'inversion de l'expression de la 15-lipoxigénase-1 à la cyclooxygénase-2 est associée au développement d'un cancer du côlon. *Histopathologie* 2007; 51: 520 - 527.
- [140] **Müller-Decker K, Fürstenberger G** . La signalisation de la prostaglandine à médiation par cyclooxygénase-2 est causalement liée à la carcinogenèse épithéliale. *Mol Carcinogène* 2007; 46 : 705 – 710.
- [141] **Wymann MP ,Schneiter R** . Signalisation lipidique dans la maladie . *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 162 - 176 .
- [142] **Njoo MD, Das PK, et al** .Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135:407– [143] **Albert, D.M., Nordlund, J.J. & Lerner, A.B.** Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology* 1979;86, 1145-1160.
- [144] **Albert DM., Wagoner MD, Pruett RC et al** . Vitiligo and disorders of retinal pigment epithelium. *British Journal of Dermatology* 1983;67: 153-1 56.
- [145] **Tosti A, Bardazzi F, Tosti, et al** . Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987; 17:230-233.
- [146] **Goldman L, Richard S, Moraites R** .White spots in biblical times. *Arch Derm* 1966; 93:744–753
- [147] **Njoo MD, Westerhof W** .Vitiligo: a review. *Hautartz* 1997; 48:677–693
- [148] **Njoo MD** .Treatment of vitiligo. *Thela Thesis, Amsterdam* 2000, pp 17–20
- [149] **Panda AK** .The medicohistorical perspective of vitiligo. *Bull Ind Hist Med* 2005; 25:41–46
- [150] **Najamabadi M .Tarikh -e- Tibbe-Iran**, Vol I, *Shamsi*, Teheran, Iran 1934.
- [151] **Ebbel B** .The papyrus Ebers. *Levin and Munskgaard*, Copenhagen 1937.
- [152] **Donata SR, Kesavan M, Austin SR** .Clinical trial of certain ayurveda medicines indicated in vitiligo. *Ancient Sci of life* 1990; 4:202–206.
- [153] **Olsson M, Juhlin M** . Melanocyte transplantation in vitiligo. *Lancet* 1992, 34(8825):981

- [154] **Prasad PV, Bhatnagar VK.** Medico-historical study of “Kilasa” (vitiligo/leucoderma) a common skin disorder. *Bull Ind Inst Hist Med* 2003, 33:113–127
- [155] **Sushruta S, Bhishagratna KL.** Second edition volII. Chapter 46 published by Chaukhamba Sanskrit series office Gopal Mandir Lane, *printed by Vidya Vikas, Varanasi India* 1963.
- [156] Papyrus Ebers disponible sur:
<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhad/vol5/img/gd/07-004.jpg>
<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhad/vol5/img/gd/07-004.jpg>
 (Consulté le 22septembre 2017)
- [157] **Behl PN, Arora RB, Srivastava G** .Traditional Indian dermatology. Concepts of past and present. *Skin Institute and School of Dermatology, New Delhi* 1992; pp 62–72.
- [158] **Koranne RV, Sachdeva KG.** Vitiligo. *International Journal of Dermatology* 1988; 27: 676- 681.
- [159] **Goldman, L., Moraites, R.S. & Kitzmiller, K.W.** White spots in biblical times. *Archives of dermatology* 1966; 93: 744-753.
- [160] **Parrish JA, Fitzpatrick TB, Pathak A** .Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and long wave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; 291:1207–1211
- [161] sourat Al-Imrane disponible sur:
<http://www.islaminquran.com/library/png/page126.png> (Consulté le 30 septembre 2017)
- [162] sourat Al Maidah disponibles sur:
<http://www.islaminquran.com/library/png/page056.png> (Consulté le 30 septembre 2017)
- [163] **Ben Achour T** .Tafsir Attahir wa Tancuir. *Edn Dar Sahoune Liannachr* 1973;Tunis, Tunisie.

- [164] **Michelle R, Khaled E.** Current and emerging treatments for vitiligo *Journal of the American Academy of Dermatology* Juillet 2017 ; 77 : Pages 17–29
- [165] Patient atteinte du vitiligo disponible sur:
<https://i.ytimg.com/vi/5g81bGDn3hc/maxresdefault.jpg> (Consulté le 30 septembre 2017)
- [166] **M Picardo, A Taieb.** Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* May 2012 ; Volume 25, Issue 3:Pages E1–E13
- [167] **Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, et al .** Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:383–390.
- [168] **Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB .** Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. In: Parrish JA, Fitzpatrick TB (eds). *Monographs in topics in dermatology*. Plenum, New York 1983; p 683.
- [169] Photo 1 de patient atteint de vitiligo disponible sur:
<https://incandescentart.files.wordpress.com/2013/02/13.jpg> (Consulté le 1er Octobre 2017)
- [170] Photo 2 de patient atteint de vitiligo disponible sur:
<https://incandescentart.files.wordpress.com/2013/02/121.jpg> (Consulté le 1er Octobre 2017)
- [171] **Ortonne JP .** Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) *Dermatology*. Mosby, New York 2007; pp 913–938.
- [172] **Watzig V .** Vitiligo with inflammatory marginal dam. *Dermatol Monatsschr* 1974; 409– 413.
- [173] **Chun WH, Hann SK .** The progression of nonsegmental vitiligo: clinical analysis of 318 patients. *Int J Dermatol* 1997; 36:908–910.
- [174] **Buckley WR, Lobitz WC Jr .** Vitiligo with a raised inflammatory border. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953; 67: 316–320.

- [175] **Ishii M, Hamada T** .Ultrastructural studies of vitiligo with inflammatory raised borders.*J Dermatol* 1981; 8:313–322.
- [176] **Ortonne JP, Baran R, Civatte J** .Vitiligo with an inflammatory border.Apropos of 2 cases with review of the literature (18 cases).*Ann Dermatol Venereol* 1979; 106: 613–615.
- [177] **Mulekar SV, Al Issa A, Asaad M, et al** .Mixed vitiligo. *J Cutan Med Surg* 2006; 10:104–107.
- [178] **Fargnoli MC, Bolognia JL** . Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:853–856
- [179] **Sehgal VN, Srivastava G** .Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73:149–156.
- [180] **Park K, Youn JL, Lee YS** .A clinical study of 326 cases of vitiligo. *Korean J Dermatol* 1988; 26:200–205
- [181] **Barona SK, Arruneteguy A, Falabella R** .An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33:621–625
- [182] **El Mofty AM, El Mofty M** .Vitiligo: a symptom complex. *Int J Dermatol* 1980;19:237–244
- [183] **Ivker R, Goldaber M, Buchness MR** .Blue vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:829–831.
- [184] **Bang JS, Lee JW, Kim TH et al** .Comparative clinical study of segmental and nonsegmental vitiligo. *Kor J Dermatol* 2000; 38:1037–1044
- [185] **Bolognia JL, Orlow SJ, Glick SA** .Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:157–190
- [186] **Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A** .A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003; 16:322–332
- [187] **Hann SK, Lee HJ** .Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:671–674

- [188] **Koga M, Tango T** .Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988; 118:223–228
- [189] **Lee SJ, Cho SB, Hann SK** .Classification of vitiligo. In: Gupta S, Olsson M, Kanwar AJ, Ortonne JP (eds) *Surgical management of vitiligo*. Blackwell, Oxford, 2007; pp 20–30
- [190] **Hann SK, Park SK, Chan WH** .Clinical features of vitiligo. *Clinic Dermatol* 1997; 15:891–897
- [191] **Hann SK, Chang HJ, Lee HS** .The classification of segmental vitiligo on the face. *Yonsei Med* 2000; J 41:209–212
- [192] **Lerner AB** .Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 32:285–310
- [193] **Shah AS, Supapannachart N, Nordlund JJ** .Acquired hypomelanotic disorders. In: Levine N (ed) *Pigmentation and pigmentary disorders. CRS, Boca Raton*, 1993; pp 337–351
- [194] **Tan WP, Goh BK, Tee SI, Kumarasinghe SPW** .Clinical profile of vitiligo in Singapore. In: Second Meeting of the Asian Society for Pigment Cell Research, Singapore, July 2007 (abstract in *Pigment Cell Res* 20:253)
- [195] **Hann SK, Nordlund JJ (eds)** .Clinical features of generalized vitiligo. In: *Vitiligo. Blackwell, Oxford* 2000; pp 81–88
- [196] **Naughton GK, Eisenger M, Bystryn JC** .Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983; 158: 246–251
- [197] **Sehgal VN** .A clinical evaluation of 202 cases of vitiligo. *Cutis* 1974; 14:439–445
- [198] **Bose SK** .Herpes simplex viral infection in association with lip leucoderma. *J Dermatol* 2007; 34:280–281
- [199] **Costa OG** .Vitiligo in Brazil. *Br J Dermatol* 1947; 104–108
- [200] **Chitole VR** .Overgrafting for leukoderma of the lower lip: a new application of an already established method. *Ann Plast Surg* 1991; 26:289–290
- [201] **Dutta AK, Mandal SB** .Clinical study of 650 vitiligo cases and their classification. *Indian J Dermatol* 1969; 14:103–115

- [202] **Regazzetti C1, Joly F , et al.** Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol.* Epub 2015 Aug 31; 135: Issue 12; Pages 3105–3114
- [203] **Palermo B, Campanelli R, Garbelli S et al** .Specific cytotoxic T lymphocyte responses against MelanA/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 326–332
- [204] **Kim D, Hwang E et al.**Sphingosine-1-phosphate decreases melanin synthesis via sustained ERK activation and subsequent MITF degradation. *J. Cell Sci.* 2003, 116, 1699–1706.
- [205] **Bystryn J.**Immune Mechanisms in Vitiligo. *Clinics in Dermatology* 1997;15,853-861.
- [206] **Park YK, Kim NS, Hann SK et al** .Identification of autoantibody to melanocytes and characterisation of vitiligo antigen in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1996;11:111–120.
- [207] **Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC et al** .Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present from patients with vitiligo 2002; 39:840–843
- [208] **Secarz E, Rjaa-Gabaglia C** .Etiology of autoimmune disease: how T cells escape selftolerance. *Methods Mol Biol* 2007; 380:271–284
- [209] **Schallreuter KU, Chavan B, Rokos H et al** .Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metabol* 2005; 86:S27–S33
- [210] **Song YH, Connor E, Li Y et al** .The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet* 1994; 344:1049–1052
- [211] **Taieb A** .Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13(Suppl 8):41–47
- [212] **Cui J, Harning R, Henn M, Bystryn J-C** .Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992; 98:162–165
- [213] **Cui J, Arita Y, Bystryn J-C** .Characterisation of vitiligo antigens. *Pigment Cell Res* 1995; 8:53– 59

- [214] **Farrokhi S, Farsangi-Hojjat M, Noohpishch MK et al** .Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:706–711
- [215] **Hann SK, Koo SW, Kim JB et al** . Detection of antibodies to human melanoma cells in vitiligo and alopecia areata by Western blot analysis. *J Dermatol* 1996; 23:100–103
- [216] **Hann SK, Shin HK, Park SH et al** .Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by western blotting. *Yonsei Med J* 1996; 37:365–370
- [217] **Naughton GK, Eisinger M, Bystryn J-C** .Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983; 158: 246–251
- [218] **Naughton GK, Eisenger M, Bystryn J-C** .Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983; 81:540–542
- [219] **Klippel M, Weil HP** .Radicular distribution of vitiligo and nevi. *Presse Med* 1922; 30:388–390
- [220] **Koga M** .Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 1977;97:255–261
- [221] **Koga M, Tango T** .Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988; 118:223–228
- [222] **Musumeci V** .Sulla distribuzione radicolare della vitiligine. *Minerva Dermatol* 1951; 26:77–79
- [223] **Scholtz JR, Williamson C** .Vitiligo in apparent neural distribution. *Arch Dermatol Syphil* 1951; 64:366–368
- [224] **Steinhard A** . Le vitiligo: la description de la maladie, l'étiologie et les traitements. Thèse de Pharmacie, Octobre 2002, Strasbourg
- [225] **Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB** .Vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin. Plenum, New York, 1983; pp 250–258
- [226] **Touraine A, Brizard A** .La topographie radriculaire du vitiligo. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 1935; 42:505–515

- [227] **Grando S, Pittelkow M.** Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *Journal of investigative dermatology* 2006; vol 126: p1948-1965.
- [228] **Boissy RE, Manga P.** On the etiology of contact/ occupational vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005; 17:208–214
- [229] **Dell’Anna ML, Camera E, Picardo M** .Free radicals. In: Bos JD (ed) Skin immune system, 3rd edn. *CRC press*, Boca Raton, 2005; pp 287–313
- [230] **Jimbow K, Chen H, Park JS et al** .Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 144:55–65
- [231] **Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM et al** .Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993; 2:145–153
- [232] **Schallreuter KU, Baharodan P, Picardo M et al** .Vitiligo pathogenesis autoimmune disease, generic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008; 17:139–160
- [233] **Taieb A** .Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13:41–47
- [234] **Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G et al** .Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13:28–32
- [235] **Morrone A, Picardo M, De Luca C et al** .Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992; 5:65–69
- [236] **Rokos H, Beazley WD, Schallreuter KU.** Oxidative stress in vitiligo: photo-oxidation of pterins produces H₂O₂ and pterin-6-carboxylic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292:805–811

- [237] **Schallreuter KU, Moore J, Wood JM et al** .In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4:91–96
- [238] **Schallreuter KU, Moore J,et al** .In Vivo and In Vitro Evidence for Hydrogen Peroxide (H₂O₂) Accumulation in the Epidermis of Patients with Vitiligo and its Successful Removal by a UVB-Activated Pseudocatalase. *Journal of Investigative Dermatology*, n°1, vol 4, septembre 1999, p.91-96.
- [239] **Westerhof W, D’Ischia M**. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment cell research* 2007; 20:345-359.
- [240] **BOISSY R.E, MANGA P**. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment cell research* 2004; n°3, 17: p.208-214
- [241] **Tursen U, Kaya TI, Erdal ME et al** .Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002; 294:143–146
- [242] **Hruby VJ, Wilkes BC, Hadley ME et al** .Alphamelanotropin: the minimal active sequence in the frog skin bioassay. *J Med Chem* 1987;30:2126–2130
- [243] **Madly M**. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE .LE VITILIGO: PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET CONSEILS À L’OFFICINE. Le 8 Octobre 2015.page 18
- [244] **Taïeb A, Picardo M; VETF Members** .The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007; 20:27–35
- [245] **ALLAIN P**. Glucocorticoïdes, effets, indications et effets indésirables. *Pharmacorama*. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com> (Consulté le 1er Octobre 2017)
- [246] **HALDER RM, BROOKS HL**. Medical therapies for vitiligo. *Dermatologic Therapy* 2001; 14, p.1-6.

- [247] **Clayton R** .A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 1977;96: 71–73
- [248] **Kandil E** .Treatment of vitiligo with 0.1% betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol-a double-blind trial. *Br J Dermatol* 1974;91:457–460
- [249] **Njoo MD, Spuls PI, et al** .Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of literature. *Archives of dermatology* Décembre 1998; vol 134:p.1532-1540
- [250] **Falabella R, Barona M** . Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment cell and melanoma research* 2008; 22:p.42-65.
- [251] **Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E et al** .Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:52–61
- [252] **Kang HY, Choi YM** .FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol* 2006;155: 1037–1040
- [253] **Hartmann A, Brocker EB, Hamm H** .Occlusive t nhances efficacy of tacrolimus 0.1% oinement in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12 month prospective study. *Acta Derm venereal* 2008; 88:474–479
- [254] **Bakos L, Bakos RM** .Focal acne during topical tacrolimus therapy for vitiligo. *Arch Dermatol* 2007; 143:1223–1224
- [255] **Thierry Passeron MD** . Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017; 35:163–170
- [256] Cabinet de phototherapie disponible sur:
<http://www.medicalexpo.fr/prod/schulze-boehm/product-69945-697619.html>
 (Consulté le 2 Octobre 2017)
- [257] Tube fluorescent disponible sur:
http://www.archi7.net/J34/images/QR/lampe_fluo_principe.gif (Conculté le 2 Octobre 2017)
- [258] **Shaker OG, El-Tahlawi SMR** .Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? *Br J Dermatol* 2008;159: 720–724

- [259] **Société Française de Photodermatologie.** Photodermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition. *Éditions Arnette*, 2008
- [260] **Halder R, Chappell J.** Vitiligo update. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, n°2, vol 28, juin 2009, p.86-92.
- [261] **James J, Nordlund MD.** The Medical Treatment of Vitiligo: An Historical Review . *Dermatol Clin* 2017; 35: 110-111.
- [262] **Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesicic D.** Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17:299-302.
- [263] **Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L** .Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525–1528.
- [264] **Njoo MD, Spuls PI, Bos JD et al** .Non surgical repigmentation therapies in vitiligo. Metaanalysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532–1540.
- [265] **Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F et al** .Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized doubleblind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:942–950
- [266] Exemples de correcteurs de teint disponibles au marché disponible sur:
<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com> (Consulté le 3 Octobre 2017)
- [267] Exemples d'autobronzants disponibles en marché disponible sur:
<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>, <http://www.labo-uriage.com> (Consulté le 3 Octobre 2017)
- [268] **Gauthier Y.** Traitement des achromies par greffe de mélanocytes cultivés. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Cosmétologie et dermatologie esthétique* 2000 ; 50-390-A-12 :1-4.
- [269] **Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S** .Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol* 2008 ;47:402–406

- [270] **Gawkrodger D, Ormerod A, et al.** Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *British Journal of Dermatology*, 2008 ; 159 :p.1051-1076.
- [271] **HassecS.** Perturbed 6-Tetrahydrobiopterin Recycling via Decreased Dihydropteridine Reductase in Vitiligo: More Evidence for H₂O₂ Stress, *Journal Invest Dermatology* 2004 ; 122 :307-313.
- [272] **Chavan B.** H₂O₂ increases de novo synthesis of (6R)-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin via GTP cyclohydrolase I and its feedback regulatory protein in vitiligo, *Journal Inherit Metab Dis* 2009 ;32 :86-94.
- [273] **Schallreuter K.** From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo, *International Journal of Dermatology* 2008 ; 47 : 743–753.
- [274] **Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME.** Physiopathologie du mélasma. *A Bras Dermatol.* 2009; 84: 623-635.
- [275] **Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vukovic A, Tuckar N, Herman R, et al.** Chloasma: le masque de la grossesse. *Coll Antropol.* 2008; 32 : 139-141.
- [276] **Plenck JJ. Doctrina de Morbis Cutaneis.** Qua hi morbi dans ses classes, genera et species redingtur. Vienne, JF: Van Overbeke; 1776.
- [277] **Débutant VD, Lindberg MC, Sternberg TH.** Une mélanose du visage ("chloasma") *Arch Dermatol* 1961; 83 : 284-299.
- [278] **Vaneeta M. Sheth, MD,a and Amit G.** Melasma A comprehensive update Part I. Pandya, MDb Boston, Massachusetts, and Dallas, Texas. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-97.
- [279] **VICTOR F.C.** Melasma : A Review, *Journal of Cutaneous Medecine and Surgery* 2004 ; 8(2) : 97-102.
- [280] Melasma centrofacial disponible sur :
https://www.researchgate.net/profile/Virendra_Sehgal/publication/51701001/figure/fig1/AS:393997748064263@1470947791934/Fig-1-Melasma-Centro-facial-190x142mm-96-x-96-DPI.jpg (Consulté le 3 Octobre 2017)

- [281] Mélasma mandibulaire disponible sur :
<https://www.abimelec.com/wp-content/uploads/2013/01/Melasma3.jpg> (Consulté le 3 Octobre 2017)
- [282] Mélasma malaire disponible sur :
<https://bwevip.com/wp-content/uploads/2014/04/acabe-com-as-manchas-no-rosto-11.jpg> (Consulté le 3 Octobre 2017)
- [283] **Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA.** Patrons cliniques et caractéristiques épidémiologiques du melasma facial chez les femmes brésiliennes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 : 151-156.
- [284] **Elling SV, Powell FC.** Changements physiologiques dans la peau pendant la grossesse. *Clin Dermatol* 1997; 15 : 35-43.
- [285] **Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y.** Melasma: un masque de stress. *Br J Dermatol* 1991; 125 : 192-193.
- [286] **Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K et al.** Facteurs aggravants pour le melasma: une étude prospective chez 197 patients tunisiens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 : 1060-1069.
- [287] **Videira IF, Moura DF, Magina S.** Mécanismes de régulation de la mélanogénèse. *A Bras Dermatol* 2013; 88 : 76-83.
- [288] **Victor FC, Gelber J, Rao B.** Melasma: une critique. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 : 97-102.
- [289] **Katsambas A, Antoniou C.** Melasma Classification et traitement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 4 : 217-223.
- [290] **Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seité S et al.** Évaluation de l'efficacité d'un écran solaire à large spectre dans la prévention du chloasma chez les femmes enceintes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21 : 738-742.
- [291] **Miot HA, Miot LD.** Re: Solution topique de sulfate de zinc à 10% pour le traitement du mélasma. *Dermatol Surg*. 2009; 35 : 2050-2051.

- [292] **Scheinfeld NS.** Melasma. *Peigné*. 2007; 6 : 35-37
- [293] **Mahmoud BH, Ruvalo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N et al.** Impact de l'UVA à longue durée d'onde et de la lumière visible sur la peau mélanocompétente. *J Invest Dermatol*. 2010; 130 : 2092-2097.
- [294] **Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW.** Effets de la lumière visible sur la peau. *Photochem Photobiol*. 2008; 84 : 450-462.
- [295] **Wu IB, Lambert C, Lotti TM, Hercogová J, Sintim-Damoa A, Schwartz RA.** Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012; 147 : 413-418.
- [296] **Resnik S.** Melasma induit par les contraceptifs oraux. *JAMA*. 1967; 199 : 601-605.
- [297] **Adalatkhan H, Amani F.** La corrélation entre le mélasma, les kystes ovariens et les hormones androgènes (étude de cas témoins) *Res Biol Sci*. 2007; 2 : 593-596.
- [298] **Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ.** Milieu hormonal dans le maintien du mélasme chez les femmes fertiles. *J Dermatol*. 1998; 25 : 510-512.
- [299] **Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH.** Rôle des œstrogènes, de la progestérone et de la prolactine dans l'étiopathogénèse du mélasma chez les femelles. *J Pak Assoc Dermatol*. 2011; 21 : 241-247.
- [300] **Costin GE, Hearing VJ.** Pigmentation de la peau humaine: les mélanocytes modulent la couleur de la peau en réponse au stress. *FASEB J*. 2007; 21 : 976 à 994.
- [301] **Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA.** Régulation de l'expression du récepteur de la mélanocortine humaine 1 dans les mélanocytes épidermiques par les facteurs paracrinaux et endocriniens et par rayonnement ultraviolet. *Pigment Cell Res*. 2002; 15 : 433-439.
- [302] **Im S, Lee ES, Kim W, On W, Kim J, Lee M et al.** Réponse spécifique du donneur d'œstrogène et de progestérone sur les mélanocytes humains cultivés. *J Korean Med Sci*. 2002; 17 : 58-64.
- [303] **Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY.** PDZK1 augmentation de la régulation de l'hyperpigmentation associée aux œstrogènes dans le mélasma. *J Invest Dermatol*. 2012; 132 : 2622-2631.

- [304] **Stemmer-Rachamimov AO, Wiederhold T, Nielsen GP, James M, Pinney-Michalowski D, Roy JE et al.** NHE-RF une protéine qui interagit avec le merlin, est principalement exprimée dans l'épithélium luminal, l'endomètre prolifératif et les carcinomes mammaires réceptifs aux récepteurs des œstrogènes. *Am J Pathol.* 2001; 158 : 57-62.
- [305] **Burkhart CG.** Chloasma chez un homme en raison du remplacement de l'hormone buccale. *Peigné* 2006; 5 : 46-47.
- [306] **Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash RJ.** Melasma chez les hommes: un profil hormonal. *J Dermatol.* 2000; 27 : 64-65.
- [307] **Poisson** Chloasma chez un homme à hypogonadisme total. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1957; 64 : 777-778.
- [308] **Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P et al.** Un sondage global sur le rôle du rayonnement ultraviolet et des influences hormonales dans le développement du mélasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 : 1254-1262.
- [309] **Martin AG, Leal-Khoury S.** Changements physiologiques de la peau associés à la grossesse. *Int J Dermatol.* 1992; 31 : 375-378.
- [310] **Pérez M, Sánchez JL, Aguiló F.** Profil endocrinologique des patients atteints de mélasma idiopathique. *J Invest Dermatol.* 1983; 81 : 543-545.
- [311] **Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al.** Association de mélasma avec auto-immunité thyroïdienne et autres anomalies thyroïdiennes et leur relation à l'origine du mélasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61 : 28-31
- [312] **Yazdanfar A, Hashemi B.** Association de Melasma avec l'auto-immunité thyroïdienne: une étude Case-Control. *Iran J Dermatol.* 2010; 13 : 51-53.
- [313] **Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M.** Melasma idiopático: l'évaluation des fonctions tireoidiana, prolactínica e gonadal feminina. *A Bras Dermatol.* 1996; 71 : 195-198.

- [314] **Sociedade Brasileira de Dermatologie** .SBD Profil de Nosologie des visites dermatologiques au Brésil. 2006; 81 : 545-554.
- [315] **Hughes BR**. Melasma se produisant chez les sœurs jumelles. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17 : 841-841.
- [316] **Achar A, Rathi SK**. Melasma: une étude clinico-épidémiologique de 312 cas. *Indian J Dermatol*. 2011; 56 : 380-382
- [317] **Goh CL, Dlova CN**. Une étude rétrospective sur la présentation clinique et les résultats de traitement du mélasma dans un centre de référence dermatologique tertiaire à Singapour. *Singapore Med J*. 1999; 40 : 455-458.
- [318] **Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, Vandesompele J, Goossens K, Peelman LJ et al**. Identification de miR-145 comme régulateur clé du processus pigmentaire. *J Invest Dermatol*. 2013; 133 : 201-209.
- [319] **Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al**. Epidémiologie du mélasma chez les patients brésiliens: une étude multicentrique. *Int J Dermatol*. 2013; 53 : 440-444.
- [320] **Kim NH, Lee CH, Lee AY**. La régulation négative de l'ARN H19 a stimulé la mélanogenèse dans le mélasome. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23 : 84-92.
- [321] **Videira IF, Moura DF, Magina S**. Mécanismes de régulation de la mélanogenèse. *A Bras Dermatol*. 2013; 88 : 76-83.
- [322] **Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J et al**. Le profilage transcriptionnel montre une altération de l'expression des gènes liés au métabolisme de la voie de Wnt et des lipides, ainsi que des gènes liés à la mélanogenèse dans le mélasma. *J Invest Dermatol*. 2011; 131 : 1692-1700.
- [323] **Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY**. Fonction de barrière défectueuse dans la peau de mélasme. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26 : 1533-1537.
- [324] **Costin GE, Hearing VJ**. Pigmentation de la peau humaine: les mélanocytes modulent la couleur de la peau en réponse au stress. *FASEB J*. 2007; 21 : 976 à 994.

- [325] **Tomita Y, Maeda K, Tagami H.** Propriétés stimulant les mélanocytes des métabolites de l'acide arachidonique, rôle possible dans la pigmentation postinflammatoire. *Pigment Cell Res.* 1992; 5 : 357-361.
- [326] **Negishi K, Kushikata N, Tezuka Y, Takeuchi K, Miyamoto E, Wakamatsu S.** Étude de l'incidence et de la nature du «mélasome épidermique très subtil» par rapport au traitement intense de la lumière pulsée. *Dermatol Surg.* 2004; 30 : 881-886.
- [327] **Pasteur T.** Melasma pathogénèse et facteurs d'influence - un aperçu des dernières recherches. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 : 5-6.
- [328] **Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW.** L'utilité de l'acide rétinoïque dans le traitement du mélasma. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15 : 894-899.
- [329] **Duarte I, Campos Lage AC.** Fréquence des dermatoses associées aux cosmétiques. *Dermatite de contact.* 2007; 56 : 211 à 213.
- [330] **Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm Jr MC.** Melasma: étude clinique, microscopique optique, ultrastructure et immunofluorescence. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 4 : 698-710.
- [331] **Débutant VD, Lindberg MC, Sternberg TH.** Une mélanose du visage ("chloasma") *Arch Dermatol.* 1961; 83 : 284-299.
- [332] **Elling SV, Powell FC.** Changements physiologiques dans la peau pendant la grossesse. *Clin Dermatol.* 1997; 15 : 35-43.
- [333] **Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y.** Melasma: un masque de stress. *Br J Dermatol.* 1991; 125 : 192-193
- [334] **Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J et al.** L'expression cutanée de CRH et CRH-R. Existe-t-il un «système de réponse au stress de la peau?». *Ann NY Acad Sci.* 1999; 885 : 287-311.
- [335] **Slominski A, Zbytek B, Szczesniewski A, Semak I, Kaminski J, Sweatman T et al.** La stimulation par la CRH de la production de corticostéroïdes dans les mélanocytes est médiée par l'ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288 : E701-E706.

- [336] **Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ.** Augmentation de l'expression du récepteur du facteur de croissance nerveuse et de l'endoréptidase neural dans la peau lésionnelle du mélasma. *Dermatol Surg.* 2009; 35 : 1244-1250.
- [337] **Adalatkah H, Sadeghi-bazargani H, Amini-sani N, Zeynizadeh S.** Melasma et son association avec différents types de nevi chez les femmes: une étude cas-témoins. *BMC Dermatol.* 2008; 8 : 3-3.
- [338] **Adalatkah H, Sadeghi Bazargani H.** L'association entre le mélasma et l'hyperpigmentation postinflammatoire chez les patients souffrant d'acné. *Iran Red Crescent Med J.* 2013; 15 : 400-403.
- [339] **Pandya AG, Guevara IL.** Troubles de l'hyperpigmentation. *Dermatol Clin.* 2000; 18 : 91-8, ix.
- [340] **Al-Aboosi M, Abalkhail A, Kasim O, Al-Khatib A, Qarqaz F, Todd D, et al.** Melanosis de friction: étude clinique, histologique et ultrastructurale chez des patients jordaniens. *Int J Dermatol.* 2004; 43 : 261-264.
- [341] **Al-Samary A, Al Mohizea S, Bin-Saif G, Al-Balbeesi A.** Lignes de délimitation pigmentaires sur le visage chez les femmes saoudiennes. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010; 76 : 378-381.
- [342] **James WD, Carter JM, Rodman OG.** Lignes de délimitation pigmentaire: une enquête sur la population. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16 : 584-590.
- [343] **Goh CL, Dlova CN.** Une étude rétrospective sur la présentation clinique et les résultats de traitement du mélasma dans un centre de référence dermatologique tertiaire à Singapour. *Singapore Med J.* 1999; 40 : 455-458.
- [344] **Ponzio HA, Cruz M Acurácia.** L'examen sur la lampe de bois dans la classification des cloasmas. *A Bras Dermatol.* 1993; 68 : 325-328.
- [345] Figure de comparaison entre lumière du jour et lumière de Wood disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155956/figure/f03/> (Consulté le 4 Octobre 2017)

- [346] **Barcauí CB, Pereira FBC, Tamler C, Fonseca RMR.** Classé melasma pela dermatoscopia: étude comparativo com lâmpada de Wood. *Surg Cosm Dermatol.* 2009; 1 : 115-119.
- [347] Dérinccpie disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155956/figure/f04/> (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [348] **Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T et al.** La réflectance in vivo de la microscopie confocale détecte des modifications pigmentaires du mélasme à une résolution au niveau cellulaire. *Exp Dermatol.* 2010; 19 : e228-e233.
- [349] **Costa MC, Eljaiek HV, Abraham LS, Azulay-Abulafia L, Ardigo M.** Magnétoscopia confocale à réflexion in vivo dans un cas typique de mélasma. *A Bras Dermatol.* 2012; 87 : 782-784.
- [350] **Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al.** L'acide rétinoïque topique (trétinoïne) pour le mélasme chez les patients noirs. Un essai clinique contrôlé par un véhicule. *Arch Dermatol.* 1994; 130 : 727-733.
- [351] **Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J.** Techniques non invasives pour l'évaluation de la couleur de la peau. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 : S282-S290.
- [352] **Pratchyapruit W, Vashrangsi N, Sindhavananda J, Tagami H.** Analyse instrumentale du modèle d'amélioration et de la récurrence du mélasma chez les femmes thaïlandaises traitées avec la thérapie triple triple Kligman-Willis: confirmation en utilisant ses deux formules différentes. *Skin Res Technol.* 2011; 17 : 226-233.
- [353] **Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P et al.** Évaluation de la fiabilité et validation de l'indice de gravité et de gravité Melasma (MASI) et une nouvelle méthode de notation MASI modifiée. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64 : 78-83. 78-83,83.e1-2.
- [354] **Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H et al.** Melasma: caractéristiques histopathologiques chez 56 patients coréens. *Br J Dermatol.* 2002; 146 : 228-237.

- [355] **Miot LD, Miot HA, Polettini J, Silva MG, Marques ME.** Changements morphologiques et l'expression de l'hormone stimulant les alpha-mélanocytes et du récepteur de la mélanocortine-1 dans les lésions du mélasome: une étude comparative. *Am J Dermatopathol.* 2010; 32 : 676-682.
- [356] **Hernández-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B.** L'élastose solaire et la présence de mastocytes comme caractéristiques clés de la pathogenèse du mélasma. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33 : 305-308.
- [357] **Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC.** L'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans le mélasma: une analyse immunohistochimique. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24 : 1312-1316.
- [358] **Im S, Kim J, On WY, Kang WH.** Augmentation de l'expression de l'hormone stimulant les alpha-mélanocytes dans la peau lésionnelle du mélasma. *Br J Dermatol.* 2002; 146 : 165-167.
- [359] **Sheth VM, Pandya AG.** Melasma une mise à jour complète: partie I. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65 : 689-697.
- [360] **Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S et al.** Développement et validation d'un instrument de qualité de vie sur la santé pour les femmes souffrant de mélasme. *Br J Dermatol.* 2003; 149 : 572-577.
- [361] **Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R.** Validation d'un questionnaire de qualité de vie melasma pour la langue turque: l'étude MelasQoL-TR. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20 : 95-99.
- [362] **Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR et al.** Validation d'un questionnaire de qualité de vie melasma pour la langue portugaise brésilienne: l'étude MelasQoL-BP et l'amélioration de la QoL des patients atteints de mélasma après une triple combinaison. *Br J Dermatol.* 2006; 156 : 13-20.

- [363] **Costa A, Pereira MO, Moisés TA, Cordeiro T, Silva ARD, Amazonas FTP, et al.** Évaluation de la qualité de la vie de portadora de melasma après l'utilisation de l'appareil à base de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* comparado au da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. *Surg Cosm Dermatol*. 2011; 3 : 207-212.
- [364] **Purim KS, Avelar MF.** Photoprotection, mélasma et qualité de vie chez les femmes enceintes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012; 34 : 228-234.
- [365] **Cestari T, Adjadj L, Hux M, Shimizu MR, Rives VP.** Coefficient d'efficacité d'une combinaison fixe de crème hydroquinone / trétinoïne / fluocinolone par rapport à l'hydroquinone seule dans le traitement du mélasma. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6 : 153-160.
- [366] **Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC.** Effet du melasma sur la qualité de vie dans un échantillon de femmes vivant dans le sud du Brésil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22 : 655-662.
- [367] **Renzi C, Abeni D, Picardi A, Agostini E, Melchi CF, Pasquini P et al.** Facteurs associés à la satisfaction des patients avec les soins ambulatoires dermatologiques. *Br J Dermatol*. 2001; 145 : 617-623.
- [368] **Sheth VM, Pandya AG.** Melasma une mise à jour complète: partie I. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 : 689-697
- [369] **Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC.** Effet du melasma sur la qualité de vie dans un échantillon de femmes vivant dans le sud du Brésil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22 : 655-662.
- [370] **Sheth VM, Pandya AG.** Melasma: une mise à jour complète: partie II. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 : 699-714.
- [371] **Rendon MI.** Utilisant une thérapie combinée pour optimiser les résultats du mélasma. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3 : S27-S34.
- [372] **Draelos Z.** Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy* 2007 ; 20 : 308 –313.
- [373] **JJ Nordlung.** The safety of hydroquinone . *JEADV* 2006 ; 20 : 781 – 787

- [374] **Hervé V.** THÉMA HYPERPIGMENTATION Actualités du mélasma : diagnostic, physiopathogénie et traitements. *Dermatologie Pratique* Octobre 2012, vol 363 :2
- [375] Formule chimique de l'hydroquinone disponible sur : http://2.bp.blogspot.com/-Dj6NbKPSaME/VVxP_xuL0XI/AAAAAAAAAs0/32_J8i_ds6s/s1600/7.jpg
(Consulté le 4 Octobre 2017).
- [376] Avant et après l'utilisation d'hydroquinone disponible sur :
<http://skinlightskinbright.com/wp-content/uploads/2014/10/hydroquinone-before-after.jpg> (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [377] **H. M. Torok.** A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with a triple combination cream ; *Am. J. Dermatol* 2006 ; 7 : 223 – 230.
- [378] **Z. D. Draelos.** Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4% hydroquinone/0.3% retinol versus tretinoin 0.05% emollient cream ; *Dermatol. Surg.* 2005; 21 : 799 -804.
- [379] **Gauthier Y.** Mélasma : Prise en charge globale, *EMC-Dermatologie Cosmétologie I*, 2004, 113-122.
- [380] **Rendon M.** Treatment of melasma, *The American Academy of Dermatology*, 2006, Volume 54, Number 5, S272 – S281. Volume 54, Number 5, S272 – S281.
- [381] **Sulimovic L.** Traitements des hyperchromies localisées sur peau noires, *Ann Dermatol Venereol*, 2006, 133, 940-4.
- [382] **Régnier M, Tremblaye C, Schmidt R.** Vitamin C affects melanocyte dendricity via keratinocytes. *Pigment Cell Res.* 2005 ; 18 : 389-390.
- [383] **Gorlier C.** Produits dépigmentants, *Encycl Méd Chir, Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*, 50-210-A-10, 2001.
- [384] **Ebanks J.** Mechanisms Regulating Skin Pigmentation: The Rise and Fall of Complexion Coloration, *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10, 4066-4087.

- [385] Résultats d'application d'une crème à base d'acide ascorbique disponible sur : http://www.dr-jetskeullee.nl/wp-content/uploads/2016/07/l-ascorbic-acid_16-week3.jpg (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [386] **Jimbow K.N** Acetyl4S Cysteaminyl phenol as a new type of depigmenting agents for the melanoderma of patients with melasma. *Arch Dermatol* 1991;127:1528-1534
- [387] Bon résultat sur un mélasma épidermique après 10 mois d'application de N acétylcystéine disponible sur : <https://html1-f.scribdassets.com/5nv1ry4se84rkmtx/images/4-623b1042fc.jpg> (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [388] **Beachaux S.** Peeling superficiels, *Ann Dermatol Vénéréol* 2008; 135 : S181-3.
- [389] **Sulimovic L.** Traitements des hyperchromies localisées sur peau noires, *Ann Dermatol Vénéréol*, 2006 ; 133: 940-4.
- [390] **Gao X.** Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals, *Clinics in Dermatology* 2008 ; 26: 367-374.
- [391] **Javaheri SM, Handa S, et al.** Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol* 2001;40:354-357
- [392] Acide 2-hydroxybenzoïque disponible sur : https://www.carlroth.com/be/fr/Produits-Chimiques/A-Z,-produits-chimiques/S/Acide-salicylique/p/000000020001cd7a000a0023_fr (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [393] **Sarkar R, Bansal S, Garg VK** .Chemical peels for melasma in darkskinned patients. *J Cutan Aesthet Surg* 2012 ; 5: 247-253.
- [394] **Ahn HH, Kim IH** .Whitening effect of salicylic acid peels in Asian patients. *Dermatol Surg* 2006 ; 32: 372-375.
- [395] **Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L** .Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2012 ; 5: 93-103.

- [396] **BukviÄ Mokos Z, LipozenÄiÄ J, CeoviÄ R, Stulhofer Buzina D, KostoviÄ K** .Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010 ; 18: 185-189.
- [397] **Sarkar R, Chugh S, Garg VK** .Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012 ; 78: 417-428.
- [398] **Kang HY** .Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians. *Ann Dermatol Venereol* 2012 ;4: S144-147.
- [399] **Lee HI, Lim YY, Kim BJ, Kim MN, Min HJ, et al.** Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg* 2010 ; 36: 885-893.
- [400] **Zaleski L, Fabi S, Goldman MP** .Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review. *J Drugs Dermatol* 2012 ; 11: 1316-1320
- [401] **BukviÄ Mokos Z, LipozenÄiÄ J, CeoviÄ R, Stulhofer Buzina D, KostoviÄ K** .Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010 ; 18: 185-189.
- [402] **Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP.** Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: a systematic review. *Dermatol Surg* 2014 ; 40: 359-377.
- [403] **Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, Goldberg LH, Friedman PM, et al.** Laser eradication of pigmented lesions: a review. *Dermatol Surg* 2011 ; 37: 572-595.
- [404] **Kauvar AN** .He evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. *Semin Cutan Med Surg* 2012 ; 2: 126-132.
- [405] Acide kojique disponible sur :
<http://www.premiumbeautynews.com/IMG/jpg/200px-kojicacid-2.jpg> (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [406] Laboratoires serobiologiques, Actiwhite© LS 9808, The « Tailor-made» whitener. Disponible sur :
<http://www.innovadex.fr/documents/376950.pdf?bs=804&b=65030&st=20>
(Consulté le 4 Octobre 2017)

- [407] Laboratoires serobologiques, Dermawhite© NF, Skin lightening/whitening. Disponible sur : <http://www.innovadex.fr/documents/> (Consulté le 5 Octobre 2017).
- [408] **Briganti S.** Chemical and Instrumental Approaches to Treat Hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2006 ; 16: 101-110.
- [409] **Noh J.** Kojic acid-amino acid conjugates as tyrosinase inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009 ; 19 :5586 – 5589.
- [410] **Hu Z.** Effects of hydroquinone and its glucoside derivateds on melanogenesis and antioxdation: Biosafety as skin whitening agents, *Journal of Dermatological Science* 2009 ; 55 :179-184.
- [411] Arbutine disponible sur :
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8a/Arbutin_structure.png/200px-Arbutin_structure.png (Consulté le 4 Octobre 2017)
- [412] **Briganti S.** Chemical and Instrumental Approaches to Treat Hyperpigmentation, *Pigment Cell Res* 2006 ; 16 : 101-110.
- [413] Acide Ellagique, Actif pur A62, Synthèse bibliographique. Disponible sur : http://www.etatpur.com/media/synthese_biblio/Fiche-Acide-Ellagique.pdf (Consulté le 05 octobre 2017).
- [414] Produits de gamme BIODERMA disponible sur : <http://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/white-objective> (consulté le 4 Octobre 2017)
- [415] Produits de gamme URIAGE disponible sur : <http://www.uriage.com/FR/fr/ligne-produits/visage/besoin/corriger-les-taches-brunes> (Consulté le 05 Octobre 2017)
- [416] Produits de gamme CAUDALIE disponible sur : <https://fr.caudalie.com/soin-visage/besoin/eclat-anti-taches.html> (Consulté le 05 Octobre 2017)
- [417] Produits de gamme LIERAC disponible sur :
http://www.beaute-test.com/programme_depigmentant_renforce_-_anti-taches_correction_active_lierac.php (Consulté le 05 Octobre 2017)
- [418] **Fouks N.** le point sur les dépigmentants ; *Les Nouvelles Esthétiques*1997 ; 481 : 56-59

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

اضطرابات التصبغ العلاجية وحلول التجميل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: هاجر الترابي

المزودة في: 15 غشت 1992 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اضطرابات التصبغ - البهق - الكلف - التصبغ - التكفل بالعلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاويزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر لعتيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية