

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 86

**LES AGENTS DEPIGMENTANTS:
ACTIONS ET COMPLICATIONS CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Noura FERNAOUI
Née le 21 Mai 1988 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Physiologie de la pigmentation – Mécanismes d'action des agents dépigmentants –
Complications.

JURY

Mr. A. BENTAHLA Professeur de Pédiatrie		PRESIDENT
Mme. F. JABOURIK Professeur de Pédiatrie		RAPPORTEUR
Mme. F. MANSOURI Professeur d'Anatomie Pathologique	}	JUGES
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة الآية 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
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. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*

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

Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



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

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 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. ABDELLEH 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

Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 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



Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun

Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

(mise en disposition)



Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
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

Urologie
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
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique



Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
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
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
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

Anesthésier réanimation
Parasitologie
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
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
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



Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
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 *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir

Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

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
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

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*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR 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 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. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie



Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anatomie 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**



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance ...
Ainsi tout simplement je dédie cette thèse*



*A mon très cher père Mohammed
FERNAOUI*

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmit cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

Pour tes immenses sacrifices, ton soutien à toute épreuve et surtout ta patience et ta compréhension

J'espère être la fille que tu as voulue que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Puisse Dieu tout puissant, vous prête longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

♥ Je t'aime cher père ♥

♥ أحبك أبي ♥





A ma très chère maman

Fatiha OUNASSER

A la meilleure des mamans,

Tu représentes pour moi le symbole du dévouement de la bonté par excellence, la source de la tendresse

Ton amour, ton écoute permanente et ton soutien inconditionnel m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Puisse ce travail te témoigner mon attachement, mon amour et ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi.

Que Dieu, le tout puissant, te préserver et te procure santé, longue vie et bonheur.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Mère exemplaire »

Je t'aime chère maman

♥ أحبك أمي ♥





*A mes très chers frères Yacine
FERNAOUI et Adil FERNAOUI*

*J'espère avoir été à la hauteur de votre estime
et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments
les plus chers que j'ai pour vous.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant
avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et succès.*

A ma très chère tante Amina OUNASSER

*Rien ne pourrait exprimer les sentiments
que je porte pour toi.*

*Puisse ce travail être le témoignage
de ma profonde affection.*

*Que dieu te comble de bonheur, de santé, de succès
et de prospérité dans ta vie et te protège*





A mes grands-mères

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées.
Je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine
de santé et de bonheur.
Que dieu prolonge votre vie*

A la mémoire de mes grands pères

*Vous serez toujours parmi nous.
Que Dieu vous accorde sa grâce et sa miséricorde.*

A mes oncles et tantes

*Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur
le profond respect que je porte envers vous.
Rien au monde ne pourrait compenser tout
ce que vous avez fait pour moi.
Je saisis cette occasion et je vous dédie mon travail
qui traduit ma gratitude et les sincères remerciements
pour votre bienveillance.
Que dieu vous accorde, ainsi que votre famille,
santé, bonheur et prospérité.*





A mes cousins et cousines :

*Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression
de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond,
en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide
et l'aimabilité avec laquelle vous m'avez entourée.
Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter
longue vie pleine de bonheur et de succès.*

A la mémoire de ma cousine Naima MARHTOS

*Même si corporellement absente, tu es et tu seras toujours présente
dans mon cœur. J'espère que tu es fière de ce que je suis devenue.*

Tu m'encourageais toujours et tu croyais en moi.

*Je te dédie cette thèse et merci pour la cousine
et la deuxième maman que tu étais pour moi.*

*Que la clémence de dieu règne sur toi
et que sa miséricorde apaise ton âme.*

Je t'adore chère cousine.





*A tous les membres de la grande famille FERNAOUI,
la famille AGUENSOUNE,
la famille OUNASSER
et
la famille EDDAHIR:*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*





A mes chères amies

Mounia, Ibtissam et Khaoula

*J'aurais toujours à l'esprit le souvenir des agréables années
qu'on a mené à quatre, avec les inoubliables moments
de joie et de tristesse qu'on savait adroitement éluder
en s'épaulant mutuellement.*

*Puisse Dieu vous protéger et nous laisser unies
et solidaires à jamais.*

A mes amies :

*Kaoutar ETTOUNI, Zineb EL BRINI, Sofia HABIB ALLAH,
Hajar HAOURI, Leila DAHBI, Amal BOUSELAMTI, Safae
MAOUNI, Fatima Ezzahra EL HAJHOUI, Fadoua LAAYOUNI,
Siham LAJOURI, Imane CHABBAR, Sara MORJANE...*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection
et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de
bonheur et de bonne santé.*





*À tous les professeurs de ma faculté je dédie
ce modeste travail.*

*À tous les étudiants de ma Promotion et à tous
les étudiants de médecine.*

À tous les patients qui me seront confiés.

À tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

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

*À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour
ce travail.*

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui m'aiment.





Remerciements





*A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur ABDELALI. BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie - Hôpital d'Enfant de Rabat*

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

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

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





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

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.

Nous souhaitons être digne de cet honneur.

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

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

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





*A notre Maître juge de thèse
Madame le Professeur FATIMA MANSOURI
Professeur d'Anatomie Pathologique –CHU Ibn Sina Rabat*

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

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

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





*A notre Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur S. TELLAL
Professeur de Biochimie - Hôpital militaire
d'instruction Mohammed V RABAT*

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

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

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



LISTE DES PRINCIPAUX TERMES ET DES ABREVIATIONS

ACTH	:	hormone Adréno Corticotrophine
ADN	:	Acide DésoxyriboNucléique
AHA	:	Alphahydro xyacide
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
DV	:	dépigmentation volontaire
EDTA	:	acide éthylène diamine tétracétique
Hydrargyrisme	:	intoxication par le mercure
Hyperpigmentation (ou hypermélano- se)	:	correspond à une augmentation du dépôt de mélanine dans le revêtement cutané
Kératinocyte	:	cellule constitutive de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères
MCR-1	:	récepteur à la mélanocortine type 1
Mélanine	:	pigment de couleur brun foncé contenu dans le corps
Mélanocytes	:	cellules de la peau qui synthétisent la mélanine
Mélanogénèse	:	correspond à la synthèse et à la répartition de la mélanine dans l'épiderme
Mélanosomes	:	petits granules intracellulaires (dans les mélanocytes) qui produisent la mélanine
MMEH	:	monométhyléther d'hydroquinone
Rayons UVA	:	Rayons Ultra Violet de type A (400-315 nm). Les UV-A, dont la longueur d'onde est relativement longue, représentent près de 95 % du rayonnement UV qui atteint la surface de la Terre. Ils peuvent pénétrer dans les couches profondes de la peau

Rayons UVB	:	Rayons Ultra Violet de type B (315-280 nm). Les UV-B, de longueur d'onde moyenne, ont une activité biologique importante, mais ne pénètrent pas au-delà des couches superficielles de la peau, ils sont relativement absorbés par la couche cornée de l'épiderme (mélanine). Une partie des UV-B solaires sont filtrés par l'atmosphère
SCCP	:	Comité scientifique des produits de consommation
TCAL	:	Tache café-au-lait
TPE	:	Trioxopimélate d'éthyle
TRP1	:	tyrosinase related protein 1
TRP2	:	tyrosinase related protein 2
UV	:	Ultra Violet
α-MSH	:	alpha melanocyte stimulating hormone
α-LPH	:	hormone lipotrope alpha
β-MSH	:	betamelanocyte stimulating hormone
4-IPC	:	4-Isopropylcatéchol

SOMMAIRE

I : INTRODUCTION	1
II : RAPPEL HISTOLOGIQUE	3
A) RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :	4
1) Régulation des premières étapes de l'ontogénèse.	4
2) De la segmentation à la gastrulation. (3)	6
3) La neurulation : spécification du feuillet neuro-ectodermique. (4)	12
4) Mécanisme moléculaire régulant l'ontogénèse	17
4-1 : Mise en place du feuillet épidermique.	17
4-2 : Rôle centrale de la BMP4 dans l'engagement épidermique	19
4-3 : Rôle de P63 dans le développement épidermique	21
5) De la crête neurale aux mélanocytes.	22
5-1 : Généralités.	22
5-2 : Induction du lignage mélanocytaire	23
5-3 : Les facteurs clés de la différenciation mélanocytaire	23
B. HISTOLOGIE DE LA PEAU :	27
1) Fonctions du système cutané	27
1-1) Protection :	27
1-2) Sensation :	27
1-3) Thermorégulation :	27
1-4) Métabolisme :	28
1-5) La fonction sociale	28
2) Morphologie de la peau humaine.	29
2-1) Épiderme	32
2-1-1) La couche basale	35

2-1-2) La couche épineuse.....	35
2-1-3) La couche granuleuse	36
2-1-4) La couche cornée	36
2-2) La jonction dermo-épidermique.....	36
2-3) Le derme	40
2-4) L'hypoderme	40
3) La peau du nouveau - né, ses particularités.....	40
III : LA PIGMENTATION DE LA PEAU.....	42
A) BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PIGMENTATION.....	43
1) La mélanine et son rôle.....	43
2) Physiologie de la mélanogenèse	46
2-1) Aspects morphologiques.....	46
2-2) Aspects biochimiques	51
3) Contrôle de la mélanogenèse	54
IV : LES HYPERPIGMENTATIONS.....	56
A) LES HYPERPIGMENTATIONS GENETIQUES.....	57
1) Les hyperpigmentations génétiques épidermiques	57
1-1) Les éphélides ou taches de rousseur	57
1-2) Les lentigos.....	59
1-3) Les taches café-au- lait	61
2) Les hyperpigmentations génétiques dermiques	65
2-1) Les taches mongoliques.....	65
2-2) Les naevi.....	67
2-2-1) Naevus épidermique :	67
a) Naevus cicatriciel	67

b) Naevus de Becker	68
c- Naevus congénital satellite	68
d- Naevus congenital geant	69
2-2-2) Naevus dermique :	69
a-Naevus d'ota	69
2-3) L'incontinentia pigmenti ou maladie de Schulzberg	70
3) Les hyperpigmentations génétiques de classement difficile	71
B) LES HYPERPIGMENTATIONS SECONDAIRES	72
1) Les hyperpigmentations métaboliques	72
1-1) Hemochromatose juvénile type 2 :	72
1-2) La maladie de Wilson :	72
1-3) Maladie de Gaucher	73
1-4) Niemann-Pick	73
1-5) Lipoprotéinose :	74
1-6) Les porphyries :	74
1-7) L'amylose maculeuse :	75
1-8) La cirrhose biliaire primitive :	76
1-9) Insuffisances rénales évoluées :	76
2) Les hyperpigmentations endocriniennes	76
3) Les hyperpigmentations carencielles ou nutritionnelles	78
4) Les hyperpigmentations toxico-médicamenteuses	78
5) Les hyperpigmentations séquellaires de photosensibilisation	82
V : LES ACTIFS DEPIGMENTANTS	83
A) HISTORIQUE	84
B) MECANISMES D'ACTION :	86

C) LES ACTIFS D'ORIGINE SYNTHETIQUE	90
1) L'hydroquinone et ses dérivés	90
4) L'acide rétinoïque	96
5) L'acide azélaïque	97
6) Le trioxopimélate d'éthyle	98
7) L'acide ascorbique ou vitamine C	99
8) L'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA)	100
9) 4-Isopropylcatéchol (4-IPC).....	101
10) 4-n-butylrésorcinol	101
11) Diacétyl-boldine.....	102
D) LES ACTIFS D'ORIGINE FERMENTAIRE	103
1) L'acide Kojique	103
E) LES ACTIFS D'ORIGINE VEGETALE	105
1) L'arbutine	105
2) L'extrait de réglisse	110
3) L'extrait de racine de mûrier du Japon.....	110
4) Les alphahydroxyacides (AHA)	111
5) Les plantes à flavonoïdes	112
F) LES COMPLICATIONS DES AGENTS DEPIGMENTANTS	115
1) Les complications dermatologiques	115
1-1) Les complications dermatologiques dues aux dérivés mercuriels	116
1-2) Les complications dermatologiques dues aux dermocorticoïdes.....	116
a)Les érysipèles	122
b) Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) et lesFasciites nécrosantes	124
1-3) Les complications dues à l'hydroquinone	128

2) Les complications systémiques.....	130
2-1) Les complications dues aux dérivés mercuriels	130
2-2) les complications dues aux dermocorticoïdes	131
2-3) Les complications dues à l'hydroquinone	132
G) LA FORMULATION DES DEPIGMENTANTS	133
VI : LES DEPIGMENTANTS A L'OFFICINE.....	135
A) L'USAGE DES DEPIGMENTANTS AU QUOTIDIEN	136
B) LES AUTRES METHODES DE DEPIGMENTATION	141
VII : CONCLUSION.....	144
VIII : RESUMES	147
IX : Bibliographie	151



I. Introduction



La couleur de la peau est déterminée par l'association de plusieurs pigments différents comme l'hémoglobine, les caroténoïdes et les mélanines, qui sont les pigments les plus importants. Parmi ceux-ci, on distingue les eumélanines, responsables d'une pigmentation brun-noire, et les phaeomélanines qui donnent une pigmentation jaune-rouge. Ces deux types de mélanines présentent des propriétés physico-chimiques et un système de régulation différent.

La détermination de la pigmentation cutanée est également dépendante du nombre de mélanocytes et de leur niveau d'activité, du nombre et du type et du mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes, du taux d'élimination et /ou de dégradation des mélanosomes, et de la localisation en profondeur des pigments mélaniques.

Les agents dépigmentants sont des composés chimiques qui présentent différents modes d'action selon qu'ils interviennent au niveau tissulaire, cellulaire ou moléculaire. Ainsi on peut distinguer :

- Une action sur la synthèse de mélanine le plus souvent par des mécanismes d'inhibition enzymatique.
- Une action sur le mélanocyte, par inhibition de la synthèse et de la maturation des mélanosomes ou par un mécanisme cytotoxique ;
- Une action sur le kératinocyte, par inhibition du transfert des mélanosomes ou activation de leur dégradation au sein du kératinocyte ;
- Une autre stratégie fait intervenir une modification de la cohésion mélanocytes-kératinocytes, avec élimination de ces derniers par un phénomène d'exfoliation.

L'efficacité d'une thérapeutique dépigmentante est dépendante du mécanisme responsable de l'hyperpigmentation. (1)



*II : Rappel
histologique*



A) RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :

1) Régulation des premières étapes de l'ontogénèse.

L'être vivant est le résultat d'une cascade d'évènements cellulaires et moléculaires parfaitement orchestrés ayant pour origine la formation d'un oeuf (ou zygote) durant le processus de fécondation. Cet oeuf contient en lui l'ensemble de la complexité de l'espèce humaine, fruit de millions d'années d'évolution. Dès les premiers jours suivants la fécondation, l'oeuf subit de nombreuses mitoses afin que de nombreuses cellules filles puissent être produites et donner naissance aux différents lignages primitifs qui sont à l'origine de la considérable diversité d'un organisme adulte. Les deux premiers mois du développement représentent la période embryonnaire.

Cette période correspond à la mise en place des différents feuillets embryonnaires puis à la mise en place des différents organes. Ceux-ci continueront ensuite leur maturation durant la période foetale qui couvre les 7 derniers mois de gestation. La mise en place des différents feuillets aboutissant à l'embryon tri-germique (Ectoderme, endoderme et le mésoderme) (Figure 1).

(2)

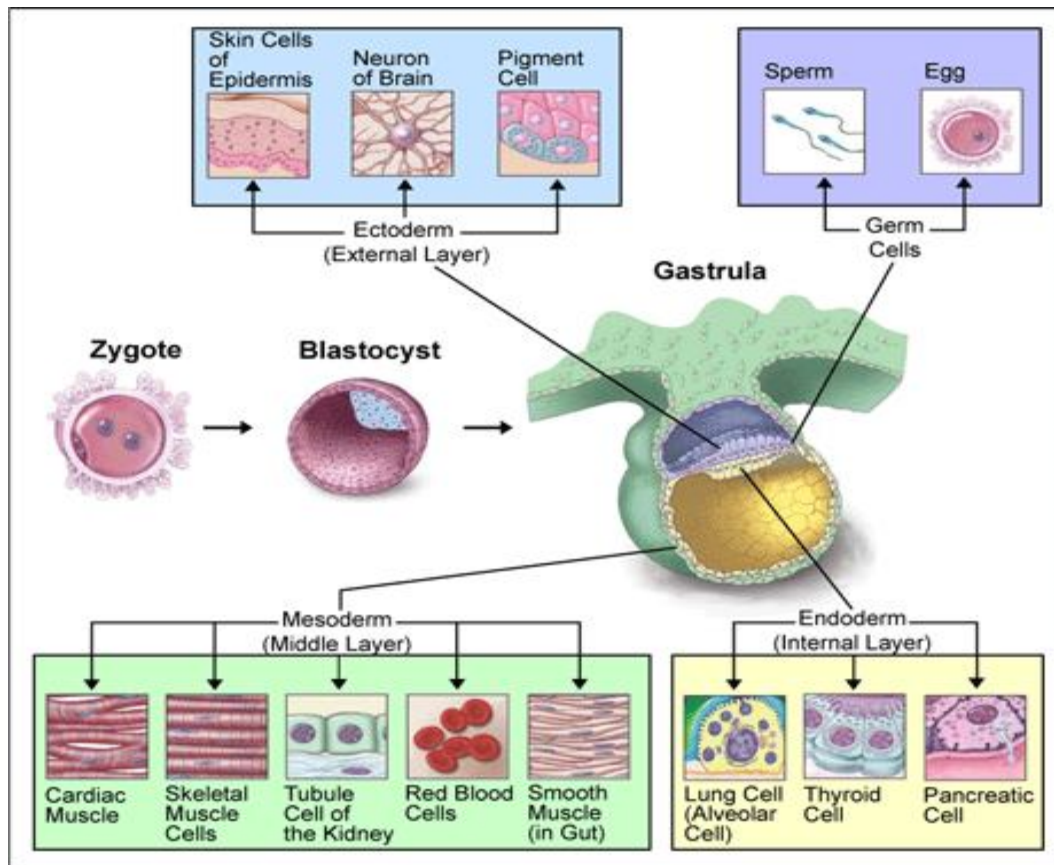


Figure 1 : Différenciation des cellules de la masse cellulaire interne dans les différents tissus de l'organisme.

2) De la segmentation à la gastrulation. (3)

La segmentation ou le clivage est la première étape du développement embryonnaire humain. Au cours de cette période, l'embryon passe de l'état unicellulaire à pluricellulaire avec l'occurrence d'une mitose toutes les 10 heures. A la fin de la troisième journée, le zygote est ainsi composé de 16 cellules de petites tailles il est alors appelé morula (petite mure) et les cellules qui la compose sont appelées blastomères. Ainsi les cellules situées à la périphérie de l'oeuf seront amenées à former un tissu nommé trophoctoderme alors que les cellules internes constitueront les cellules de la masse cellulaire interne (ou MCI). Durant la phase de segmentation, l'oeuf quitte progressivement son site original, traverse la trompe de Fallope pour pénétrer dans la cavité utérine vers le quatrième jour. (Figure 2)

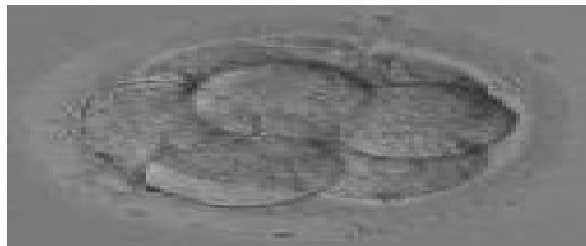
(A) Zygote après fécondation : (B) Première mitose de segmentation, l'embryon est au stade de 2 cellules :



(C) Deuxième mitose de segmentation
Conduisant à la formation du stade 4 cellules.



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



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

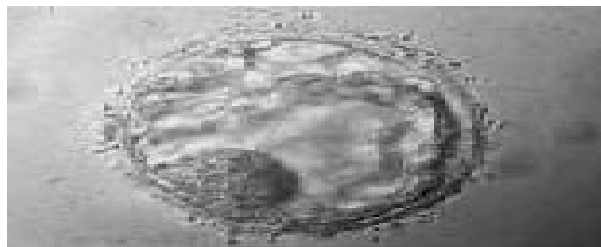


Figure 2: Description des premières étapes de l'embryogénèse humaine :

Du zygote au blastocyste.

(A, B, C, D, E)

Enfin la dernière étape de la segmentation est la blastulation (Figure3). La

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

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

(A) Schéma illustrant un blastocyste composé de :

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

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

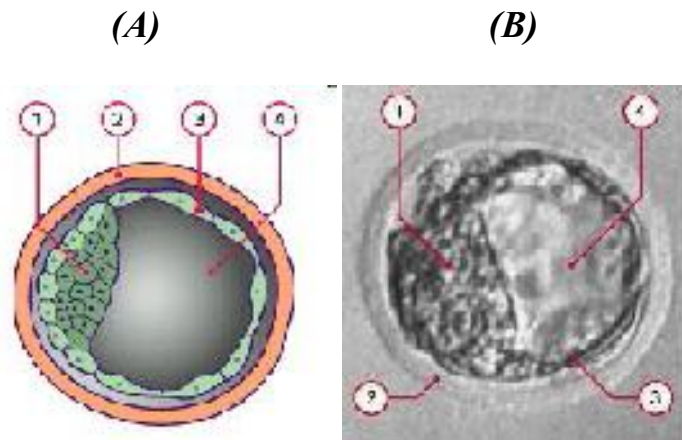


Figure 3: Structure du blastocyste.

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

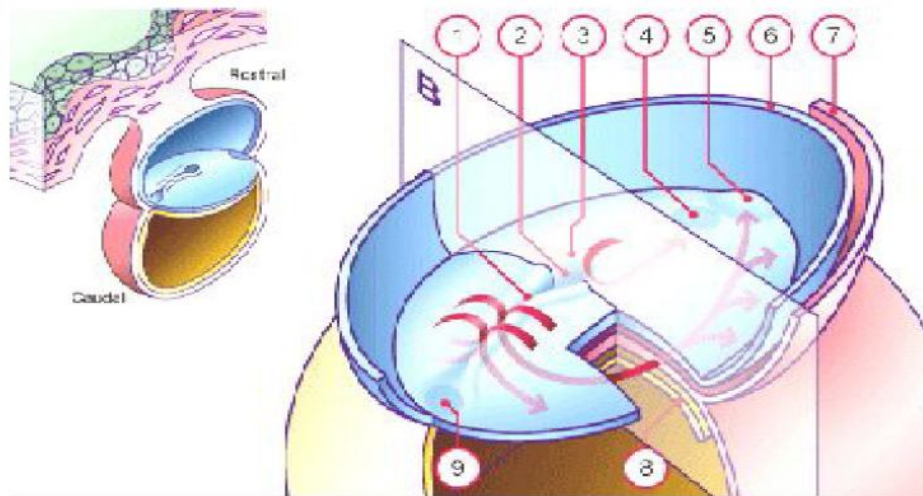
Au 6ème jour, les cellules du bouton embryonnaire commencent à se différencier et une assise cellulaire distincte se forme. L'endoblaste ainsi formé s'étalera progressivement pour former une cavité. Sur l'autre face de l'embryon, de hautes cellules forment un épithélium simple que l'on appelle ectoderme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

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

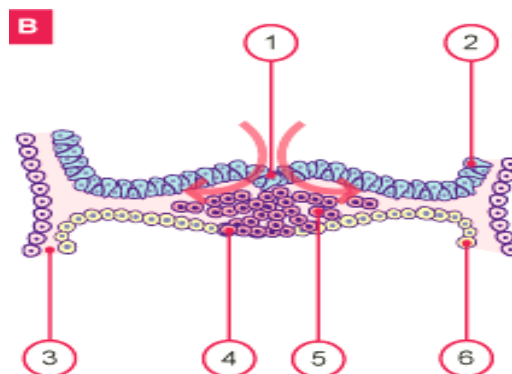
Au 10^{ème} jour, l'épithélium utérin se referme derrière l'embryon.

Commence alors la troisième étape majeure du développement embryonnaire : La gastrulation.

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



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



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

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

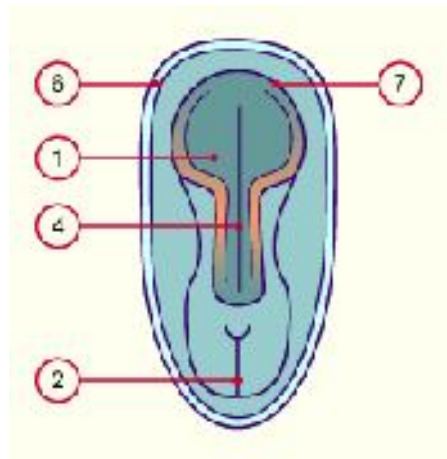
Dans cette région de l'embryon, les cellules de l'ectoderme primitif vont former un épaississement longitudinal s'élargissant vers la région céphalique. Ce sillon appelé ligne primitive, a pour première conséquence de définir le plan de symétrie du futur individu, les cellules qui composeront le troisième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

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

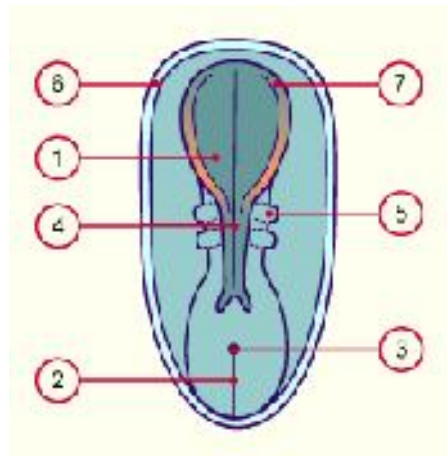
3) La neurulation : spécification du feuillet neuro-ectodermique. (4)

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

1. Plaque neurale
2. Ligne primitive
3. Noeud primitif
4. Gouttière neurale
5. Somites
6. Bord sélectionné de l'amnios
7. Bourrelet neural

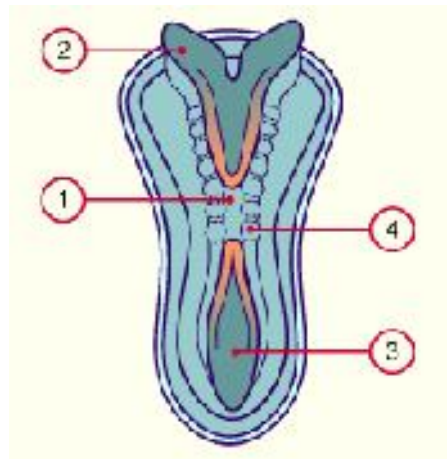


Apparition de la plaque neurale au 19e jour céphalique, qui constitue le premier événement de la formation du futur système nerveux

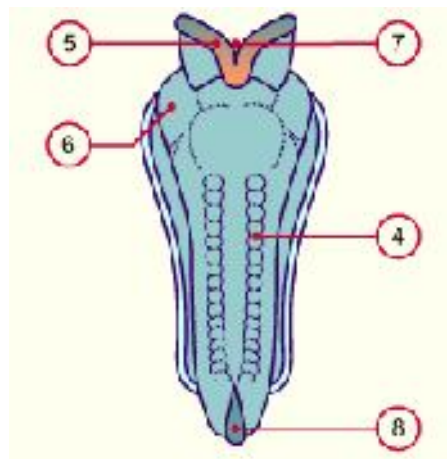


La plaque neurale est large à l'extrémité céphalique, à l'origine du cerveau étroite à la portion caudale, dévolue à la formation de la moelle épinière.

1. Bourrelets neuraux fusionnés
2. Bourrelet neural
3. Gouttière neurale
4. Somites
5. Crête neurale (orange)
6. Renflement péricardique
7. Neuropore rostral
8. Neuropore caudal



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

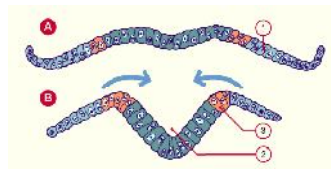


La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale (à mi-longueur de et progresse alors simultanément en direction céphalique et caudale.

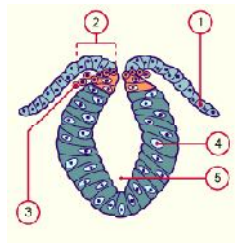
Figure 5: La neurulation : Induction de la plaque neurale chez l'Homme.

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

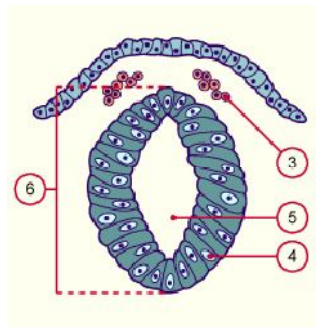
Début de la neurulation dans la région cervicale avec ébauche de formation de la gouttière neurale à 19 jours (A) et 23 jours (B). En orange figurent les cellules de la future crête neurale. Les flèches indiquent le sens du plissement latéral. 1) neuroectoderme ; 2) gouttière neurale ; 3) crête neurale.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



- A plaque neurale
- B gouttière neurale
- 1 épiblaste
- 2 gouttière neurale
- 3 crête neurale



- 1 épiblaste
- 2 bourrelets neuraux
- 3 cellules des crêtes neurales en migration



- 4 neuroépithélium
- 5 canal épendymaire
- 6 tube neural

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

4) Mécanisme moléculaire régulant l'ontogénèse.

4-1 : Mise en place du feuillet épidermique.

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

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

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

A partir de la 21^{ème} semaine commence le processus de Kératinisation.

La couche intermédiaire se différencie en couche épineuse, couche granuleuse et couche cornée et le périderme rudimentaire est supprimé. A ce stade les cellules qui composent la couche basale de l'épiderme élaborent des protéines d'ancrage. La formation de l'enveloppe cornée imperméable représente la dernière étape de la différenciation des kératinocytes sous l'action des transglutaminases, de la protéine LEKT1 (lympho-épithélialkazal type1) la phytanoyl CoA réductase et la stéroïde sulfatase. (5)

Au cinquième mois du développement, l'épiderme pluristratifié est fonctionnel (Figure 7). (6)

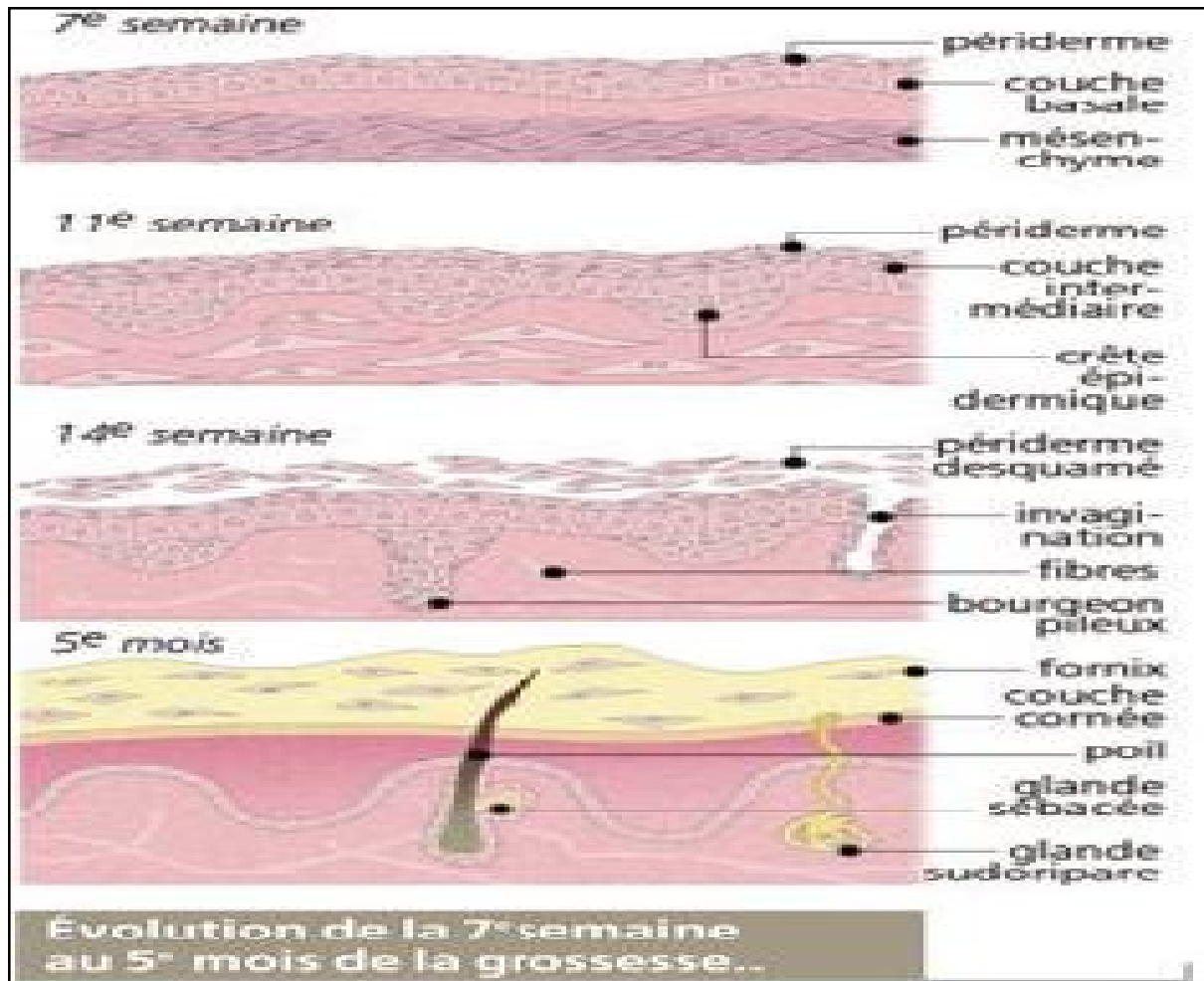


Figure 7 : Représentation schématique du passage d'un épithélium simple à un Epithélium stratifié au cours du développement embryonnaire humain.

4-2 : Rôle centrale de la BMP4 dans l'engagement épidermique. (7)

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

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

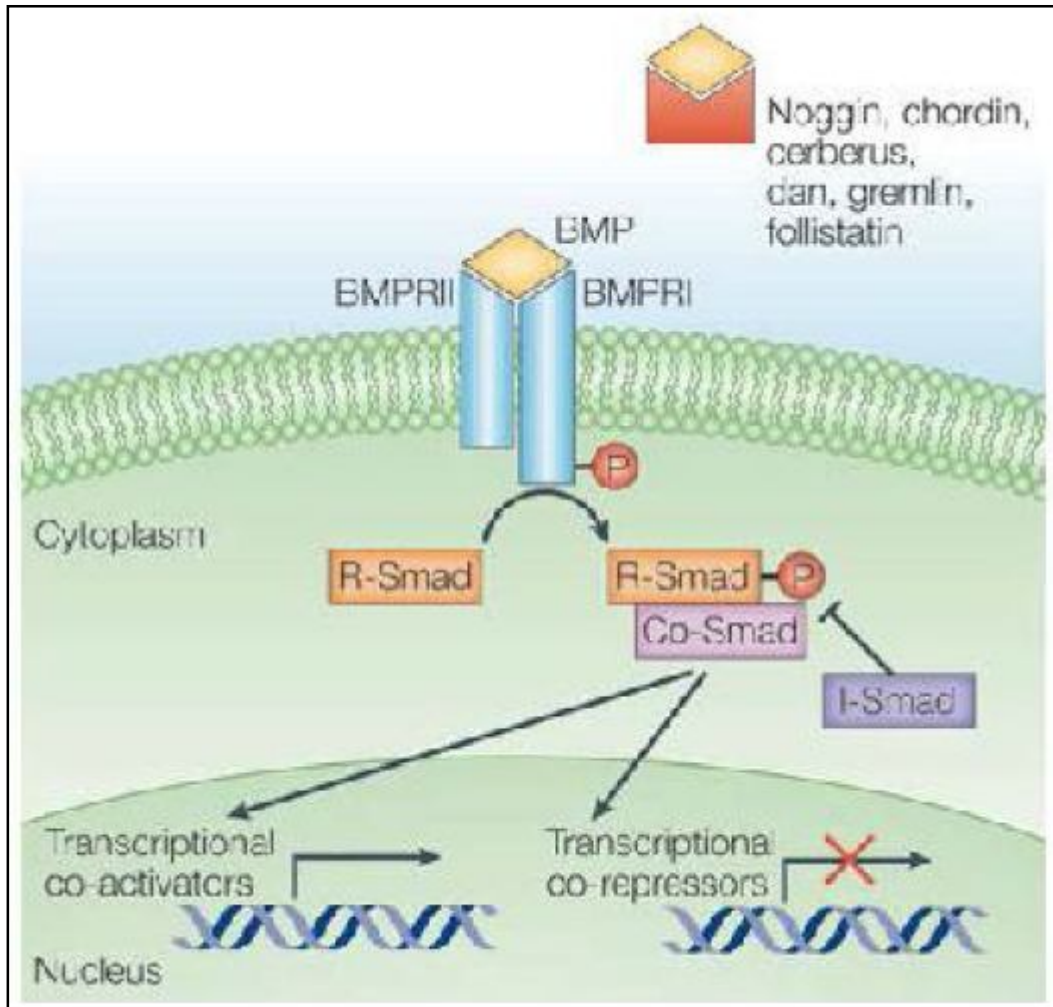


Figure 8 : Schéma illustrant les cascades de régulation des Smads induites par la voie des BMPs.

4-3 : Rôle de P63 dans le développement épidermique

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

Ainsi différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer les mécanismes contrôlés par la P63 durant l'ontogénèse. La première vient du groupe de McKeon qui en 1999 a démontré que P63 était nécessaire au maintien de la capacité prolifératives des cellules souches épidermiques (Yang A et Al, 1999). La seconde vient du groupe Dennis Roop est que la P63 régulerait l'initiation de la stratification et la différenciation des cellules progénitrices de l'ectoderme en kératinocytes (Koster et al, 2004). Chez l'homme la mutation du gène P63 est reliée à plusieurs syndromes malformatifs héréditaires sévères. Tous ces syndromes ont un mode de transmission autosomale dominant. Ils sont caractérisés par plusieurs anomalies liées aux développements des membres (ectrodactylie), des dérivés de l'ectoderme (hypermélanoses génétiques) et de la face (fente labio-palatine).

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

5) De la crête neurale aux mélanocytes. (9)

5-1 : Généralités.

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

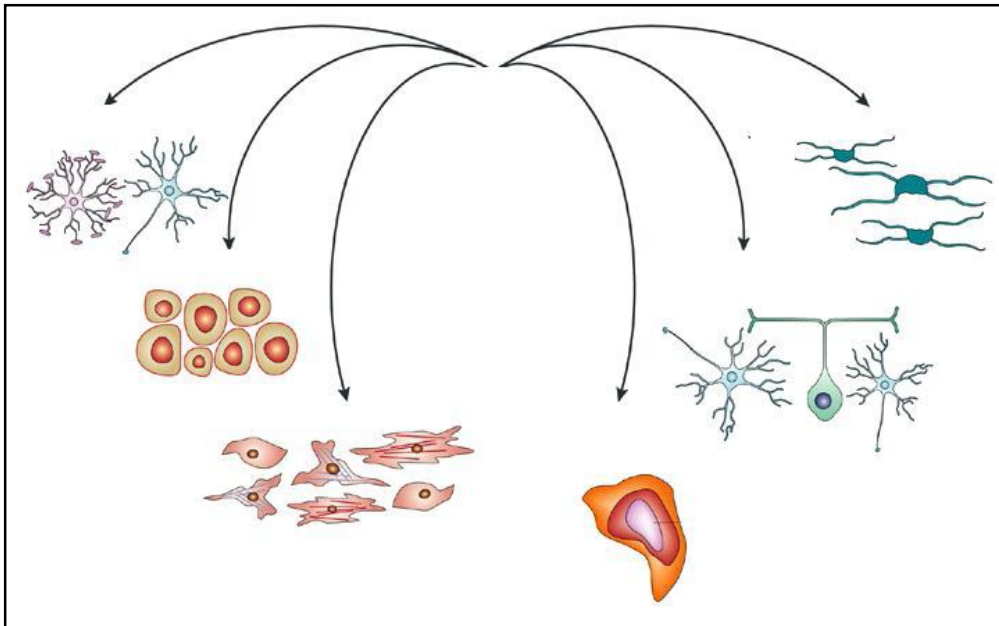


Figure 9: Les cellules dérivées de la crête neurale.

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

5-2 : Induction du lignage mélanocytaire. (10)

Les mélanocytes sont des cellules dérivées de la crête neurale dont la fonction principale est la production de mélanines permettant la pigmentation de la peau et des poils. Parmi l'ensemble des cellules composant les dérivés de la crête neurale se trouvent leurs précurseurs, les mélanoblastes. La différenciation des mélanoblastes en mélanocytes (acquisition du caractère dendritique et synthèse de la mélanine) se produit chez l'Homme entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine. Après une migration qui s'effectue selon un axe dorsoventral et craniocaudal, les mélanoblastes atteignent la couche basale de l'épiderme et les follicules pileux pour y terminer leur différenciation.

5-3 : Les facteurs clés de la différenciation mélanocytaire. (11)

Initialement, les principaux facteurs impliqués dans la migration et la différenciation des mélanoblastes ont été identifiés par l'étude des phénotypes hypo pigmentant d'origine génétique observés chez les souris.

L'étude des hypomélanoses humaines ont par la suite confirmé que certains gènes essentiels régulaient les différentes étapes du développement des mélanocytes (Figure 10) tel que MITF (Microphthalmia-associated transcription factor) mais également PAX3 (Paired box3), SOX10 (Sex determining region Y-box 10), c-Kit (Cytokine-receptor), Kitl ou SCF (cytokine receptor-ligand or Stem cell factor), EDN3 (Endothélin3) et EDNRB (endothelium receptor typeB).

➤ **Rôle central de MITF (12)**

MITF est un facteur de transcription clé pour l'initiation de la transcription de plusieurs gènes spécifiques de la lignée mélanocytaire qui peut avoir des fonctions très différentes selon l'isoforme produit. Au niveau des mélanocytes l'isoforme MITF-M est majoritaire et à pour fonction de réguler à la fois la mélanogenèse et le développement mélanocytaire. Les cibles transcriptionnelles de la MITF sont à la fois des enzymes de la mélanogenèse et des protéines de structure du mélanosome ainsi que d'acteurs impliqués dans la survie des mélanoblastes.

➤ **PAX3 et SOX10 : (13)**

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

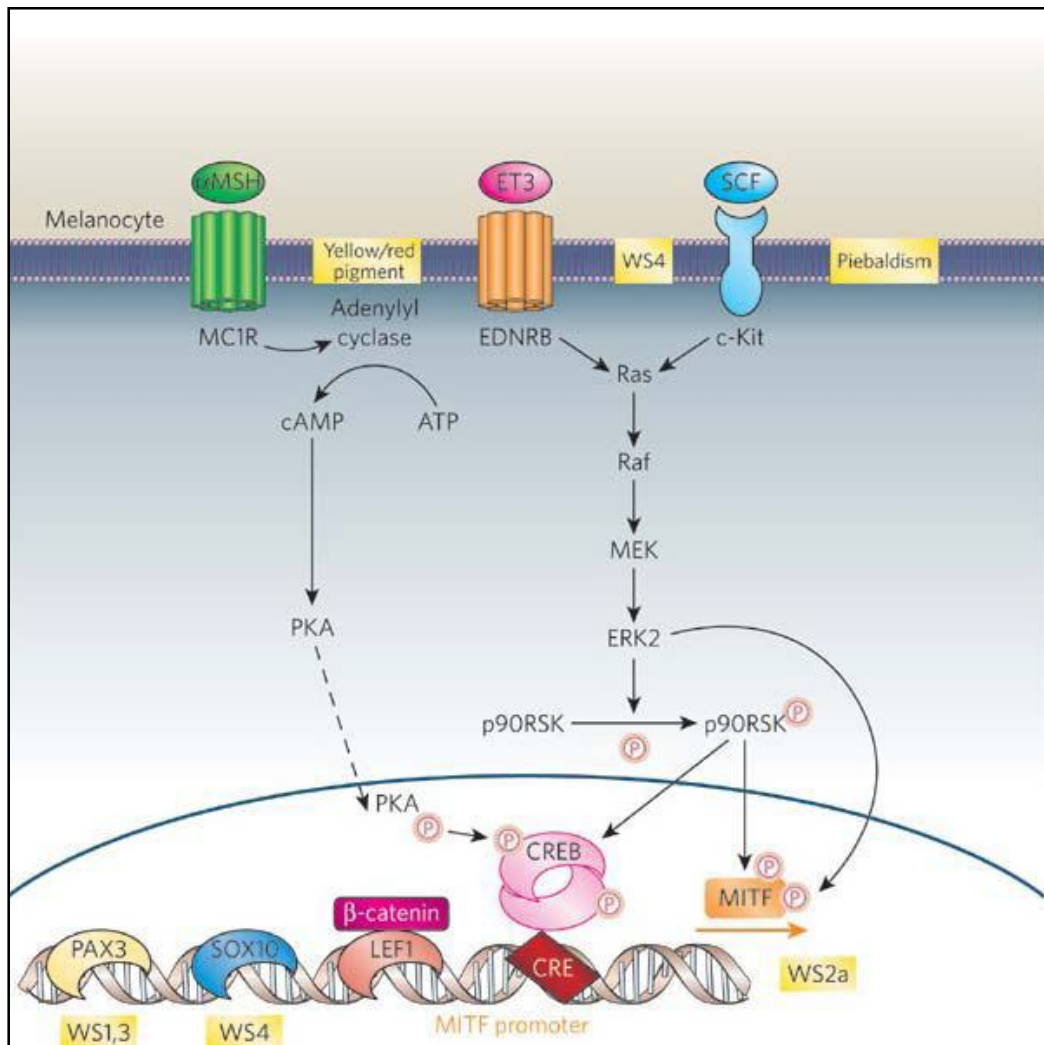


Figure 10: Schéma représentant les principaux gènes impliqués dans la différenciation des mélanocytes au cours du développement embryonnaire.

➤ **C-Kit/Kitl : (14)**

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

➤ **EDN3/EDNRB (14)**

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

B. HISTOLOGIE DE LA PEAU :

1) Fonctions du système cutané.

La peau, l'organe le plus étendu du corps humain (1,5 à 2,0 m²), représente environ 8 % de la masse corporelle. Son épaisseur varie de 1,5 à 4,0 mm selon la région anatomique et les conditions auxquelles elle fait face. Quatre principaux rôles lui sont reconnus :

1-1) Protection :

La peau limite la perte d'eau et protège des stress mécaniques, chimiques, thermiques, radiatifs (ultraviolets) et infectieux.

1-2) Sensation :

La peau est l'organe des sens le plus étendu du corps et renferme les récepteurs sensitifs suivants:

- Mécanorécepteurs pour percevoir les sensations tactiles
- Thermorécepteurs pour détecter les variations de température
- Nocicepteurs pour produire de la douleur à la suite d'un dommage Tissulaire.

1-3) Thermorégulation :

La peau est la principale interface par laquelle l'organisme contrôle sa température interne. Les poils et le tissu adipeux sous-cutané servent d'isolants contre le froid. De plus, un débit sanguin cutané réduit par la vasoconstriction artériolaire permet de minimiser les pertes thermiques. Face à une hausse de la

température interne, un accroissement du débit sanguin favorise le transfert de chaleur à l'environnement par radiation, conduction et convection. L'évaporation de la transpiration comme moyen de perte thermique est important surtout à des températures ambiantes élevées.

1-4) Métabolisme :

Le tissu adipeux sous-cutané (hypoderme) représente une réserve importante d'énergie sous forme de triglycérides principalement. La vitamine D est synthétisée dans la peau par photoréaction en présence des rayons ultraviolets pour compléter l'apport alimentaire. La peau est la cible et le site de transformation de nombreuses hormones en plus de produire certains facteurs de croissance.

1-5) La fonction sociale

La peau est la partie la plus visible du corps humain. Elle s'offre le plus facilement à l'examen physique et constitue un des premiers éléments d'appréciation de l'état de santé d'un sujet. Certaines dermatoses ont un retentissement psychique important (psoriasis diffus). Dans certains cas comme la lèpre, il y a un préjudice fonctionnel pouvant aboutir à la marginalisation du sujet avec dépendance vis-à-vis de la société.

D'autres dermatoses comme ceux siégeant sur le visage, posent un problème esthétique qui peut également aboutir à la marginalisation du sujet atteint. La couleur de la peau est un critère principal qui permet de classer les hommes selon la race.

L'appartenance à une race donnée est souvent à l'origine de discriminations et de conflits. (15)

2) Morphologie de la peau humaine.

La peau est un organe composé de l'épiderme, tissu majoritairement épithélial, et du derme, tissu de nature conjonctive. Les cellules épidermiques forment des crêtes épidermiques qui se projettent dans le derme. Celui-ci présente à son tour des projections dans l'épiderme appelées papilles dermiques (figure11). Ces deux structures complémentaires accroissent ainsi la surface de contact et d'attachement entre l'épiderme et le derme (Figure12). Les kératinocytes, d'origine ectodermique, sont les cellules les plus nombreuses de l'épiderme.

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

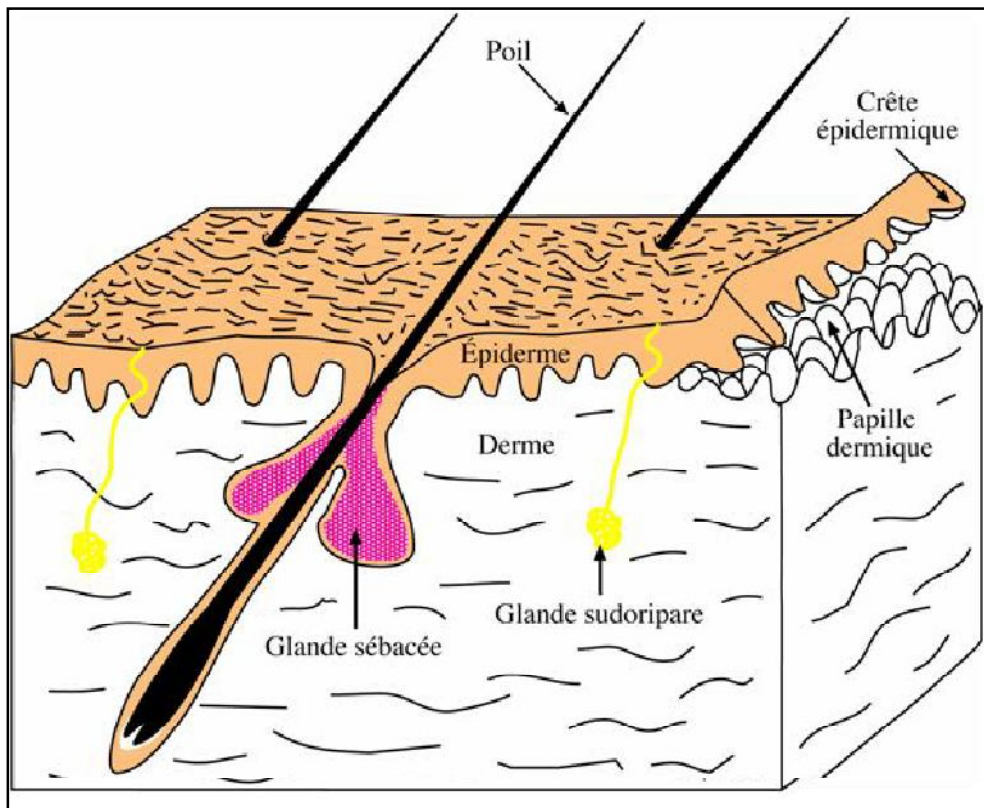


Figure 11 : Schéma de la peau humaine

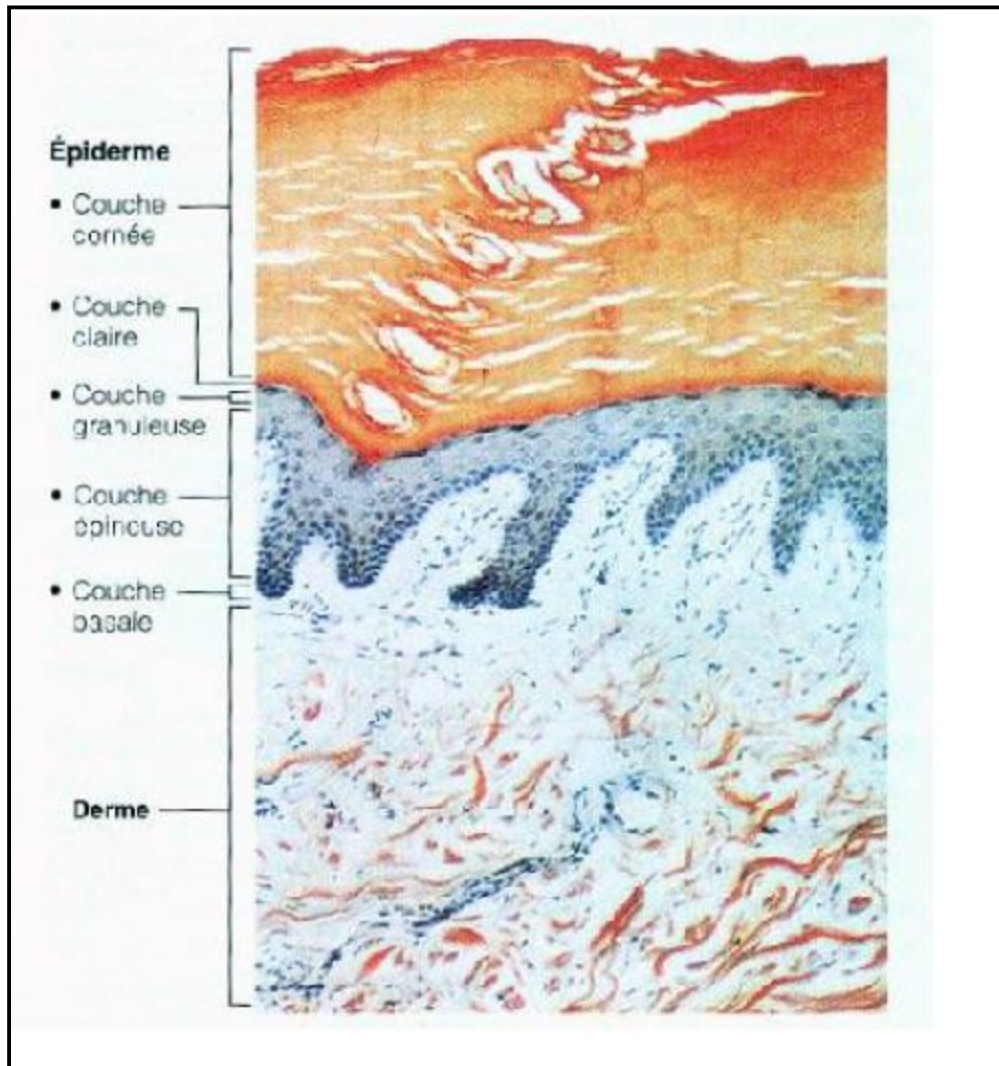


Figure 12 : schéma de la peau normale avec différentes couches de l'épiderme

2-1) Épiderme (16) (17)

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

C'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, c'est-à-dire qu'au niveau de sa couche la plus superficielle, les cellules perdent leur noyau, s'infiltrant de Kératine et desquament. Son épaisseur moyenne varie de 60 à 100 μm et peut atteindre 600 à 700 μm à la plante des pieds et à la paume des mains. Il est constitué principalement (90 %) de kératinocytes, mais également d'autres cellules, et repose sur une membrane basale qui le sépare du derme (figure 13). La différenciation progressive des cellules de la membrane basale vers la surface de l'épiderme s'accompagne d'une multitude de changements.

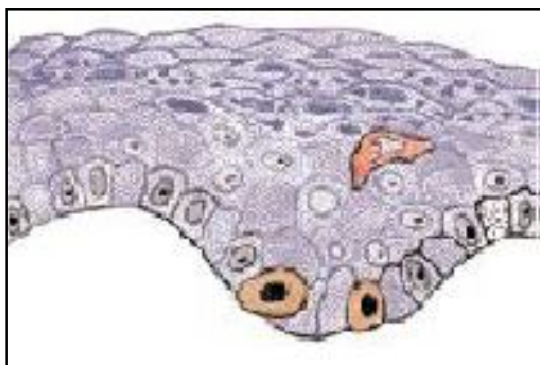


Figure 13 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme

- 1 = kératinocytes
- 2 = mélanocytes
- 3 = cellules immunocompétentes
- 4 = cellules de Merkel

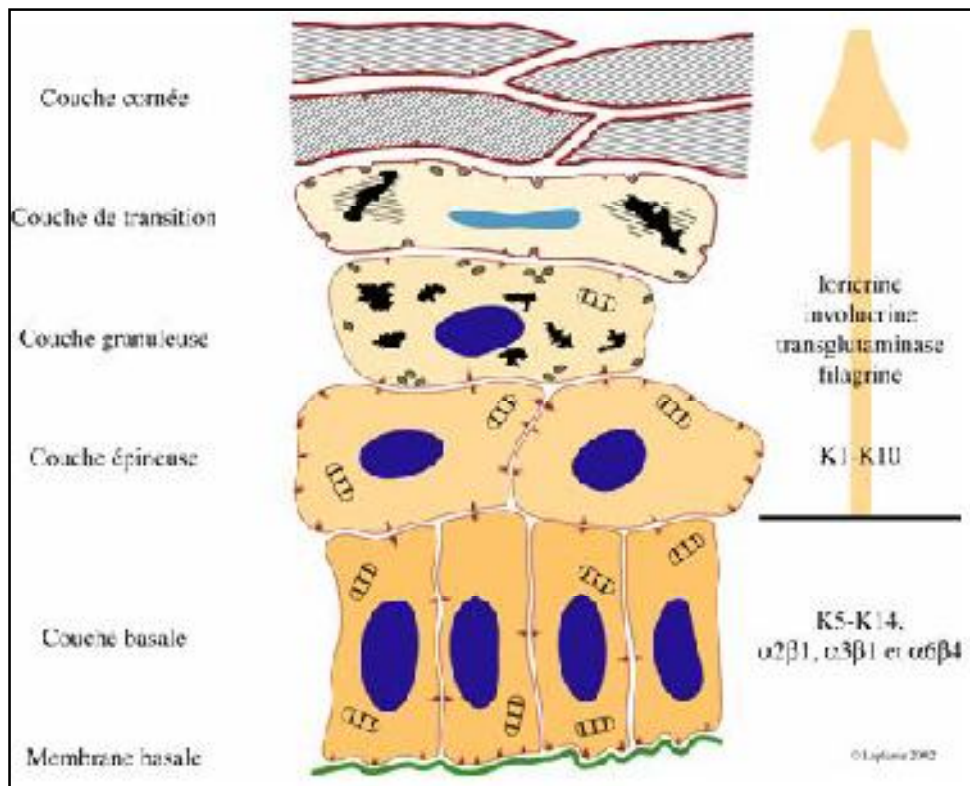


Figure 14 : Schéma de la différenciation épidermique

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

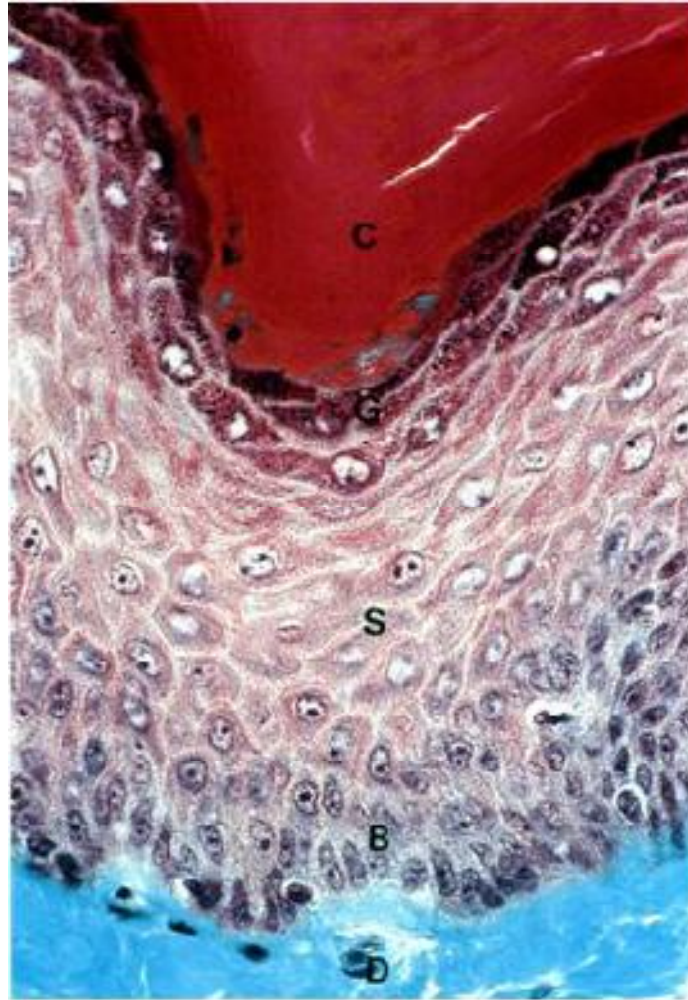


Figure 15 : Histologie de la peau

L'épiderme se compose de diverses couches cellulaires qui se nomment respectivement de la membrane basale vers la surface externe :couche basale ou stratum basale (B), couche épineuse ou stratum spinosum (S), couche granuleuse ou stratum granulosum (G) et couche cornée ou stratum corneum

(C). Le derme (D) est situé en profondeur par rapport à l'épiderme. Coloration au trichrome de Masson, facteur d'agrandissement 600 x. D'après Wheater et coll. (1993) pp.

2-1-1) La couche basale

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

Entre ces cellules sont disposées des cellules dendritiques (les mélanocytes et les cellules de Langerhans), et les cellules de Merkel (figure 15). La cohésion entre ces cellules est assurée par un ciment intercellulaire constitué essentiellement de lipides.

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

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

2-1-2) La couche épineuse

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

2-1-3) La couche granuleuse

Elle est formée d'une à quatre assises de cellules aplaties dont le noyau est entouré de grains noirs ou grains de kérato-hyaline. Cette couche est normalement absente sur les muqueuses. Au-dessus de la couche granuleuse de l'épiderme palmaire et plantaire, se disposent des cellules translucides remplies d'une substance appelée éléidine. C'est la couche claire ou stratum lucidum.

2-1-4) La couche cornée

Elle est formée de plusieurs couches de cellules éosinophiles, tassées en lamelles et sans noyau. Ces cellules contiennent un matériel filamenteux, dense, fait de kératine et qui assure une forte cohésion entre les cellules.

Cette couche est plus épaisse au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Les cellules se dessèchent et s'exfolient à la surface de la peau. Cette couche est normalement absente sur les muqueuses.

La vascularisation :

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

2-2) La jonction dermo-épidermique

La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle font de

la jonction dermo-épidermique (JDE) une zone à part entière (b,c). En microscopie optique, après fixation et coloration standard, la JDE n'est pas individualisée. Après colorations spéciales (PAS ou Giemsa lent, notamment),

elle apparaît comme une ligne ondulée où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme, dites « crêtes épidermiques », et celles du derme dans l'épiderme, dites « papilles dermiques », dont l'ensemble forme le derme papillaire. En microscopie électronique, la JDE comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la *lamina lucida* (18) (figure 16), claire aux électrons, et la *lamina densa* (LD), dense aux électrons. En plus de cette ultrastructure de base, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente, au niveau des kératinocytes, des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome avec une plaque sur laquelle s'insèrent les tonofilaments, des filaments d'ancrage et des fibrilles d'ancrage insérées sur des plaques d'ancrage dermiques. Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait, au niveau de la JDE, des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'adhérence dermoépidermique : l'antigène BP 230 (*bullous pemphigoid antigen 230 kDa*) et la plectine (figure 17), au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosome, les laminines 5 et 6 au niveau des filaments d'ancrage et le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.

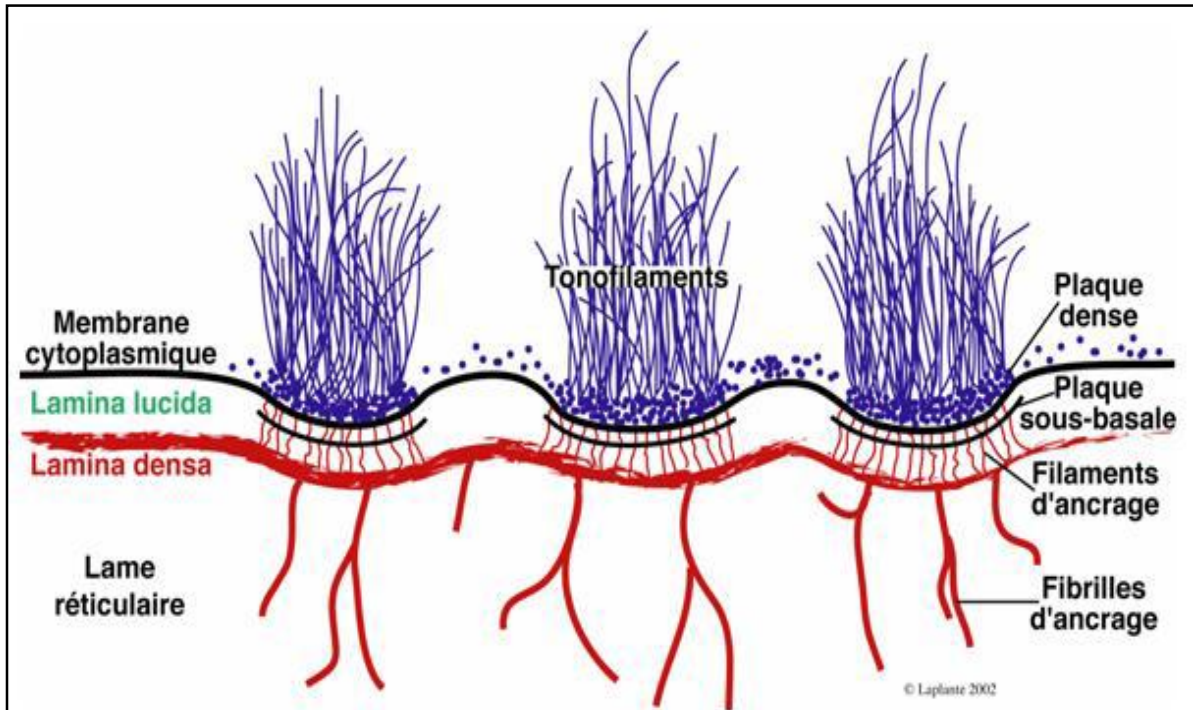


Figure 16 : Aperçu de la jonction dermo-épidermique et des hémidesmosomes

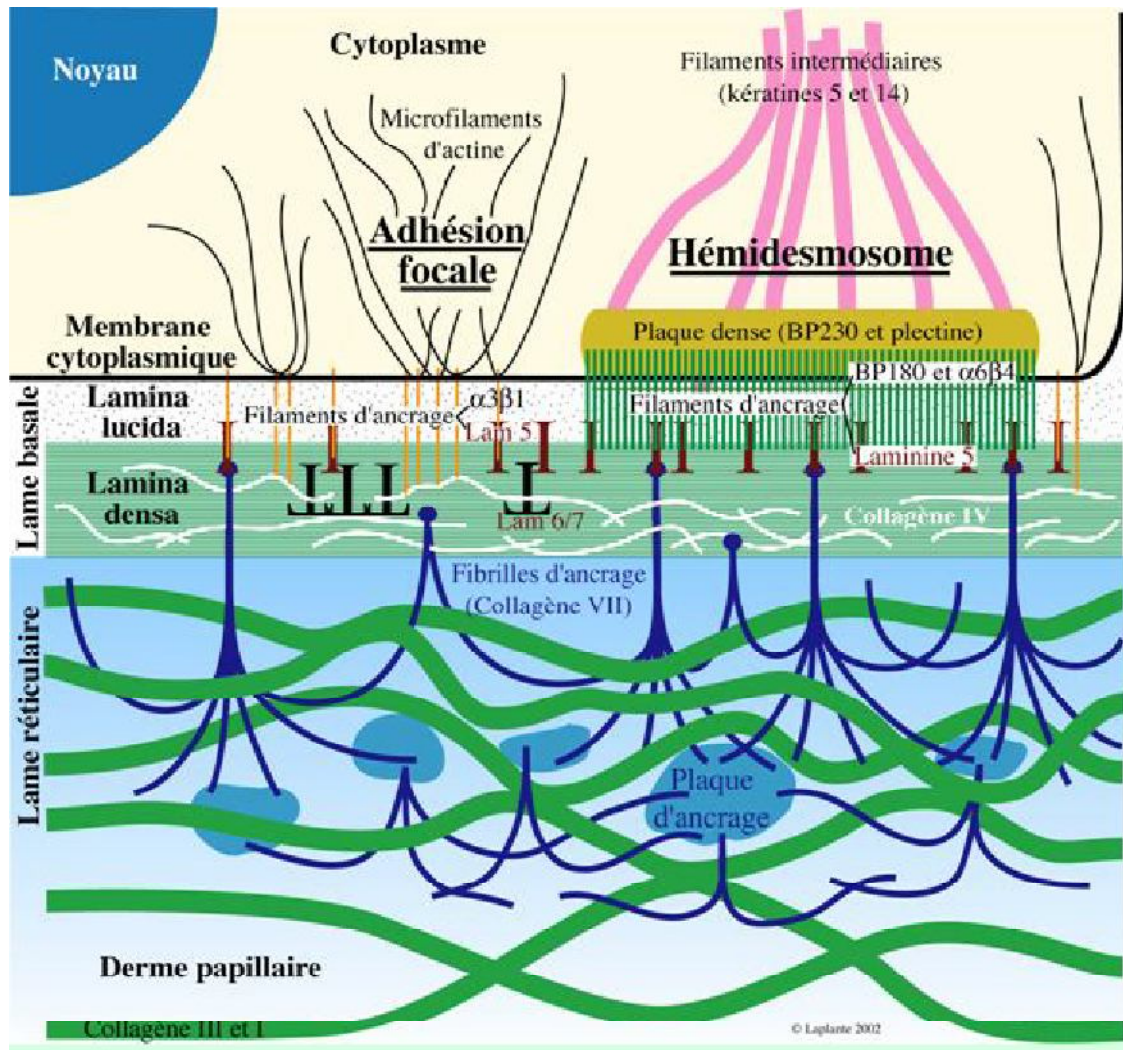


Figure 17 : Organisation de la jonction dermo-épidermique

2-3) Le derme (16,17)

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

2-4) L'hypoderme (16,17)

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

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

3) La peau du nouveau - né, ses particularités (19)

La peau du nouveau-né est rosée. Elle est couverte à la naissance d'une substance grasse blanchâtre constituée de la sécrétion des glandes sébacées et de débris épidermiques: c'est le vernix caséosa qui s'élimine au premier nettoyage. Chez le nouveau-né en position allongé, la peau prend un aspect érythémateux sur les parties déclives. Cet érythème est physiologique, transitoire et prend le nom de Cutis marmorata.

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

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

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



III : La pigmentation

de la peau



A) BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PIGMENTATION

1) La mélanine et son rôle

A l'état normal, la mélanine joue un rôle prépondérant dans le déterminisme de la couleur de la peau. Le rôle de la mélanine est de protéger la peau contre les rayonnements ultraviolets du soleil qui accentuent le processus de vieillissement et les risques de cancer de la peau. Au cours du vieillissement, ces pigments de mélanine semblent perdre progressivement leur propriété. Sur ce point, les scientifiques ne sont pas tous d'accord. Pour certains, le nombre de pigments irait en diminuant au fur et à mesure du vieillissement.

Pour d'autres, il s'agirait d'un problème de distribution de ces pigments dans la peau, ce qui expliquerait l'apparition des taches dites de vieillesse [20].

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

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

En effet lorsque la peau est exposée aux rayonnements UV, elle réagit par un accroissement de la pigmentation constitutive (ou basale) de l'individu. On parle alors de pigmentation additionnelle, ou photo-induite. Cette pigmentation additionnelle se manifeste d'abord par une pigmentation immédiate et peu protectrice puis par une pigmentation retardée à l'effet protecteur plus important.

La pigmentation immédiate (ou phénomène de Meirowski) est une pigmentation légère qui apparaît quelques minutes après l'exposition solaire. Principalement due aux radiations visibles et aux rayons UVA, elle correspond uniquement à l'oxydation des mélanines déjà présentes dans les mélanocytes. Elle n'induit donc pas d'augmentation de la population mélanocytaire, ni d'activation de la synthèse mélanique [21].

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

L'intensité de la pigmentation additionnelle est extrêmement variable selon les individus et dépend notamment du niveau de leur pigmentation basale. Cette diversité de pigmentation est elle-même le reflet de différences notoires dans le processus de mélanogénèse, puisque chaque mélanocyte synthétise et libère les deux types de pigments mélaniques mais en quantité plus ou moins importante et dans des proportions variables.

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

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

Tableau. I : Classification phototypique de Fitzpatrick

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

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

2) Physiologie de la mélanogenèse

2-1) Aspects morphologiques

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la synthèse de mélanines dans la peau. Les précurseurs des mélanocytes, appelés mélanoblastes, apparaissent dans la crête neurale, puis, entre la 4^e et la 8^e semaine de la vie embryonnaire migrent vers la peau. A ce niveau, les mélanoblastes se différencient en mélanocytes et acquièrent la capacité de synthétiser un organite spécifique contenant de la mélanine, le mélanosome [102]. Les mélanocytes siègent dans l'assise basale de l'épiderme et ils ont une morphologie dendritique permettant le transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Le mélanocyte constitue alors avec les kératinocytes l'unité épidermique de mélanisation (fig.18).

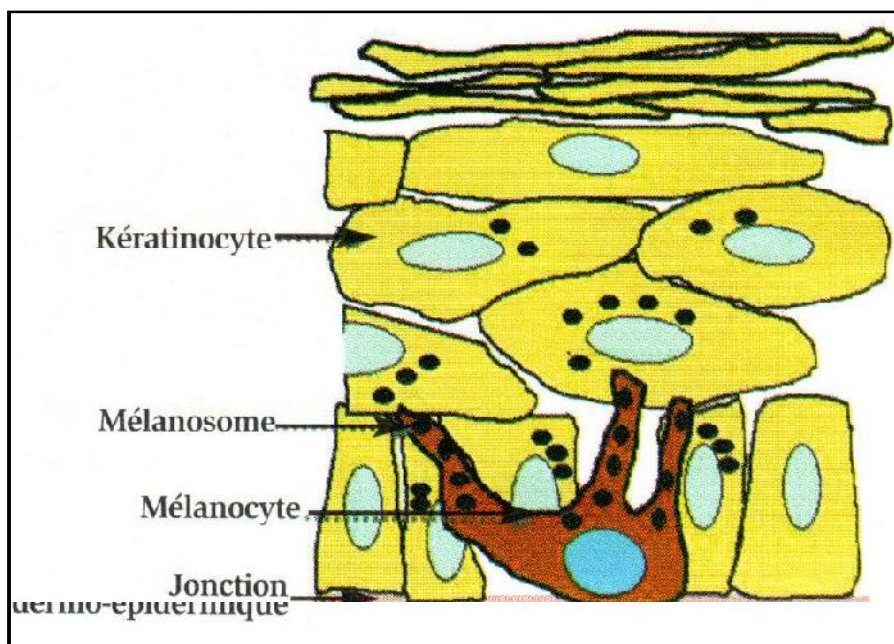


Fig.18 : Unité épidermique de mélanisation [22]

En début de synthèse les mélanosomes se présentent comme des vésicules rondes et incolores. En fin de maturation des mélanines, ils sont ovoïdes et opaques parce que remplis de pigment mélanique. Leurs maturations passent par quatre stades (fig.19) :

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

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

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

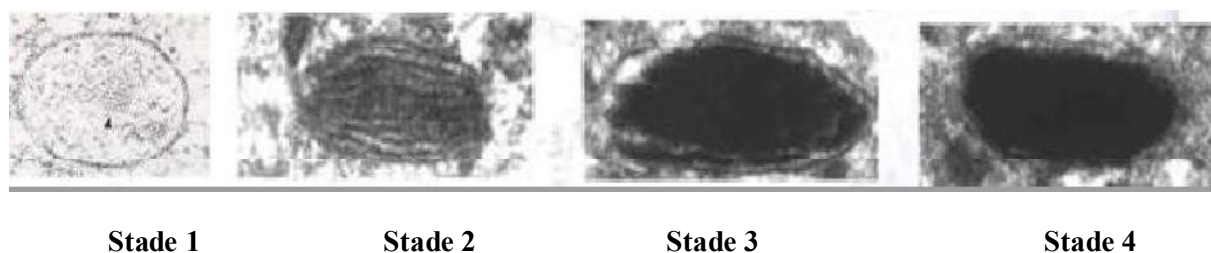


Fig.19 : Cycle de maturation d'un mélanosome

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

Lors de la migration des kératinocytes vers les couches superficielles de l'épiderme, la membrane des mélanosomes va être progressivement digérée par des enzymes, plus ou moins facilement selon la morphologie des mélanosomes, ce qui explique en partie la couleur de la peau [23].

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

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

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

C'est donc lorsque les mélanosomes sont phagocytés (avalés) que l'on obtient les différentes couleurs de la peau. Dans la peau des peuples négroïdes de l'Afrique, les mélanosomes complets avec la totalité de leur mélanine survivent à l'intérieur des kératinocytes et ceci donne à la peau sa couleur foncée. Dans les peaux des personnes claires, les peuples caucasiens, des substances chimiques à l'intérieur des kératinocytes dégradent les mélanosomes et parfois même détruisent la mélanine, ce qui résulte en une peau plus claire.

Les différences de pigmentation ne reposent donc pas sur le nombre de mélanocytes mais sur le type de mélanine, la taille des mélanosomes et le niveau de dégradation dans les kératinocytes [24].

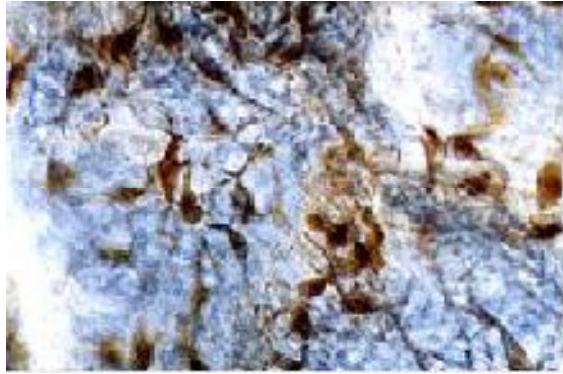


Fig.20 : Coloration révélant la synthèse de mélanine dans les mélanocytes

Pour résumer, la mélanisation peut être schématisée par les stades suivants (fig.21) [25]:

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

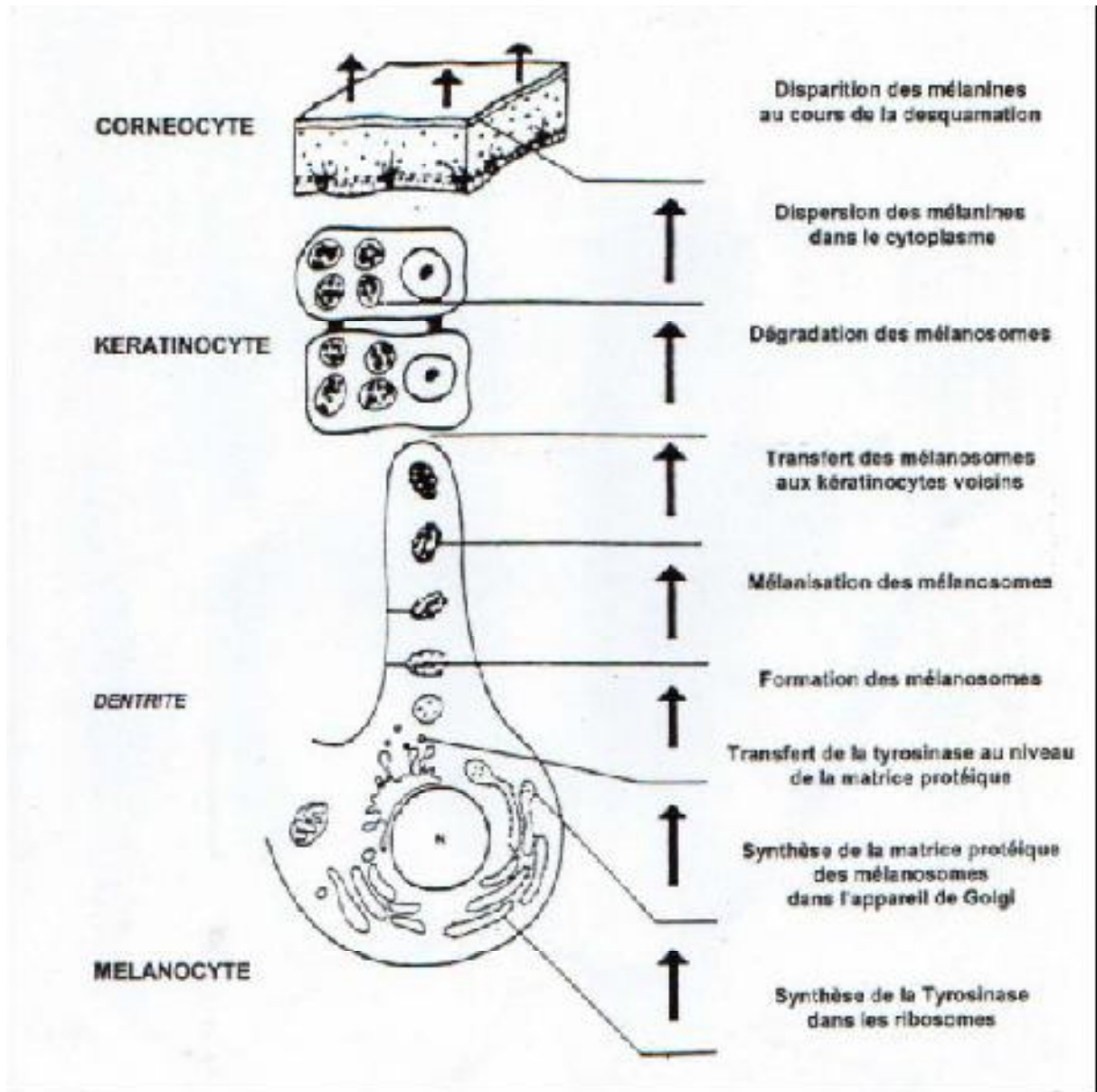


Fig. 21 : Les différentes étapes de la mélanogénèse [26]

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

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

2-2) Aspects biochimiques

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

(fig.22).

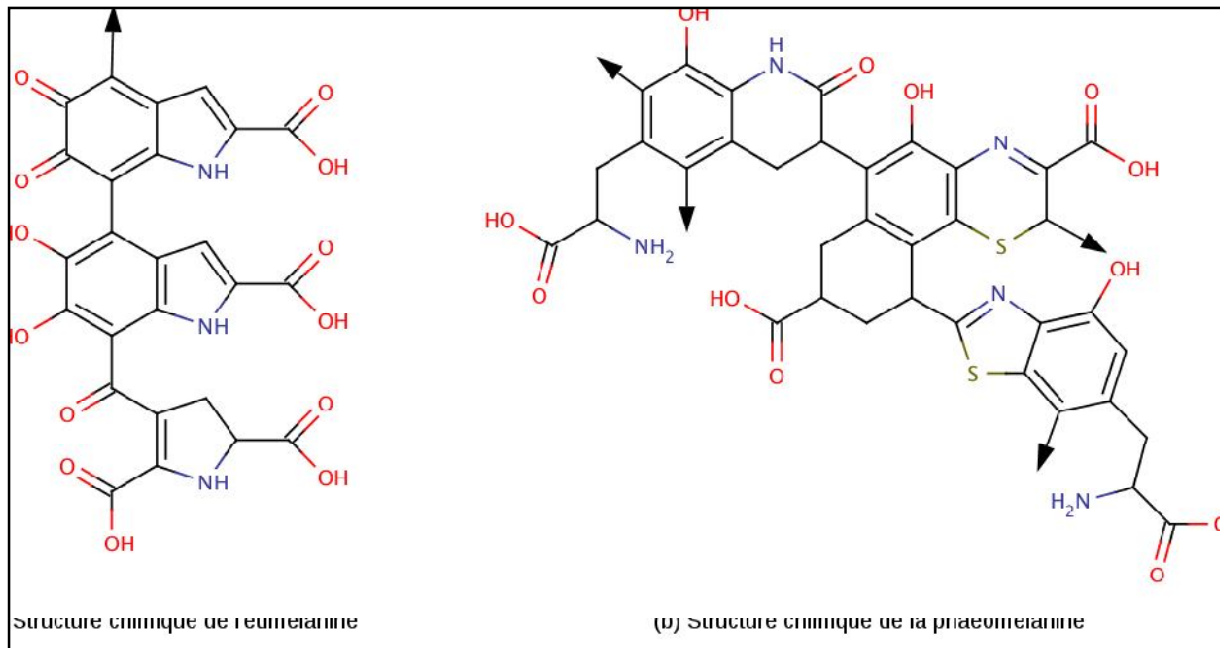


Fig.22 : Structure chimique de l'eumélanine (a) et de la phaeomélanine (b)

Toutefois, tous les pigments mélaniques proviennent d'une voie de synthèse commune, partant d'un acide aminé, la tyrosine et mettant en jeu une enzyme-clé, la tyrosinase, agissant sur plusieurs stades de cette biosynthèse (fig.23).

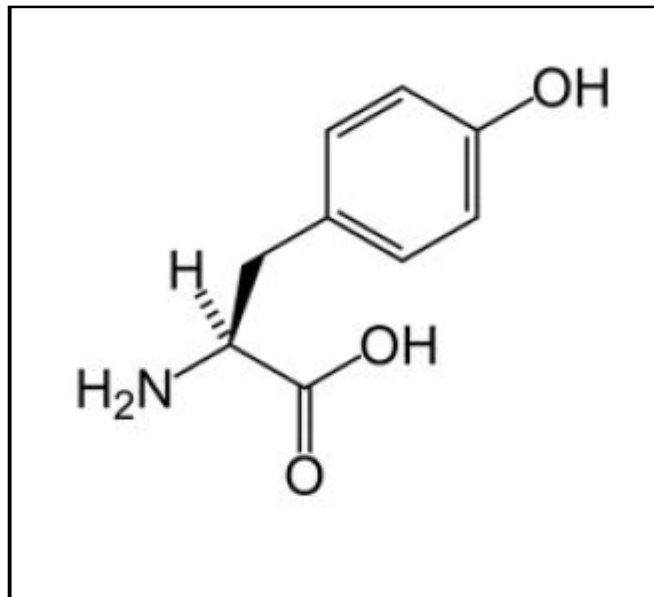


Fig.23: Structure chimique de la tyrosine

Deux autres enzymes interviennent dans ce processus de synthèse : les *tyrosinases related protein 1* et 2 (TRP1, TRP2) [27].

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

À partir de la DOPAquinone deux voies sont possibles, l'une conduit à la phaeomélanine, l'autre à l'eumélanine. En présence de cystéine, un acide aminé riche en soufre, la DOPAquinone est transformée en Cystéinyl-DOPA, intermédiaire dans la synthèse de phaeomélanine. En absence de cystéine, de l'indole 5-6 quinone est formé et c'est l'eumélanine qui sera synthétisée (fig.24).

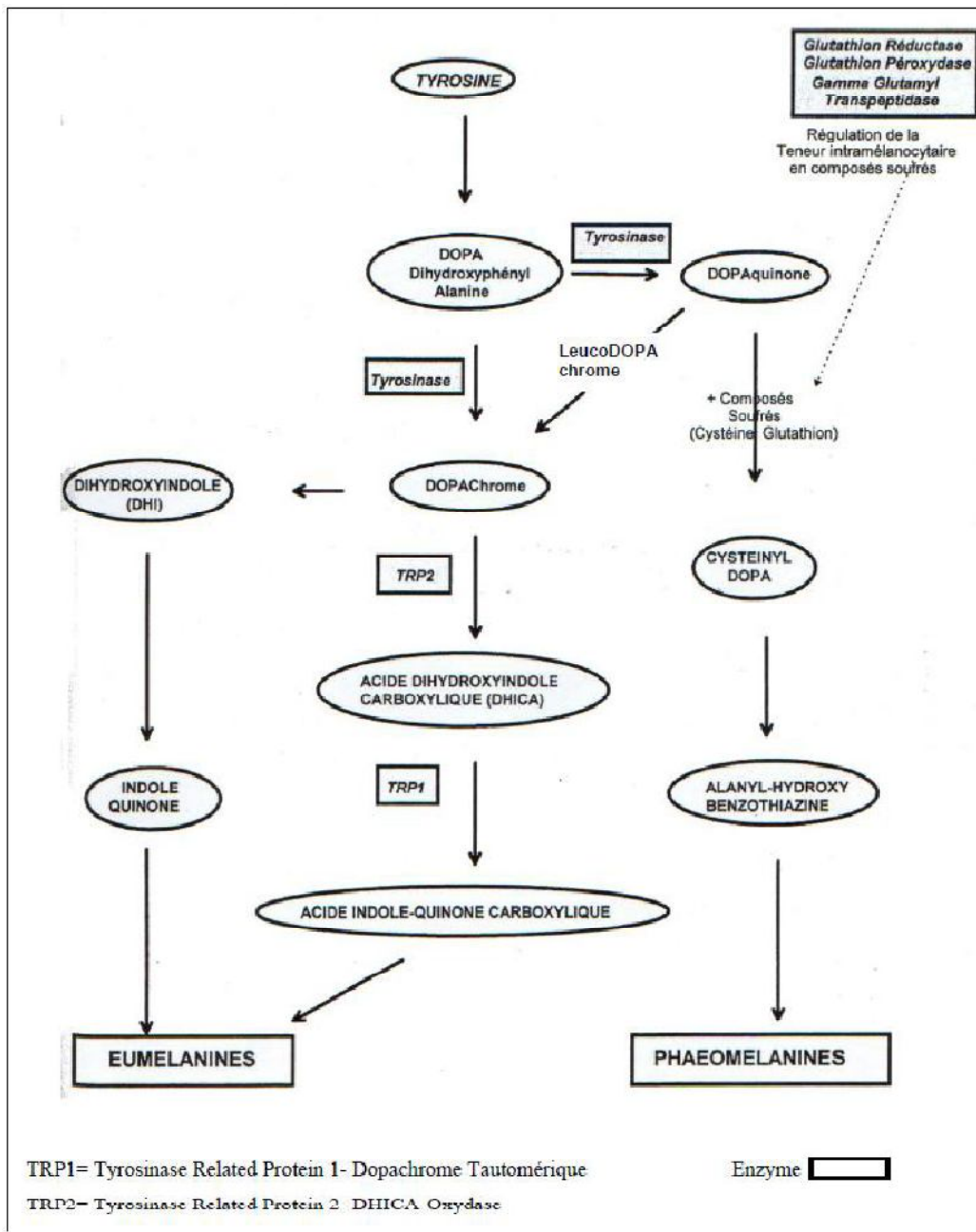


Fig.24: Biosynthèse des mélanines [22]

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

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

3) Contrôle de la mélanogenèse

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

De nombreux gènes agissant sur la cellule pigmentaire ont été identifiés et caractérisés, dont les produits sont des protéines contrôlant la synthèse des mélanines, des protéines de structure des mélanosomes, ou contrôlant la biogénèse et le transport des mélanosomes.

Il existe également un contrôle hormonal par les hormones hypophysaires à action mélanotrope (α -MSH, β -MSH, α -LPH, ACTH 1-39), les oestrogènes et la testostérone.

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

E2, vont déclencher la cascade de synthèse de la mélanine et être à l'origine de la formation d'une tache pigmentaire [22].

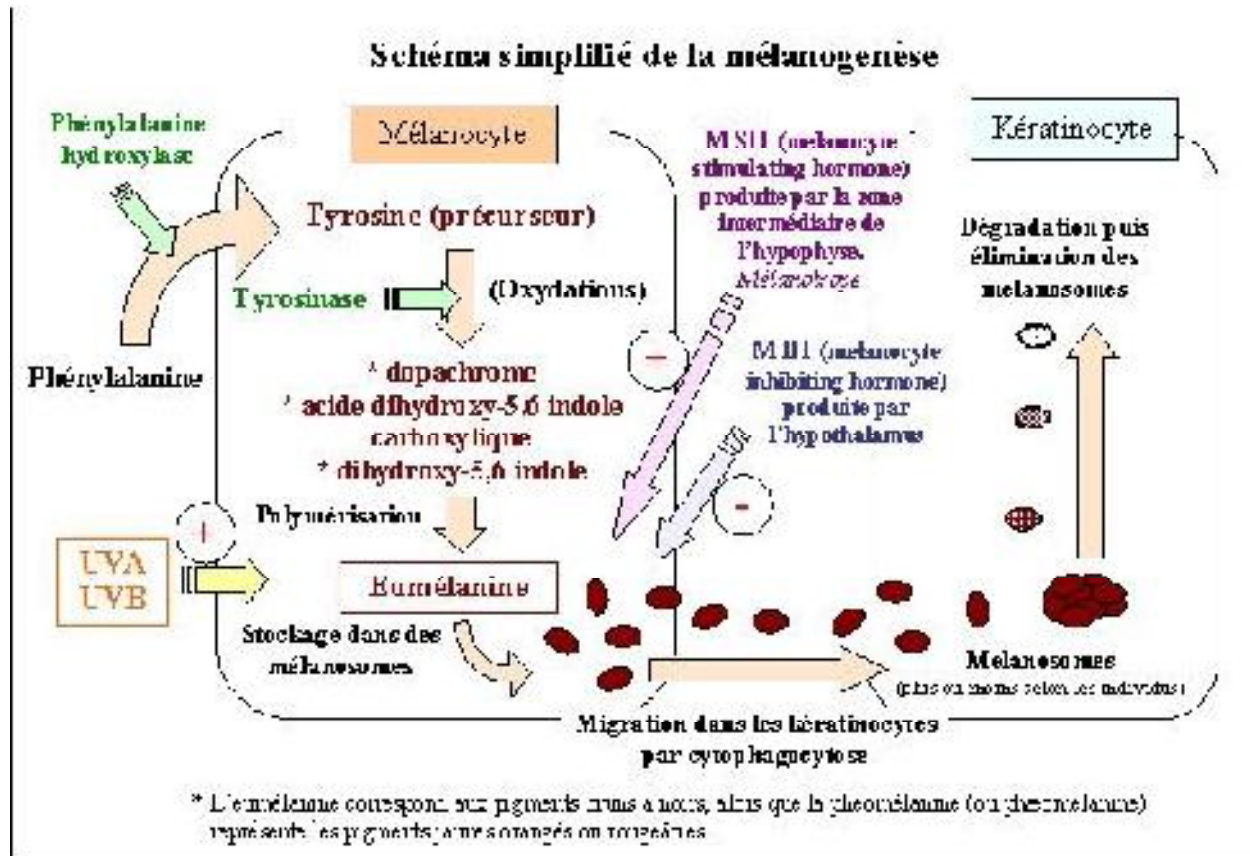


Figure 25: Schéma simplifié de la mélanogénèse.



IV : Les hyperpigmentations



Provoquées par un excès de mélanine dans la peau, les hyperpigmentations sont sous la dépendance de facteurs intrinsèques (facteurs endocriniens, métaboliques, génétiques) ou extrinsèques (agents photosensibilisants, physiques, chimiques, inflammatoires...) parfois étroitement liés et difficiles à préciser. Si la plupart des hyperpigmentations résultent d'un trouble de la mélanogénèse, avec activité accrue au niveau des mélanosomes, certaines sont la conséquence d'un transfert plus important du pigment dans les kératinocytes de la couche de Malpighi, d'autres d'une accumulation de mélanine dans le derme.

A) LES HYPERPIGMENTATIONS GENETIQUES

1) Les hyperpigmentations génétiques épidermiques

1-1) Les éphélides ou taches de rousseur

Fréquentes chez les sujets roux ou blonds (phototype I ou II), les taches de rousseur sont des manifestations cutanées physiologiques, isolées, dénuées de signification pathologique et transmises comme un caractère autosomique dominant. Elles apparaissent comme des hyperpigmentations maculeuses, localisées, de petite taille (1 à 3 mm), de teinte brun clair ou ocre, siégeant au niveau du visage (nez, joues) et sur les zones photo-exposées (dos des mains, décolleté, haut du dos) (fig.26).

Elles apparaissent dès la petite enfance et s'atténuent avec l'âge.

Histologiquement, elles sont en rapport avec une hypermélaninose. Le gène du récepteur à la mélanocortine MCR-1 est le gène majeur de prédisposition aux éphélides. L'association d'un phototype clair et d'éphélides est un marqueur de risque de cancer cutané [28].



Fig.26 : Exemple d'éphélides

1-2) Les lentigos

Les lentigos sont des macules de petite taille (généralement moins de 5 mm, mais il y a des exceptions), bien limitées, de teinte brun foncé à noir. Histologiquement, ils sont en rapport avec une hypermélanoctose associée à une élongation des crêtes épidermiques. Le lentigo simplex et le lentigo actinique sont les deux principaux types de lentigos. Les lentiginoses sont des syndromes rares comportant des lentigos multiples avec une disposition particulière.

Certaines de ces lentiginoses comportent en plus des anomalies extra-cutanées spécifiques [29].

▪ Lentigo simplex

Le terme de lentigo simplex désigne tout lentigo survenant indépendamment de l'exposition solaire. Les lentigos simplex peuvent survenir sur n'importe quel endroit de la peau y compris les paumes de mains et les plantes de pieds, sur les muqueuses orale et génitale, ainsi que dans l'ongle [29] (fig.27).



Fig.27 : Exemple de lentigo simplex

▪ **Lentigo actinique**

Le terme de lentigo actinique désigne tout lentigo induit par les rayons UV. Les lentigos actiniques surviennent donc sur les régions exposées au soleil, en particulier le visage et le dos des mains, mais persistent ensuite même en l'absence d'exposition solaire.

Ils ont une taille variable de quelques millimètres à quelques centimètres (fig.28). Ils sont présents chez 90% des sujets caucasiens de plus de 60 ans. En théorie, la distinction clinique entre éphélide et lentigo actinique repose sur l'âge de survenue et la persistance ou non en l'absence de soleil, mais en pratique cette distinction n'est pas facile [29].

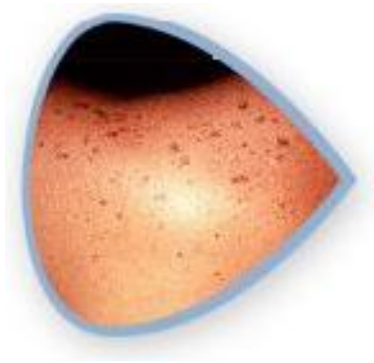


Fig.28 : Exemple de lentigo actinique

1-3) Les taches café-au- lait

Les taches café-au-lait (TCAL) se présentent comme des macules brunes, de couleur homogène, dont la taille peut varier de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres. Histologiquement, elles sont semblables aux éphélides, en rapport avec une hypermélaninose (fig.29). Ces lésions, le plus souvent présentes à la naissance, sont en général isolées. Toutefois, les TCAL peuvent également être un marqueur cutané de nombreux syndromes complexes. Parmi ceux-ci, les neurofibromatoses recouvrent plusieurs entités bien distinctes dont seules certaines comportent des TCAL. La plus fréquente et la mieux étudiée est la neurofibromatose de type 1 (NF-1) ou maladie de Von Recklinghausen, qui est aussi la seule pathologie pour laquelle des critères précis fixant les limites de normalité des TCAL ont été établis [30,31].







Fig.29: Exemples de taches café-au-lait (service P4 hôpital d'enfant de RABAT)

2) Les hyperpigmentations génétiques dermiques

2-1) Les taches mongoliques

Fréquente chez les sujets asiatiques et noirs, ces taches réalisant cliniquement des macules gris-bleu, siègent sur les lombes et les fesses. Présentes à la naissance, elles disparaissent le plus souvent au cours de l'enfance (fig.30).

Elles sont dénuées de toute signification pathologique.





Fig.30: Exemples de taches mongoliques (service P4 hôpital d'enfant de RABAT)

2-2) Les naevi

On distingue les naevi d'Ota et d'Ito.

Il s'agit de macules pigmentées bleu-ardoisé ou grisâtres, à la localisation unilatérale.

Congénitaux, ces naevi sont présents le plus souvent à la naissance, mais apparaissent quelquefois à l'adolescence.

Ces lésions sont beaucoup plus fréquentes chez les asiatiques, surtout les femmes.

Le naevus bleu est, quant à lui, une lésion nodulaire acquise, arrondie, bien délimitée, de petite taille, de surface lisse et dont la couleur varie du bleu au bleu foncé presque noir.

2-2-1) Naevus épidermique : (Patients du service P4 HER)

a) Naevus cicatriciel



b) Naevus de Becker



c- Naevus congénital satellite



d- Naevus congenital geant



2-2-2) Naevus dermique :

a-Naevus d'ota



2-3) L'incontinentia pigmenti ou maladie de Schulzberg

Cette hyperpigmentation, très caractéristique par sa disposition dite en éclaboussures, en jet d'eau ou en feu d'artifice, est une affection rare, atteignant presque exclusivement les individus de sexe féminin et ce à partir de l'âge de 6 mois. On observe des macules, à contours déchiquetés, de couleur brun grisâtre ou bleue, siégeant sur le thorax, l'abdomen et la racine des membres, respectant le visage et les muqueuses.

Cette affection rare a une transmission dominante liée au chromosome X et concerne donc presque exclusivement les sujets féminins. L'hyperpigmentation constitue le troisième stade lésionnel de la maladie [32].



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



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

3) Les hyperpigmentations génétiques de classement difficile

Ce sont par exemple :

- L'acromélanose, caractérisée par une hyperpigmentation diffuse des doigts, survenant dans l'enfance, chez des sujets de race noire ou mongoloïde ;
- L'hyperpigmentation familiale progressive de Chernosky, hypermélanose diffuse en gouttes, en traînées ou en tourbillons pouvant atteindre la totalité du tégument ainsi que les muqueuses.
- L'anémie de Fanconi, se traduisant par une pigmentation diffuse, criblée d'une multitude de taches achromiques et de rares tâches plus pigmentées.
- La dyskératose congénitale de Zinsser-Cole-Engman, voisine du syndrome précédent sur un plan clinique, et qui s'observe plus souvent chez des garçons ;
- L'acanthosis nigricans bénin ou juvénile, caractérisé par un épaissement du tégument, une hypertrophie épidermique et une hyperpigmentation d'aspect grisâtre, chamois ou brunâtre, pouvant même être noire intense.

B) LES HYPERPIGMENTATIONS SECONDAIRES

1) Les hyperpigmentations métaboliques

Une hyperpigmentation peut s'observer dans un grand nombre d'affections métaboliques.

1-1) Hémochromatose juvénile type 2 :

Les troubles de la pigmentation s'observent aussi bien au cours des hémochromatoses primaires que secondaires. Sur le plan histologique coexistent une hémosidérose et une hypermélanose. Le taux sérique de ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine sont très élevés et le diagnostic peut être confirmé par une recherche d'une mutation du gène de l'hémochromatose et/ou une biopsie hépatique. La peau a une couleur brune avec un reflet métallique grisâtre caractéristique, presque noir, ce qui lui confère un aspect sale, mal lavé. L'accentuation de la pigmentation cutanée débute et prédomine aux zones exposées et dans les plis. (33)

1-2) La maladie de Wilson :

Une hyperpigmentation a été rapportée au cours de cette maladie, une maladie génétique secondaire liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme et se manifestant par des atteintes du foie et du système nerveux, elle touche l'enfant entre 10-14 ans, le diagnostic peut être posé par le dosage de la ceruléoplasmine dans le sang et par une biopsie du foie. L'hyperpigmentation prédomine au niveau des membres inférieurs (34)

1-3) Maladie de Gaucher :

Une hyperpigmentation prédominante à la face, ressemblant au chloasma (taches brunes sur le visage), une hyperpigmentation symétrique des membres inférieurs, à bordure inférieure nette et à bordure supérieure irrégulière, peut se voir au cours de la maladie de Gaucher (déficit en bêtaglucosidase). Une atteinte des muqueuses buccales et conjonctivales est possible. Il s'y associe d'autres signes dermatologiques comme des pétéchies cutanéomuqueuses et des télangiectasies de la partie supérieure du tronc et du visage. (35)

1-4) Niemann-Pick :

Une hyperpigmentation diffuse prédominante à la face.(36)

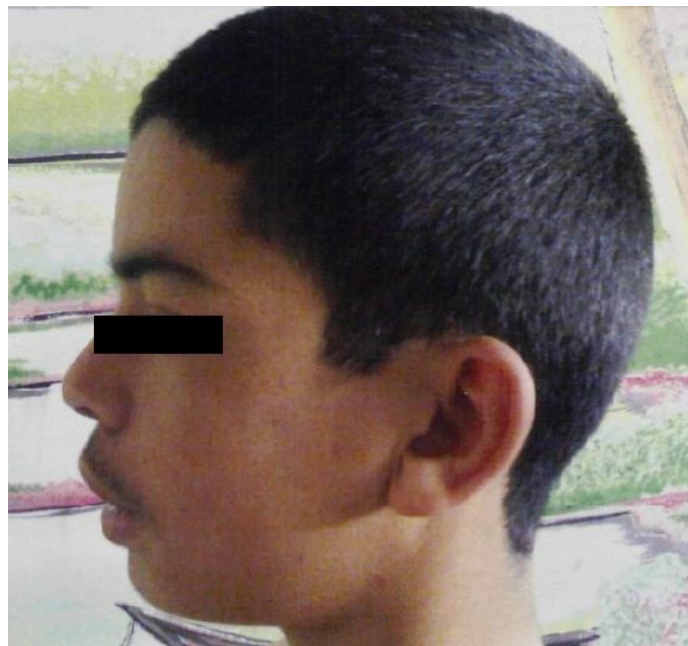


Figure 31 : (Il s'agit d'un enfant de sexe masculin âgé de 14ans atteint de la maladie de niemann-pick de type C présentant une hypermélanoze diffuse surtout de la face).

(Service de P4 hôpital d'enfant de RABAT)

1-5) Lipoprotéinose :

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

1-6) Les porphyries :

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

La photosensibilisation est précoce, dès les premiers mois de la vie.

C'est une éruption érythémato-oedémateuse au niveau des zones découvertes (face, dos des mains et des avant-bras), secondairement vésiculobulleuse, évoluant par poussées. Aux bulles, de contenu clair, parfois hémorragique, parfois fluorescent en lumière ultraviolette (UV), succèdent des érosions et des lésions croûteuses postbulleuses qui laissent des cicatrices déprimées, hypo- ou hyperpigmentées. (37)

1-7) L'amylose maculeuse :

Concerne le plus souvent les individus d'origine maghrébine, elle se manifeste habituellement par une macule prurigineuse au niveau de la partie haute du dos (Figure 32), tout comme la notalgie paresthésique qui en représente le principal diagnostic différentiel dans cette topographie.

L'amylose maculeuse peut être généralisée et se manifester par une hyperpigmentation diffuse. (38)



Figure 32 : amylose maculeuse.

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

Des hyperpigmentations peuvent se voir par ailleurs au cours d'autres affections métaboliques : (39)

1-8) La cirrhose biliaire primitive :

Mélanodermie diffuse.

1-9) Insuffisances rénales évoluées :

Une mélanodermie diffuse, grisâtre, qui prédomine aux régions découvertes et respecte les muqueuses.

2) Les hyperpigmentations endocriniennes

Plusieurs pathologie endocriniennes peuvent occasionner des hypermélanoses de type addisonien faites de : mélanodermie diffuse qui Prédomine aux zones habituellement pigmentées, aux zones soumises à des frottements ou des traumatismes répétés et dans les plis palmoplantaires. Une atteinte de toutes les muqueuses est possible et la présence de taches ardoisées dans la cavité buccale est un signe classique de la maladie d'Addison (40)

Cette hypermélanose se voit aussi au cours du : (41)

- Syndrome de Cushing
- Syndrome de Nelson
- L'acromégalie
- Phéochromocytome
- syndrome carcinoïde
- L'hyperthyroïdie
- Une hyperpigmentation des organes génitaux a été rapportée dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (42)
- Adénomes hypophysaires : occasionnent parfois des lentiginoses systémiques.



Figure 33 : Garçon de 7ans hospitalisé pour maladie d'Addison et qui présente une hypermélanose diffuse : visage, lèvres, membres supérieurs et inférieurs lui conférant un aspect « sale ».(service P4 hôpital d'enfant RABAT)

3) Les hyperpigmentations carenciales ou nutritionnelles

De nombreuses carences alimentaires peuvent être responsables de troubles pigmentaires : l'avitaminose A, la pellagre, le scorbut ou encore l'anémie de Biermer.



Figure 34 : Mélanonychie.

4) Les hyperpigmentations toxico-médicamenteuses

Elles sont fréquentes et un certain nombre de médicaments administrés (tableau 2), lorsqu'ils sont utilisés par voie topique ou par voie générale, sont susceptibles d'induire une pigmentation cutanée de couleur variable. Ce sont des hypermélanoses localisées ou diffuses, d'aspect polymorphe, parfois assez évocatrices, voire spécifiques des médicaments en cause [43].

Les mécanismes mis en jeu et responsables de la pigmentation ne sont pas toujours connus.



Figure 35 : Hyperpigmentation secondaire à la prise de l'amoxicilline (amoxil*).



Figure 36 : Hyperpigmentation secondaire
à la prise des antibacillaires.

Tableau 2 : Les agents médicamenteux causes d'hyperpigmentations

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

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

Il peut s'agir d'une induction ou d'une modulation de la synthèse de la mélanine par le médicament, d'une surcharge ou d'un dépôt dermique du toxique, d'une formation d'un complexe entre le médicament ou l'un de ses métabolites et la mélanine, ou d'une pigmentation post-inflammatoire après un épisode de toxidermie...

5) Les hyperpigmentations séquellaires de photosensibilisation

Les taches pigmentées que l'on peut observer lors de certaines photodermatoses de contact sont dues à une stimulation mélanocytaire et à la fuite du pigment mélanique dans le derme, conséquence d'une réaction phototoxique.

La dermite des prés fait partie de cette catégorie. Il s'agit d'une phytophotodermatose, survenant après contact de la peau avec un végétal contenant des furocoumarines.

On évoquera également la dermite pigmentaire des parfums ou dermite en breloque. Il s'agit d'une pigmentation en coulées, siégeant au niveau du cou, de la nuque, des bras et derrière les oreilles, survenant suite à la vaporisation d'un parfum formulé avec des huiles essentielles riches en psoralènes (huile essentielle de bergamote, par exemple).



V : Les Actifs dépigmentant



A) HISTORIQUE

La dépigmentation volontaire est un phénomène étudié depuis de nombreuses années, particulièrement en Afrique sub-saharienne. Dans les années 1960, le pouvoir dépigmentant de l'hydroquinone a été découvert fortuitement aux Etats-Unis suite à la déclaration de plusieurs cas de dépigmentation sur les peaux noires de travailleurs dans plusieurs secteurs industriels. En effet, l'hydroquinone était utilisée comme antioxydant dans l'industrie du caoutchouc et du plastique. Depuis ces déclarations, l'hydroquinone a été utilisée de manière volontaire dans un but d'éclaircissement de la peau. La dépigmentation volontaire a donc débuté dans les années 60 dans la population noire américaine puis les stars du show business ont commencé à vulgariser cette pratique. Dans les années 1970, la dépigmentation volontaire s'est répandue en Afrique du Sud puis dans les autres pays d'Afrique subsaharienne (44).

Les premiers actifs dépigmentants utilisés ont été les sels de mercure, chlorure mercurique, chlorure d'amine mercure.

Le mercure entrant en compétition avec le cuivre, inhibe l'activité de la tyrosinase, supprimant les deux premières phases de la synthèse de la mélanine. La pigmentation existante s'élimine peu à peu par le biais de la desquamation et la coloration de la peau pâlit progressivement.

A moins d'applications très fréquentes pendant des temps longs, il était rare d'aboutir à l'apparition de l'hydrargyrisme. Le mercure étant cependant une substance très toxique, son emploi est interdit en cosmétique et strictement contrôlé en pharmacie [45].

La deuxième génération de dépigmentants a été celle des éthers de l'hydroquinone, dont les propriétés ont été découvertes par hasard. Le benzyl éther d'hydroquinone était utilisé comme vulcanisateur du caoutchouc et les ouvriers noirs qui le manipulaient présentaient systématiquement une dépigmentation des avant-bras en contact avec le produit. D'où les essais réalisés non seulement avec le benzyl éther mais aussi avec d'autres éthers, en particulier le monométhyl éther. Ces éthers, très largement appliqués, étaient capables de provoquer une dépigmentation temporaire pour des concentrations voisines de 10% et une durée d'application de quelques semaines. Ils conduisaient à des dépigmentations définitives avec destruction des mélanocytes pour des concentrations de 20 à 25% et des applications biquotidiennes pendant environ deux ans. Les études toxicologiques réalisées sur ces substances, surtout sur le benzyl éther, ont montré une forte tendance à l'inhibition de la spermatogenèse et un risque de cancer cutané manifeste. Cela a entraîné leur interdiction à l'utilisation cosmétique.

B) MECANISMES D'ACTION :

Composés chimiques, naturels, ou synthétiques, les agents dépigmentants peuvent agir selon plusieurs types de mécanismes :

- Soit en bloquant la voie de synthèse de la mélanine à un niveau donné (inhibition par compétition enzymatique, blocage des sites actifs, suppression de la synthèse ou de la maturation de la tyrosinase)
- Soit en bloquant le transfert des mélanosomes
- Soit enfin, en détruisant les mélanocytes et donc en diminuant le nombre de mélanocytes (mécanisme de mélanocytotoxicité, plus difficile à contrôler).

Il est généralement admis que les dépigmentants connus agissent par une combinaison de plusieurs de ces modes d'action.

Les dépigmentants sont employés à titre thérapeutique et esthétique. A ce titre, ils entrent aussi bien dans la composition de préparations pharmaceutiques que cosmétiques. Ces deux aspects sont d'ailleurs intimement liés dans la majeure partie des cas.

Il existe, de nos jours, de nombreux produits aux propriétés dépigmentantes, mais peu sont utilisables en cosmétologie en raison de leur tolérance médiocre et de la législation en vigueur.

Les différentes stratégies pour limiter les taches sont :

1. **Renforcer la prévention** : les rayons UVA et UVB contribuent pour beaucoup à la synthèse de mélanine. Tous les fabricants intègrent donc

à leurs produits dépigmentants des écrans destinés à limiter l'apparition et la prolifération des taches.

2. **Favoriser la desquamation** : le processus de desquamation permet d'éliminer la mélanine présente dans les couches supérieures de l'épiderme, donc d'éclaircir les taches en faisant disparaître une grande partie de leurs pigments. C'est l'un des principaux modes d'action des acides.
3. **Limiter l'oxydation** : l'oxydation joue un rôle important dans tous les phénomènes de vieillissement et de pigmentation. Il convient donc de la réduire au maximum à l'aide de substances antiradicalaires.
4. **Inhiber la mélanogénèse** : la tyrosinase étant l'enzyme qui induit la synthèse de mélanine à partir de la tyrosine, en l'inhibant on limite la production de mélanine.

La troisième génération de dépigmentants est représentée par l'hydroquinone (fig.38).

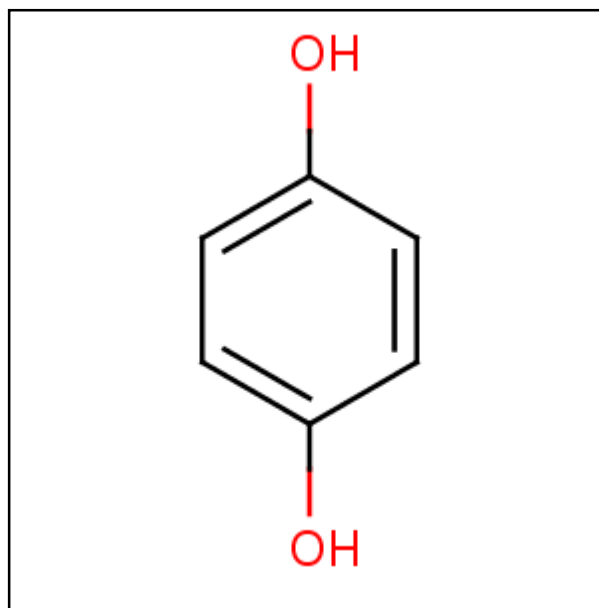


Fig.37 : Formule de l'hydroquinone

L'hydroquinone, comme ses éthers, est un réducteur inhibant les réactions d'oxydation qui conduisent à la formation de la mélanine. Bien que moins active que ses éthers, elle a été longtemps un dernier recours plus ou moins efficace en formulation cosmétique parce que limitée à une concentration de 2%. Depuis janvier 2002 son utilisation est interdite en cosmétique, mais il est toujours possible de formuler l'hydroquinone en préparation magistrale.

Compte tenu de ces interdictions, il y a lieu de différencier les actifs employés dans le cadre pharmaceutique de ceux réservés à la cosmétique.

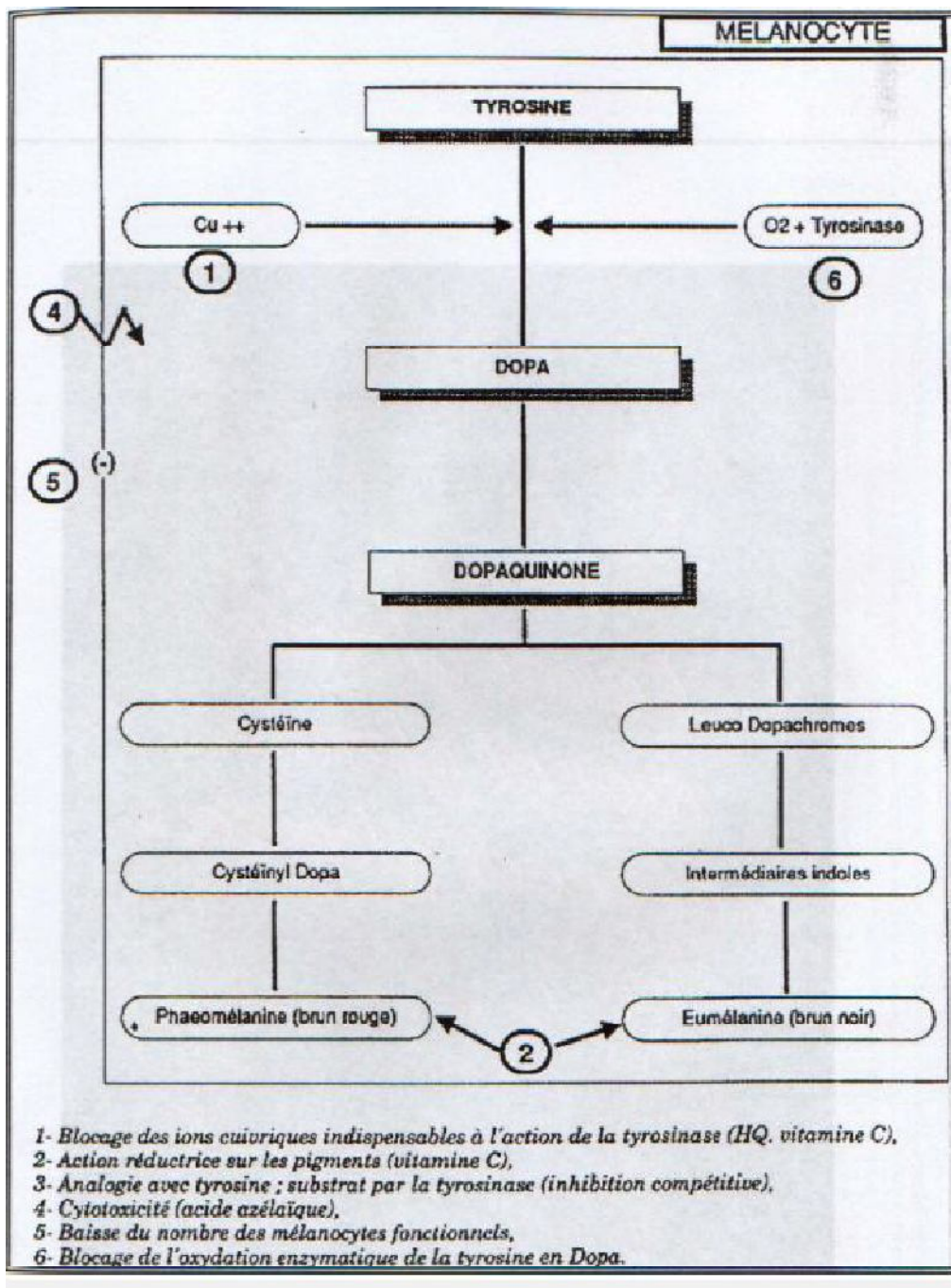


Fig.38 : Mécanismes d'action des dépigmentants sur la mélanogénèse [46]

C) LES ACTIFS D'ORIGINE SYNTHETIQUE

1) L'hydroquinone et ses dérivés

C'est en 1936 qu'Oettel.H observe un éclaircissement des poils chez des chats noirs dont l'eau de boisson était additionnée d'hydroquinone : l'action dépigmentante de l'hydroquinone était découverte ! Cette molécule est utilisée en thérapeutique, depuis 1961, dans les hypermélanoses acquises (mélasma, lentigos séniles). Son efficacité est proportionnelle à sa concentration (on l'emploie à des concentrations comprises entre 2 et 5%, voire 10%).

En ce qui concerne son mécanisme d'action, l'hydroquinone est capable de diminuer le contenu épidermique en mélanine par inhibition compétitive de la tyrosinase. Par ailleurs, elle induit des altérations mitochondriales et des dégradations des mélanosomes dans les mélanocytes.

Depuis le 1er janvier 2001, les produits contenant de l'hydroquinone ne peuvent être délivrés que sous contrôle médical. Une directive européenne interdit en effet l'utilisation de l'hydroquinone dans les cosmétiques dépigmentants.

Seul son usage dans les teintures capillaires reste autorisé, à une concentration maximale de 0,3 %. La décision européenne a été motivée par le potentiel carcinogénétique de l'hydroquinone, qui est un dérivé du benzène.

Dans la pratique, et dans des conditions d'emploi normales, le risque lié aux applications locales serait pourtant faible ou nul. La directive ne précise pas si l'interdiction de l'hydroquinone s'applique aussi à ses éthers (monobenzyléther, monométhyléther) (fig.39).

Cependant, l'hydroquinone est encore prescrite dans des préparations magistrales. Elle est souvent associée à la trétinoïne et à des corticoïdes (trio dépigmentant). C'est le principe de la formule bien connue de Kligman, dont plusieurs études contrôlées ont prouvé l'intérêt: [47]

- Hydroquinone 5 %;
- Acide rétinoïque 0,10 % ;
- Acétate de dexaméthasone 0,10 % ;
- Onguent hydrophile.

Certains y adjoignent 0,20 %d'acide ascorbique, comme anti-oxydant, ou remplacent l'onguent hydrophile par un mélange d'éthanol et de propylène glycol à parts égales.

Cette préparation est assez instable : le pharmacien doit la conditionner en limitant autant que possible le contact avec l'air. Elle sera conservée au frais et à l'abri de la lumière.

L'apparition d'une couleur brune est un signe d'oxydation. La préparation est à renouveler après un mois. On l'applique deux fois par jour, pendant au moins douze semaines. Un traitement d'entretien est ensuite nécessaire. Elle serait davantage active sur les éphélides et les lentigos actiniques que sur les hyperpigmentations post-inflammatoires et les taches café-au-lait.

Il est nécessaire de respecter des conditions d'utilisation particulières pour l'hydroquinone : utiliser un dosage faible en première intention, appliquer de petites quantités de produit sur de petites surfaces, éviter les applications trop fréquentes, limiter la durée d'utilisation.

Éviter également l'exposition au soleil pendant le traitement et utiliser un produit antisolaire pendant et après le traitement. L'usage est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans.

Le seul dérivé d'hydroquinone commercialisé en France est le méquinol (DCI) ou monométhyl éther d'hydroquinone (MMEH).

Après application locale, il est oxydé en radicaux libres toxiques qui endommagent, de manière sélective, la membrane des lipoprotéines des mélanocytes. D'autre part, la synthèse de mélanine est inhibée par la liaison du principe actif à l'enzyme tyrosinase. On a décrit comme effets secondaires des phénomènes irritatifs, des sensibilisations allergiques, ainsi que quelques hyperpigmentations paradoxales. L'aspect des zones traitées est quelquefois inesthétique, avec une dépigmentation en confettis. Exceptionnellement, une hypomélanose peut être observée à distance du site d'application.

Le méquinol est indiqué pour les hyperpigmentations cicatricielles, post-traumatiques, postinflammatoires, phototoxiques, médicamenteuses, ainsi que pour les éphélides. Il ne sera pas employé avant l'âge de 12 ans, ni par principe chez les femmes enceintes ou qui allaitent. On commence par l'utiliser deux fois par jour ; la fréquence d'application diminue ensuite parallèlement à l'amélioration clinique. Son effet est transitoire.

Après obtention d'un résultat satisfaisant, la poursuite d'une application hebdomadaire est nécessaire pour éviter une repigmentation plus ou moins rapide. La durée totale de traitement ne devrait pas dépasser quatre mois et la surface de peau traitée ne pas dépasser plus de 10 % de la surface corporelle. Comme avec les autres dépigmentants, une photoprotection locale rigoureuse est indispensable.

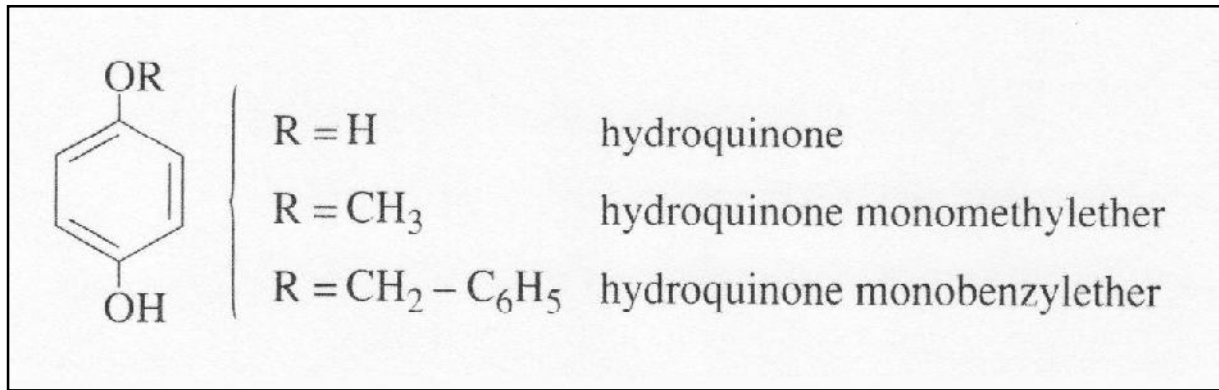


Fig.39: Formule de l'hydroquinone et de ses dérivés

2) Les dermocorticoïdes

L'utilisation topique de certains corticoïdes locaux peut entraîner une dépigmentation cutanée. De ce fait ils ne sont généralement pas utilisés en monothérapie mais en association avec d'autres molécules.

Il s'agit notamment de la triamcinolone et de la bétaméthasone (fig.40). Ces molécules agissent en diminuant le nombre de mélanocytes fonctionnels et donc leur activité.

Cependant, les effets secondaires locaux sont multiples et d'autant plus marqués que le dermocorticoïde est plus puissant et que son utilisation est prolongée. Ainsi, on pourra observer une atrophie cutanée, la survenue de couperose, de pseudocicatrices stellaires, d'ecchymoses, de vergeture, une augmentation du risque infectieux ou encore l'apparition d'un glaucome ou d'une cataracte après application sur les paupières.

Les corticostéroïdes sont interdits en cosmétique.

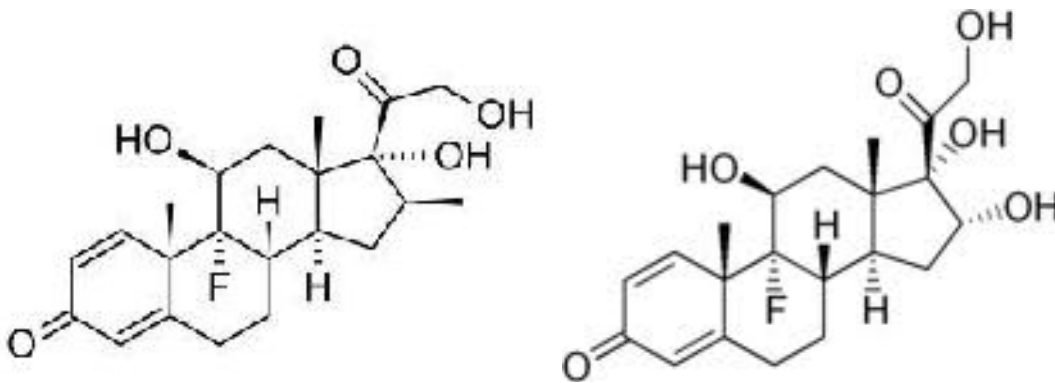


Fig.40: Formule de la Bétaméthasone et de la Triamcinolone

3) Les dérivés mercuriels [48] [49] [50] [51]

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

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

Le mercure n'a aucune d'indication thérapeutique.

Le mercurothiolate (ou thiomersal) reste le seul dérivés mercuriels encore utilisé. Il a été largement utilisé comme conservateur et antiseptique et est encore utilisé notamment dans certains vaccins et dans des préparations à usage ophtalmique ou nasal.

L'utilisation de dérivés mercuriels a été remise en question du fait des effets toxiques que peuvent entraîner leur accumulation, particulièrement les effets neurotoxiques.

L'utilisation cutanée de dérivés mercuriels entraîne des dermatites de contact irritatives ou allergiques.

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

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

Une directive européenne spécifie que le mercure et ses composés ne sont pas autorisés comme ingrédients dans les produits cosmétiques depuis 1971 en Europe et depuis 1991 aux USA. Seule l'utilisation d'éthylmercure sodique (thiomersal) et du phénylmercure et ses sels en tant qu'agents conservateurs est autorisée à une concentration ne dépassant pas 0,007% en mercure (propriétés bactériostatiques).

4) L'acide rétinoïque

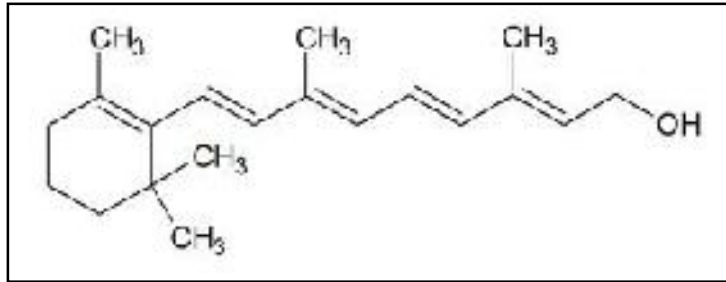


Fig.41 : Formule de l'acide rétinoïque (Vitamine A acide, trétinoïne)

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

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

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

Les rétinoïdes ont un effet "peeling" et kératolytique.

L'acide rétinoïque topique, à la concentration de 0,1% et en monothérapie, améliore significativement les lentigos séniles, le mélasma (il faut se rappeler que l'acide rétinoïque est fortement déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse étant donné son pouvoir tératogène majeur) et les hyperpigmentations post-inflammatoires.

Des réactions cutanées plus ou moins sévères (érythèmes avec ou sans desquamation) ont été rapportées suite à son usage.

L'acide rétinoïque est interdit en cosmétique.

5) L'acide azélaïque

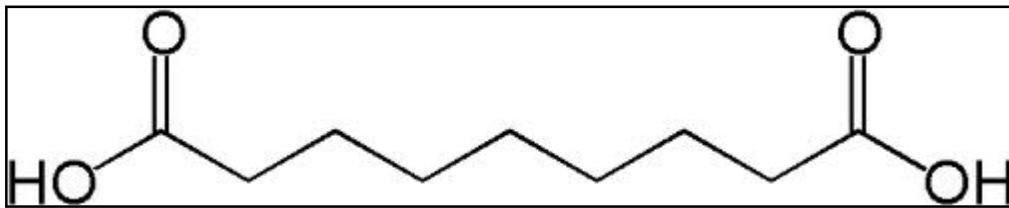


Fig.42 : Formule de l'acide 1,7-heptanedicarboxylique, acide nonanedioïque

Il est obtenu par dégradation oxydative de l'acide ricinoléique.

L'application topique d'acide azélaïque (Skinoren®) est sans effet sur la peau normalement pigmentée. En revanche, il est susceptible d'agir sur les mélanocytes hyperactifs ou anormaux.

L'acide azélaïque (fig.42) aurait une action inhibitrice sur une enzyme membranaire, la thiorédoxine réductase dont le substrat est un inhibiteur de la tyrosinase [52].

L'acide azélaïque à 20%, à raison de 2 applications par jour, sur de longues périodes, manifeste une efficacité équivalente à celle de l'hydroquinone dosée à 2 ou 4%.

Sont justifiables de ce traitement les mélasmas, les hyperpigmentations post-inflammatoires ou secondaires à des agents physiques ou chimiques. La tolérance est bonne et les effets indésirables les plus fréquents sont des érythèmes transitoires.

L'emploi de l'acide azélaïque en cosmétique est autorisé. Cependant, son association avec l'hydroquinone et les stéroïdes topiques est interdite dans ce domaine.

6) Le trioxopimélate d'éthyle

Diéthyl acétone dioxalate, heptane dioïque acide trioxodiester (TPE®)

Le TPE® est obtenu au cours d'une étape de la synthèse de l'acide chélidonique. Il inhibe la formation de mélanine en inhibant la tyrosinase. Après 2 mois de traitement, une diminution de la pigmentation est observée due à une réduction de la quantité de mélanine dans les cellules. Afin d'obtenir une plus grande activité, le TPE® est utilisé sous forme de liposomes à différentes concentrations dans les produits cosmétiques.

Il n'est pas encore employé dans les préparations pharmaceutiques.

Il ne provoque pas d'irritation cutanée. Des tests de mutagénicité et d'hypoallergénicité ont été menés et aucun effet négatif n'a été constaté.

Il existe un brevet en Europe, Asie, Etats-Unis et au Canada.

7) L'acide ascorbique ou vitamine C

Connue depuis longtemps pour ses effets blanchissants de la peau, la vitamine C (fig.43) est utilisée en cosmétologie pour éclaircir le teint et atténuer certaines hyperpigmentations.

Cette action est due aux propriétés réductrices de la vitamine C, qui interrompt les oxydations en chaîne qui mènent de la tyrosinase aux mélanines. Par ailleurs, l'acide ascorbique favorise la desquamation.

L'acide ascorbique est une molécule réactive très instable. Elle s'oxyde rapidement et se dénature en solution aqueuse. Afin d'éviter ce phénomène d'oxydation, la vitamine C est souvent micro-encapsulée ou transformée en dérivés stables ayant conservé ses propriétés dépigmentantes.

Le plus utilisé, le *magnésium ascorbyle phosphate* de meilleure efficacité, entraîne une dépigmentation de la peau saine et des hypermélanoses tels que les lentigos séniles et les éphélides. Il sera hydrolysé au niveau de la peau par les phosphatases cutanées libérant ainsi la vitamine C [46,53].

La vitamine C et ses dérivés sont autorisés en cosmétique.

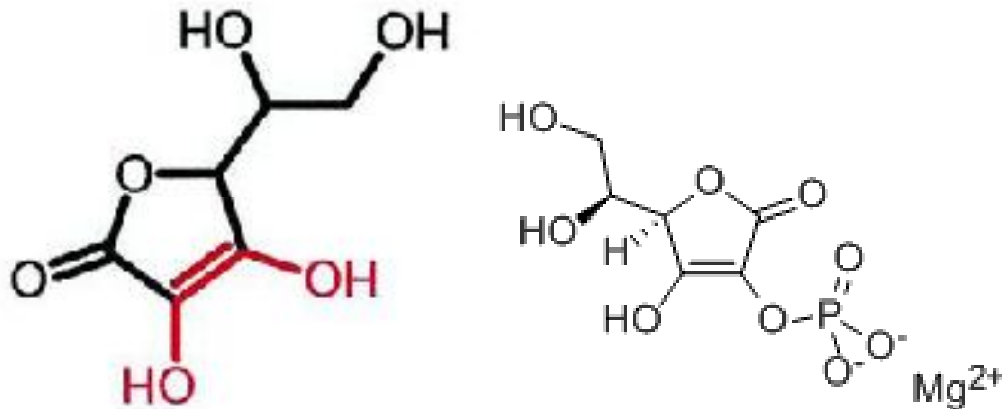


Fig.43 : Formules de la vitamine C et du Magnésium ascorbyle phosphate.

8) L'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA)

L'EDTA (fig.44) est utilisé comme agent chélateur des cations divalents, notamment les ions Cu²⁺, ce qui freine la mélanogenèse, le cuivre étant un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique de la tyrosinase.

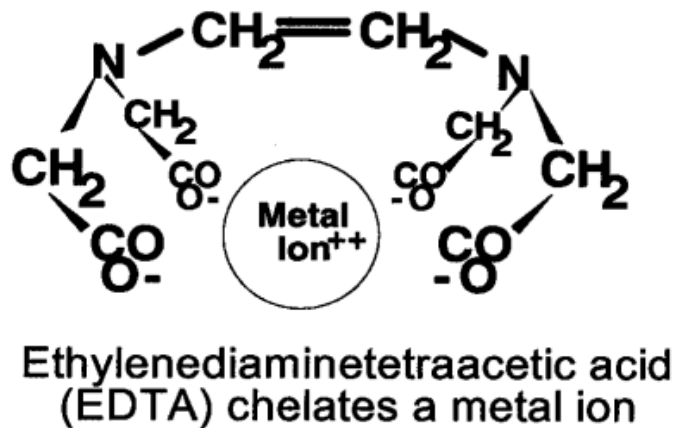


Fig.44: Formule de l'EDTA

9) 4-Isopropylcatéchol (4-IPC)

Le 4-IPC est un dépigmentant très efficace. Il a une action sélective sur les mélanocytes qui sont soit détruits, soit inactivés. Il présente des effets secondaires : érythème, brulures, desquamation, eczéma, dépigmentation dite en « confetti » aux points d'application.

Il est nécessaire de pratiquer un traitement d'entretien pour éviter des récurrences.

10) 4-n-butylrésorcinol

Le 4-n-butylrésorcinol (Rucinol®) (fig.45) est un inhibiteur des voies de synthèse de la mélanine. Il inhibe d'une part la tyrosinase, réduisant ainsi la quantité de mélanine produite et d'autre part la TRP-1 impliquée dans les étapes de la synthèse des eumélanines.

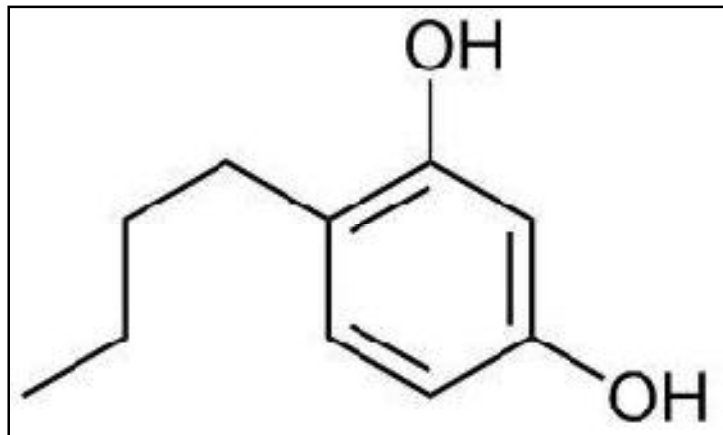


Fig.45 : Formule du 4-n-butylrésorcinol

Il a montré une efficacité dépigmentante dans le traitement des hyperpigmentations du mélasma, des lentigos séniles et actiniques, des séquelles pigmentaires, des phénomènes inflammatoires ou cicatriciels.

Actuellement, cette molécule n'est pas interdite en cosmétique.

11) Diacétyl-boldine

La diacétyl-boldine (Lumiskin®) est synthétisée à partir de la boldine. Elle ralentit la pigmentation en agissant à 2 niveaux :

- Directement sur l'activité des mélanocytes par blocage de la tyrosinase sous forme inactive.

Elle agit sur la concentration de l'ion calcium (Ca^{++}). Le calcium joue un rôle dans lamélanogénèse lorsque celle-ci est stimulée par les rayons UV. Une perturbation du flux calcique entraîne une dérégulation de la tyrosinase qui reste sous sa forme pré-tyrosinase inactive ;

- Indirectement par perturbation des inter-relations kératinocytes/mélanocytes mises en jeu lors des stimulations UV.

La diacétyl-boldine est utilisée en cosmétique comme ralentisseur de pigmentation cutanée.

Elle est active en particulier sur les peaux foncées.

D) LES ACTIFS D'ORIGINE FERMENTAIRE

1) L'acide Kojique

Obtenu par un procédé de fermentation à l'aide de la souche *Aspergillus oryzae*, l'acide kojique (fig.46) est un actif largement utilisé dans les soins éclaircissants. C'est un inhibiteur de tyrosinase, qui agit en particulier en chélatant les ions cuivriques. Cette molécule pose actuellement des problèmes d'ordre toxicologique (puisqu'elle s'avère mutagène) et donc d'ordre réglementaire ; le Japon a déjà interdit son emploi.

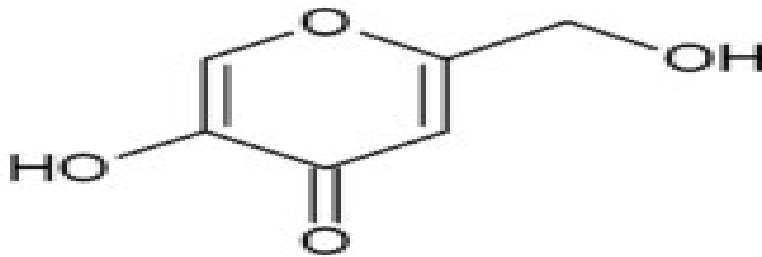


Fig.46: Formule de l'acide kojique
(C₆H₆O₄ ; 5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-pyrone)

Lorsqu'il est utilisé comme agent blanchissant de la peau, l'acide kojique est le plus souvent formulé à une concentration de 1% dans les crèmes non-rincées. On trouve cependant sur le marché des produits contenant de l'acide kojique à des concentrations supérieures à 1% [25].

L'innocuité de l'acide kojique a été récemment réévaluée par le Comité scientifique européen sur les produits de consommation (SCCP), à la demande de la Commission Européenne.

Après réévaluation poussée du profil toxicologique, incluant la mutagénicité et la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction, la substance a finalement été identifiée comme un sensibilisateur, mais pas un photosensibilisateur. Par ailleurs, la pénétration transcutanée du produit est assez élevée et une exposition répétée chez le rat a abouti à des niveaux d'acide kojique dans le sang supérieurs à ceux résultant d'une seule administration.

Selon le SCCP, « chez l'humain, l'utilisation répétée de produits blanchissants peut aboutir à une exposition systémique supérieure à celle résultant d'une administration en une dose unique ».

Sur la base des informations à sa disposition, le comité scientifique a calculé des marges de sécurité qui, selon lui, laissent penser que l'utilisation de l'acide kojique à une concentration maximale de 1% dans les soins de la peau pose un risque pour la santé des consommateurs.

E) LES ACTIFS D'ORIGINE VEGETALE

Les extraits végétaux sont une source constante de recherche et de « nouveautés ». Les plus anciennement employés ont été les extraits de busserole. Ils contiennent des arbutosides qui se décomposent en glucose + hydroquinone ou éthers d'hydroquinone [54].

1) L'arbutine

L'arbutine (fig.47) également appelé arbutoside est un hétéroside phénolique. Par hydrolyse sous l'action de l'enzyme émulsine ou des acides dilués à chaud, il donne de l'hydroquinone.

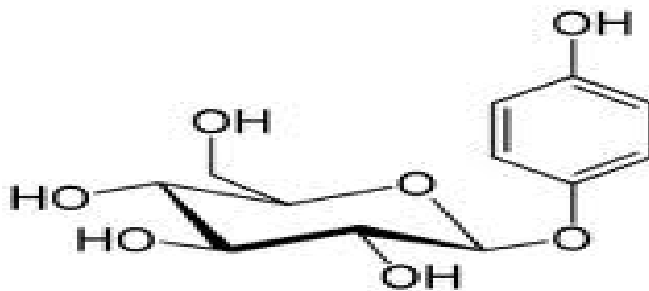


Fig.47 : Formule de l'arbutine

L'arbutine bloque la synthèse de la mélanine par inhibition de l'activité de la tyrosinase.

L'arbutine est contenue dans les feuilles et les écorces de nombreuses plantes. Elle est extraite de celles-ci à l'état pur. Elle peut également être synthétisée.

L'arbutine possède les mêmes propriétés dépigmentantes que l'hydroquinone. Elle est cependant mieux tolérée que l'hydroquinone. L'industrie cosmétique peut donc l'utiliser sous différentes formes galéniques : soit pure soit sous forme d'extraits végétaux.

L'arbutine est présente dans de nombreuses espèces de la famille des Ericacées:

- **Busserole (*Arctostaphylos uva-ursi* L.)**

La busserole est un sous-arbrisseau à tige rampante des régions montagneuses. Elle pousse en Europe, en Asie et en Amérique. La partie utilisée est la feuille.



Fig. 48 : Busserole.

▪ **Arbousier (*Arbutus unedo* L.)**

L'arbousier est un arbre pouvant atteindre 4m. Les feuilles renferment de l'arbutine.



Fig.49 : Arbousier.

▪ **Airelle rouge (*Vaccinium vitis-idaea* L.)**

L'airelle rouge est un sous-abrisseau à tige dressée qui pousse en montagne.

La partie utilisée est la feuille.



Fig.50 : Airelle rouge.

▪ **Callune vulgaire (*Calluna vulgaris* L.), fausse bruyère**

La callune est un sous-arbrisseau. La partie utilisée, les sommités fleuries contiennent peu d'arbutine.



Fig.51 : Callune vulgaire.

L'arbutine est également présente dans d'autres familles végétales comme les Saxifragacées et les Rosacées.

2) L'extrait de réglisse

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) est une plante vivace, à tiges dressées de la famille des Fabacées. Elle pousse en Europe, en Asie, en Amérique.

Elle est utilisée dans le traitement des troubles de l'hyperpigmentation.

Les molécules hispaglabrine, glabrine, isoliquiritine et leurs dérivés contenus dans la plante ont une structure similaire à celle d'autres molécules de type phénolique ayant des propriétés dépigmentantes.



Fig.52 : L'extrait de réglisse.

3) L'extrait de racine de mûrier du Japon

Le mûrier blanc (fig.53), *Morus alba* L., est une espèce végétale commune au Japon et cultivée depuis des millénaires en Chine. Décrit dans les pharmacopées traditionnelles japonaise et chinoise, on lui attribue actuellement une activité éclaircissante.

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



Fig.53 : Mûrier blanc

4) Les alphahydroxyacides (AHA)

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

A très forte concentration (>20%), les AHA peuvent entraîner une épidermolyse et doivent être utilisés sous contrôle médical strict (cas des *peelings* à l'acide glycolique par exemple).

Par ailleurs, aux doses auxquelles ils sont utilisés en cosmétologie, ils sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de la peau aux effets nocifs des UVB, d'où les restrictions d'utilisation qui en sont faites en Allemagne (recommandation de limiter l'utilisation de l'acide glycolique à 4% pour un pH minimal de 3,8 et l'acide lactique à 2,5% pour un pH minimal de 5) [55,46].

5) Les plantes à flavonoïdes

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

En voici quelques exemples :

- **L'artichaut** (*Cynara scolymus* L.), l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium* L.), la matricaire (*Matricaria recutita* L.) de la famille des Astéracées.

Ces plantes contiennent de la lutéoline (ou lutéolol) (fig.54).

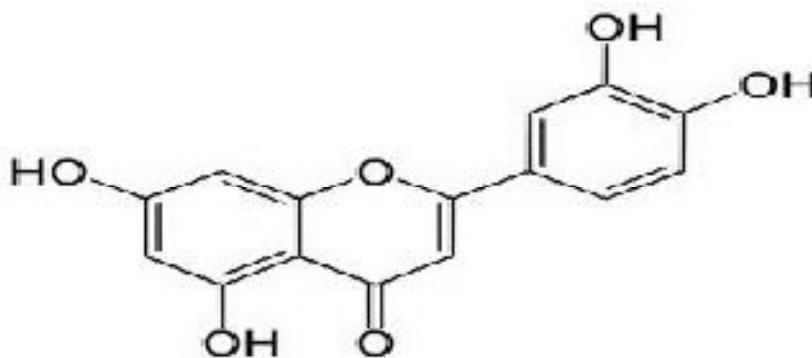


Fig.54 : Formule du lutéolol



Fig.55 : L'achillée millefeuille.



Fig. 56 : La matricaire.

Elle inhibe la tyrosinase et bloquent le transfert des pigments mélaniques des mélanocytes vers les kératinocytes.

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



Fig.57: La scutellaire

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

- **Le mandarinier « Satsuma » (citrus unshiu)**



Fig.58 : Mandarinier

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

F) LES COMPLICATIONS DES AGENTS DEPIGMENTANTS

1) Les complications dermatologiques [56] [57] [58]

La dyschromie est le désordre pigmentaire le plus retrouvé chez les personnes pratiquant la dépigmentation volontaire en raison de l'application non homogène des produits dépigmentants quel que soit la nature de(s) molécule(s) dépigmentante(s). Ces désordres pigmentaires peuvent être hyperchromiques (hyperpigmentation) ou hypochromiques (hypopigmentation).

Les localisations des hyperchromies sont variées : périorbitaire «en lunette », à la face dorsale des articulations, sur les pommettes.



Figure 59 : Hyperpigmentation de la face dorsale des articulations

Des macules hypo ou achromiques peuvent également apparaître « en nappes » ou « en confettis ».

1-1) Les complications dermatologiques dues aux dérivés mercuriels [59] [60] [61]

L'utilisation prolongée de dérivés mercuriels entraîne des dermatites de contact irritatives ou allergiques.



Figure 60 : Dermatite de contact.

1-2) Les complications dermatologiques dues aux dermocorticoïdes [62] [63] [64] [65] [66] [67][68] [69] [70] [71] [72]

Les effets secondaires des dermocorticoïdes sont d'autant plus marqués qu'il s'agit d'un corticoïde puissant, utilisé de façon prolongé.

Les corticoïdes sont responsables d'une immunodépression. La majorité des effets indésirables dermatologiques de ces immunosuppresseurs sont doses-dépendants. Le risque infectieux dépend donc de la classe du dermocorticoïde, de la durée et de la surface d'application. Ainsi les personnes utilisant des produits dépigmentants à base de dermocorticoïdes ont souvent des complications infectieuses. Il s'agit de parasitoses cutanées telles que :

✓ La gale profuse

La gale est une dermatose prurigineuse contagieuse due à un acarien *Sarcoptes scabiei*.



Figure 61 : *Sarcoptes scabiei*



Figure 62 : gale profuse

C'est une affection fréquente chez les personnes pratiquant la DV. Les lésions sont étendues et sont présentes sur l'ensemble du tronc, y compris dans le dos et le cuir chevelu.

✓ Les dermatophytoses

Les dermatophytes, toujours pathogènes, sont responsables d'infections cutanées superficielles. Ce sont des champignons filamenteux kératinophiles (tropisme préférentiel pour les phanères et la couche cornée). Ils sont à l'origine des lésions de la peau glabre (dépourvue de poils), des ongles, des plis (intertrigo) et du cuir chevelu. Les plis inguino-cruraux sont le plus souvent atteints mais le pli inter-fessier et les plis axillaires peuvent également l'être.

Les dermatophytoses se caractérisent par un placard érythémato-squameux prurigineux qui s'étend sur la face interne de la cuisse. Les lésions sont arrondies, circonscrites et annulaires.



Figure 63: Intertigo interdigitoplantaire dû à *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (collection de MédiBio).



Figure 64: Intertrigo des plis axillaires dû à *Epidermophyton floccosum*
(collection de MédiBio).

✓ Les candidoses

Les *Candida* sont des levures à paroi fine qui se reproduisent par bourgeonnement. Le candida affectionne la peau, les phanères et les muqueuses. Les lésions induites par le candida sont des érythèmes, fissurées au fond du pli avec parfois la présence de lésions pustuleuses en regard.



Figure 65: Intertrigo interdigitopalmaire candidosique
(collection des docteurs B Schubert et J Juillard, Mulhouse.)

✓ Le Pityriasis versicolor

Le pityriasis versicolor est une mycose cutanée superficielle qui prolifère au niveau du tronc, des racines des membres et de l'abdomen. Il est dû à la colonisation de la couche cornée par une spore lipophile du genre *Malassezia*.

Le pityriasis versicolor est une affection fréquente et cosmopolite mais son incidence est plus élevée dans les régions tropicales et subtropicales. Les facteurs le favorisant sont l'humidité, la chaleur, l'exposition au soleil, l'hypercorticisme, l'application de topiques gras et la grossesse.

Cette affection se caractérise par des macules arrondies squameuses de couleur jaunâtre chez les sujets à peau blanche et brunâtre chez les sujets à peau foncée.

La prévalence de Pityriasis versicolor, chez les personnes pratiquant la dépigmentation volontaire, est élevée.

Dans le cadre de la dépigmentation volontaire, le Pityriasis versicolor est aussi développé sur les membres supérieurs et inférieurs en raison de l'application des produits dépigmentants sur tout le corps.



Figure 66: Pityriasis versicolor

✓ Les pyodermites superficielles

La pyodermite est une affection bactérienne qui regroupe l'ensemble des lésions qui évoluent vers la suppuration : folliculites, impétigo, ecthyma, furoncles.



Figure 67 : Folliculite à « Staphylococcus aureus ».

✓ Les dermohypodermites bactériennes

Les dermohypodermites bactériennes sont des infections cutanées profondes essentiellement dues aux streptocoques A.

Selon la nature de la lésion et la structure anatomique atteinte, il existe trois types de dermohypodermites bactériennes :

a) Les érysipèles

Ce sont des dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHB) sans atteinte de l'aponévrose superficielle, structure séparant l'hypoderme du tissu musculaire. Cette infection atteint généralement les membres inférieurs et se traduit par un oedème, une rougeur et une douleur aigue au niveau de la jambe.



Figure 68: *Dermohypodermite bactérienne non nécrosante*



Figure 69: *Erysipèle de jambe.*

b) Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) et les Fasciites nécrosantes

La DHBN atteint le fascia superficialis, situé dans l'hypoderme profond, mais n'atteint pas l'aponévrose superficielle contrairement à la fasciite nécrosante dans laquelle l'aponévrose superficielle est nécrosée. Elles se traduisent par un placard érythémateux, chaud, douloureux et oedématié. Ce sont des infections rares mais graves qui sont fréquemment associées.

✓ L'acné

C'est une complication souvent rencontrée chez les utilisatrices de produits dépigmentants contenant des dermocorticoïdes. Il s'agit d'acnés très inflammatoires avec de grosses pustules et l'éruption de papules sur le visage. La flambée brutale et le caractère très inflammatoire permet de rattacher cette forme souvent sévère d'acné à l'utilisation de produits dépigmentants.



Figure 70: Acné inflammatoire du visage

✓ Les vergetures

Complication bien connue de la DV, elle est souvent liée à l'usage de produits dépigmentants à base de dermocorticoïdes. Il s'agit souvent de vergetures très profuses touchant plus de 50% de la surface corporelle, et souvent faciles à différencier des vergetures liées à l'obésité.

Elles sont nombreuses, larges, atrophiques, érythémateuses, hypochromes et/ou hyperpigmentées.

Elles sont généralement situées au niveau des bras, des jambes et des fesses.



Figure 71: vergetures.

✓ L'atrophie cutanée

Elle associe une suppression des cellules prolifératives et une inhibition de la synthèse de collagène, avec comme facteurs favorisant l'âge, le site d'application du produit et la puissance du corticoïde. Elle est souvent associée au pityriasis versicolor. Cette diminution de l'épaisseur de la peau est responsable d'une fragilité importante ; des traumatismes mineurs induisent des hématomes spontanés. L'usage chronique de dermocorticoïdes est à l'origine de problèmes de cicatrisation graves.

Des lésions purpuriques peuvent survenir à la suite d'atrophie cutanée par fragilité capillaire.

✓ L'aspect poïkilodermique

L'utilisation à long terme de dermocorticoïdes peut aboutir à un état poïkilodermique caractérisé par un érythème télangiectasique formant un réseau de mailles capillaires au centre duquel la peau est atrophiée, de couleur blanc nacré en certains points, rose ou pigmentée en d'autres. Il s'agit d'une dilatation anormale des vaisseaux capillaires et artériolaires.



Figure 72: Aspect poikilodermique du visage.

✓ L'hypertrichose du visage

Il s'agit d'une hyperpilosité, un développement anormal de poils au niveau du visage.

L'hypertrichose au site d'application est un effet secondaire peu fréquent mais quelques cas ont été décrits.

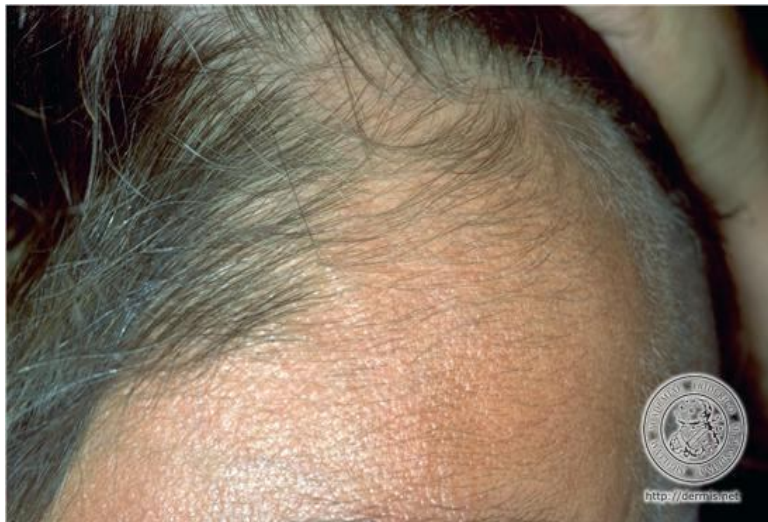


Figure 73: Hypertrichose du visage.

1-3) Les complications dues à l'hydroquinone [73] [74] [75] [76] [77]

✓ La leucomélanodermie

C'est une des complications irréversibles de la DV. Il s'agit de trouble cutanée associant simultanément une hypochromie et une hyperchromie.



Figure 74: leucomélanodermie.

✓ L'hyperchromie périorbitaire « en lunette »

L'hyperchromie, désordre pigmentaire souvent retrouvé chez les personnes pratiquant la dépigmentation volontaire, est fréquente lorsque les produits contiennent de l'hydroquinone.



Figure 75: hyperchromie périorbitaire.

✓ L'ochronose exogène [78]

Il s'agit d'un désordre pigmentaire dû à l'usage prolongé de produits dépigmentants à base d'hydroquinone à forte concentration appliqués sur des zones exposées aux rayons solaires. Elle siège fréquemment au niveau du visage, du cou, des membres supérieurs, de la partie supérieure du dos. Au niveau du visage, l'ochronose exogène se produit principalement sur les os proéminents : front, tempe, nez, arrière de la mâchoire.

Findlay et al. ont été les premiers à signaler cette complication, en 1980, suite à une épidémie d'ochronose du visage dans la population noire sud-africaine.



Figure 76: Ochronose exogène

Les lésions de l'ochronose sont définitives et il n'existe pas de traitement médical à ce jour.

✓ Dermatites de contact irritatives ou allergiques

Il s'agit principalement d'eczéma, d'irritations et de prurit. Les dermocorticoïdes et l'hydroquinone sont souvent incriminés.

L'eczéma est souvent localisé au niveau de la face, du cou, de la main, des pieds, des régions inguinales et axillaires avec une chronologie suggérant l'utilisation de produits dépigmentants dans certains cas.

Des rashes cutanés ont également été décrits.

2) Les complications systémiques

En plus des complications cutanées, des complications liées à la diffusion dans le réseau vasculaire dermique et hypodermique des produits dépigmentants sont possibles.

2-1) Les complications dues aux dérivés mercuriels [79] [80] [81] (82) (83) (84) (85)

✓ Complications rénales

Dès les années 1970 au Kenya, Barr et al. avaient noté des syndromes néphrotiques liés à l'utilisation de produits dépigmentants contenant des sels de mercure. Une élévation urinaire du mercure en corrélation avec l'utilisation des produits dépigmentants est également notée et des lésions histologiques (glomérulonéphrite proliférative, membraneuse) sont souvent associées.

✓ Complications obstétricales

Le passage transplacentaire du mercure contenu dans les produits dépigmentants peut être responsable d'une intoxication du nouveau-né.

2-2) Les complications dues aux dermocorticoïdes [86] [87] (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98)

Les effets sont les mêmes que ceux observés après une corticothérapie par voie systémique.

✓ Complications endocriniennes

L'application de dermocorticoïdes s'accompagne d'effet biologique à partir de 30g/mois.

L'utilisation prolongée de dermocorticoïdes est responsable d'un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénales qui peut exposer au risque d'insuffisance surrénale à l'arrêt brutal du traitement. Le freinage de l'axe corticotrope est presque constant et peut aboutir à un véritable syndrome de Cushing iatrogène, hypercorticisme dû à un excès de sécrétion de cortisol par les glandes surrénales.

✓ Hypertension artérielle et diabète

L'usage d'un dermocorticoïde de classe I sur une surface étendue et durant une longue période pourrait entraîner être responsable de l'apparition d'hypertension artérielle (par rétention sodée) et de diabète.

✓ Complications obstétricales

En cas d'acte chirurgical, y compris de césarienne, la cicatrisation peut être retardée.

L'immunodépression induite par l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes peut être responsable d'un risque de surinfection en plus d'avoir un retentissement sur la santé de la mère et de l'enfant. En effet, une étude menée à Dakar a mis en évidence, il existait une association statistiquement significative entre la pratique de la DV par la mère et le faible poids du nouveau-né.

2-3) Les complications dues à l'hydroquinone

Il n'existe pas de preuves tangibles sur l'effet cancérogène de l'utilisation prolongée de topique contenant de l'hydroquinone. Cependant, des études menées chez l'animal attestent que l'absorption d'hydroquinone par voie orale et pulmonaire est complète et rapide, provoquent des complications neurologiques, musculaires, rénales et digestives.

L'absorption orale d'hydroquinone entraîne également des adénomes hépatocellulaires chez la souris et rénaux chez le rat. Par voie cutanée, le développement de cancer suite à l'utilisation d'hydroquinone n'a pas été prouvé mais et reste suspecté.

G) LA FORMULATION DES DEPIGMENTANTS

Les formes le plus souvent présentées sont des crèmes ou des gels.

Les actifs proprement dits sont accompagnés d'adjuvants qui ont pour but d'en faciliter la pénétration cutanée afin d'atteindre toutes les couches pigmentées de l'épiderme et d'agir au niveau des mélanosomes.

Ces adjuvants peuvent être aussi des actifs. C'est le cas des alpha-hydroxy-acides qui favorisent la desquamation et, en conséquence, diminuent l'incidence de la barrière cutanée tout en facilitant l'élimination des cellules pigmentées de surface. C'est également le cas de l'acide rétinoïque qui entre dans la composition du fameux trio de Kligman pour améliorer les performances de l'hydroquinone et de la dexaméthasone.

On trouvera aussi très souvent du propylène glycol pour augmenter la pénétration et des formes liposomées de l'actif, dans le même but.

La présence de filtres solaires UVA, UVB, paraît indispensable pour éviter l'influence néfaste des radiations actiniques et celle des rayons UV, qui augmentent l'activité des mélanocytes.

Enfin, les antioxydants, associés à l'EDTA, seront précieux pour la conservation des réducteurs très sensibles à l'oxydation tels que l'hydroquinone et la vitamine C.

Certaines molécules dépigmentantes doivent être préservées de la chaleur, de l'oxydation, et être utilisées à des pH bien déterminés. Certaines sont sensibles à la lumière.

Dans les préparations magistrales, la préservation de l'hydroquinone, du méquinol ou de la vitamine C peut poser problème. Il existe des excipients prêts à l'emploi qui facilitent la tâche du formulateur, dont un particulièrement indiqué pour la stabilisation de l'hydroquinone (Epsilane®). Mais il est possible de choisir également Biobase® ou tout autre excipient émulsionné de type H/E.

Exemples de préparations magistrales pharmaceutiques

- Préparation de Kligman et Wallis
 - Ethanol 47,40%
 - Propylène glycol 47,40%
 - Hydroquinone 5,00%
 - Acide rétinoïque 0,10%
 - Dexaméthasone 0,10%

L'efficacité sur les hyperpigmentations telles que le mélasma, les éphélides apparaît au bout de 6 semaines.

- Préparations à 20% de monobenzyléther d'hydroquinone
- Préparations à 5%, 8% et 10% de méquinol (monométhyléther d'hydroquinone)
- Préparation renfermant : hydroquinone 2%, AHA 12%, dérivé d'ascorbate 1%
- Préparation contenant : extrait de Busserole 4%, extrait de flavonique d'Achillée millefeuille 10%, hydroquinone 2%, vitamine C 0,25%



*VI : Les dépigmentant
a l'officine*



A) L'USAGE DES DEPIGMENTANTS AU QUOTIDIEN

Entre les préparations du dermatologue, les cosmétiques et les produits vendus sur internet, il peut être difficile de savoir quel remède adopter pour effacer les taches pigmentaires souvent inesthétiques.

Voici quelques réponses à des questions simples mais que l'on se pose souvent.

Comment diagnostiquer une hyperpigmentation ?

Le traitement des hyperpigmentations dépend en premier lieu de leur nature. Il faut donc être certain de l'origine exacte du trouble pigmentaire. Celui-ci peut être mélanique ou non mélanique, diffus ou localisé, exclusivement cutané ou révélateur d'une maladie interne.

Une démarche logique permet d'établir le diagnostic.

□ *L'anamnèse* s'attardera sur les circonstances de survenue de la pigmentation. On relèvera l'histoire médicale du patient et ses médicaments, ses antécédents familiaux, sa profession, ses occupations de loisir... Le cas échéant, on l'interrogera aussi sur d'éventuelles plaintes de santé générale.

□ *L'examen clinique* sera réalisé dans de bonnes conditions, en examinant si nécessaire l'ensemble du revêtement cutané. L'éclairage doit être adapté : d'intensité réglable, il sera aussi mobile, pour faire varier l'angle d'incidence des rayons lumineux. On notera la localisation des zones pigmentées, leurs limites et leur disposition.

□ L'examen à la lampe de Wood est très utile : celle-ci accentue l'hyperpigmentation lorsque le pigment est épidermique, mais elle l'estompe lorsque le pigment est situé dans le derme. La distinction entre les pigmentations dermiques et épidermiques est importante, car les formes où le pigment est plus profond sont de traitement plus difficile.

□ Une *biopsie* est quelquefois nécessaire ; il importe de la réaliser dans une zone où la cicatrice sera peu dommageable. Elle met en évidence la nature du pigment et sa disposition histologique : il s'agit soit de l'augmentation ou de la mauvaise distribution d'un pigment cutané physiologique, soit de la présence d'un pigment normalement absent de la peau.

Comment aborder le traitement de l'hyperpigmentation ?

Chaque fois que possible, on cherchera d'abord à agir sur la cause initiale de l'hyperpigmentation. On envisagera ensuite l'emploi d'un topique dépigmentant, en tenant compte du phototype cutané du patient et de son origine ethnique.

La première mesure est préventive ; l'exposition solaire est systématiquement néfaste, elle aggrave toutes les causes de pigmentation et peut précipiter la récurrence sur des zones traitées. L'éviction des ultraviolets sera donc rigoureuse, tant pendant la cure que par la suite. Des écrans solaires de haut indice de protection seront appliqués plusieurs fois par jour. Les substances photosensibilisantes seront bannies pour le patient (parfums). Les médicaments pris habituellement seront soigneusement étudiés, et les oestroprogestatifs seront rediscutés, voire remplacés par d'autres méthodes contraceptives.

En présence de taches corporelles, quelque soit l'âge du patient, deux précautions sont indispensables :

- Ces préparations ne doivent pas être utilisées sur des grains de beauté ou des taches suspectes, qui pourraient nécessiter un prélèvement.
- Afin d'éviter la confusion entre tache due à l'âge ou au soleil avec un grain de beauté, mieux vaut d'abord faire effectuer un diagnostic par un dermatologue [99].

Comment savoir vers quels produits s'orienter : cosmétologiques ou dermatologiques ?

Il existe effectivement deux types de produits : les cosmétiques, vendus sans ordonnance médicale, et les préparations prescrites par le dermatologue.

D'un point de vue réglementaire les produits sous prescription dermatologique se différencient par le fait qu'il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) tout comme un médicament.

Contrairement au médicament, la commercialisation d'un produit cosmétique n'est pas soumise à une autorisation de mise sur le marché. En conséquence, les fabricants, importateurs ou responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques assument la responsabilité de la sécurité de leurs produits au travers des dispositions suivantes :

- Obligation d'une déclaration pour ouvrir un établissement de fabrication, conditionnement ou importation.
- Mise à disposition des autorités d'un dossier comprenant (entre autres) l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine.
- Respect des bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire pour les études servant à évaluer la sécurité.

Le mieux est de commencer par un cosmétique, surtout si les taches ne sont pas trop anciennes (moins de deux ans).

Que peut-on attendre de ces produits ?

Tout dépend en premier lieu de la profondeur de la tache :

- . Lorsque le pigment est situé dans l'épiderme, la teinte visible va du brun clair au noir.

Il peut s'agir d'une hypermélancocytose (augmentation du nombre des mélanocytes, comme dans les lentigos) ou d'une hypermélaninose (production accrue de mélanine, comme dans les éphélides et les taches café-au-lait) ;

- . Lorsque le pigment est plus profond et infiltre le derme, la lésion aura un aspect bleuté : le nævus d'Ota et les taches mongoliques correspondent à l'activité de cellules mélanocytaires dont la migration embryonnaire a été arrêtée dans le derme (hypermélancocytose dermique) [100].

Un cosmétique peut atténuer une tache superficielle et récente en trois à six mois. A défaut de résultat satisfaisant, mieux vaut s'adresser à un dermatologue. Il pourra donner un pronostic dès la première consultation grâce à la lampe de Wood (fig.77), qui évalue la profondeur des taches.



Fig.77 : photo d'une lampe de Wood

Les produits de prescription médicale ont des composants plus « agressifs » et sont donc plus efficaces que les cosmétiques, en particulier sur les taches installées ou sur les peaux foncées. « *On obtient en moyenne 60% de réponses positives, atténuation ou disparition, tous types de peaux confondus, explique le Dr Antoine Petit, dermatologue. Pour autant, un principe actif peut ne pas fonctionner, car la réaction de la peau n'est pas toujours prévisible.*

C'est pourquoi, après quelques semaines d'utilisation sans amélioration, un autre type de produit est prescrit, en général plus concentré. »

Comment les utiliser ?

La plupart des cosmétiques s'appliquent sur l'ensemble du visage, plus rarement sur les taches uniquement. Une lecture soigneuse de la notice est toujours nécessaire. Les plus efficaces sont en général les sérums, dont les actifs sont plus concentrés. Mais il est possible que la peau réagisse trop intensément, tire ou rougisse. Dans ce cas il est conseillé d'espacer l'utilisation, une ou deux fois par semaine au maximum, en alternance avec les soins quotidiens. L'utilisation d'une crème de jour éclaircissante, moins concentrée, peut être associée.

Quant aux produits de prescription, on préconise généralement une application (voire 2) par jour pendant plusieurs mois (3 à 6 le plus souvent) sur la tache à traiter et uniquement sur celle-ci pour ne pas créer de halo clair. Pour ne pas déborder l'utilisation d'un Coton-Tige est recommandée. Leur utilisation est plutôt conseillée le soir afin d'éviter toute réaction au soleil.

B) LES AUTRES METHODES DE DEPIGMENTATION

Au delà des agents locaux de dépigmentation il existe de nombreuses autres méthodes pour lutter contre les taches pigmentaires [101] :

- Le *maquillage*, qui n'est pas un véritable traitement, peut aider à dissimuler une zone hyperpigmentée de petite taille (maquillages correcteurs, comme Couvrance® (Avène) et Unifiance® (La Roche Posay)).
- La *cryothérapie* est utilisée sur certaines lésions épidermiques, comme les lentigos actiniques. Elle peut donner lieu à des séquelles dyschromiques hypo- ou hyperpigmentées.

On préférera le N₂O et la neige carbonique à l'azote liquide, trop violent.

- Les *peelings* permettent un décapage épidermique plus ou moins intense. On utilise des acides de fruits (AHA) à forte concentration, principalement l'acide glycolique de 20 à 70 % [9]. Ils sont réalisables sur peau noire [1], mais avec grande prudence, pour éviter une réaction paradoxale c'est-à-dire une dépigmentation accentuée de la peau. L'acide glycolique est utilisé seul ou en association avec les acides kojique et trichloracétique ; certains y ajoutent 4 % d'hydroquinone.
- La *microdermabrasion* est efficace pour les lentigos. Elle peut occasionner une hyperpigmentation réactionnelle. Sur les pigmentations non mélaniques (tatouages), elle est utilisée en complément des lasers ou de la chirurgie, pour corriger les cicatrices; elle est inefficace sur les pigments profonds.
- Plusieurs *lasers* sont utilisés pour le traitement des lésions pigmentées.

Le laser rubis émet une longueur d'onde rouge de 694 nm, sélectivement absorbée par les mélanosomes. L'hémoglobine n'est pas stimulée ; il n'y a donc pas de lésion des capillaires cutanés. Ainsi le risque de formation de cicatrices est faible, et la peau est cliniquement normale après la séance. Ses indications sont identiques à celles des lasers alexandrite (755 nm) et Nd-YAG (1 064 nm) : lentigines (lentigo simple et lentigo solaire), éphélides, taches café-au-lait, nævus de Becker, etc.

Des lasers non pigmentaires, comme le CO₂ et l'erbium-YAG, sont quelquefois utilisés. Ils sont plus destructeurs et laissent d'avantage de cicatrices.

Le laser CO₂ ou la lampe flash permettent un resurfaçage léger, qui atténue les dyschromies actiniques.

Enfin, même s'il est moins spécifique et occasionne un purpura transitoire, le laser à colorant pulsé (510 nm) peut également être utilisé pour traiter les hyperpigmentations.

De plus en plus, on a tendance à associer au cours d'un même traitement des lasers différents : on utilise le laser CO2 pour détruire les mélanocytes, puis l'alexandrite pour éliminer secondairement la mélanine dermique. La combinaison semble éviter l'hyperpigmentation périphérique fréquemment observée avec les lasers CO2 utilisés seuls.

- Les *lampes pulsées* sont utilisées pour le traitement de grandes zones, en quelques séances.



VII : Conclusion



Prisés depuis fort longtemps dans les pays asiatiques où la blancheur de la peau est un critère esthétique important, les produits dépigmentants sont aujourd'hui très appréciés par les populations occidentales. Au cours des cinquante dernières années, notre mode de vie a changé et les critères de beauté ont beaucoup évolué : avoir un teint hâlé est devenu un critère esthétique majeur. Cependant, ce résultat n'est obtenu qu'au prix d'expositions au soleil souvent intenses ! Il est maintenant bien connu que ces dernières sont la cause de mélanomes et d'une accélération du vieillissement cutané (héliodermie), mais aussi, à un moindre degré de gravité, de l'apparition de taches inesthétiques.

C'est dans l'épiderme, et plus précisément dans la couche de renouvellement, que se trouvent les mélanocytes, une armée de cellules responsables de la synthèse des mélanines.

Celle-ci s'effectue en permanence, mais sera fortement stimulée sous l'effet des rayons ultraviolets B. Les mélanines ont un pouvoir d'absorption des ultraviolets ; elles protègent ainsi la peau agressée par les radiations solaires ce qui se traduit par un bronzage plus ou moins intense.

Au delà de son rôle protecteur, la mélanine est responsable de l'apparition de taches pigmentaires. Elles sont dues à des dérèglements au niveau de la synthèse de mélanine. Les causes de ces dérèglements sont multiples : pathologies, prises médicamenteuses... mais la conséquence est souvent la même : des hyperpigmentations que l'on veut à tout prix faire disparaître.

Nous vivons en effet dans un monde qui ne semble pas bien tolérer les “imperfections” et pour de nombreuses personnes, un excès de pigmentation cutanée cause un préjudice esthétique. Particulièrement si la pigmentation se situe sur le visage ou sur les mains, qu'elle attire le regard ou qu'elle donne l'impression d'un vieillissement prématuré.

Actuellement, plusieurs molécules ont prouvés leur efficacité dans le traitement des hypermélanoses. C'est le cas notamment de l'hydroquinone, de l'acide rétinoïque et de l'acide azélaïque, celles-ci peuvent être utilisées seules ou en association, du fait de la mise en évidence d'une synergie d'action entre ces différents produits. En effet, les niveaux d'action sur la mélanogenèse diffèrent, avec, pour certaines molécules, une action directe sur le mélanocyte par le biais d'une inhibition de la tyrosinase (enzyme clé de la mélanogenèse) et, pour d'autres, l'accélération de l'élimination des mélanines par l'intermédiaire d'une stimulation du transfert des mélanosomes.

D'autres agents possèdent des propriétés dépigmentantes, mais leur mécanisme d'action est souvent mal connu. Certains sont déjà proscrits ou réservés à des indications précises, en raison de la fréquence des effets secondaires (irritation, sensibilisation, brûlures) ou du risque de dépigmentation permanentes ; d'autres font l'objet d'études en laboratoire, ainsi qu'en protocoles d'essais cliniques.

Néanmoins, malgré les potentialités de ces diverses molécules, l'efficacité d'une thérapeutique dépigmentante reste sous-tendue par une bonne appréciation clinique du mécanisme physiopathologique responsable de l'hyperpigmentation (1).



VIII : Résumés



RESUME

Titre : Les agents dépigmentants (actions et complications chez l'enfant).

Auteur : Noura FERNAOUI.

Mots clés : Physiologie de la pigmentation, mécanismes d'action des agents dépigmentants, complications.

Les agents dépigmentants qui sont actuellement disponibles sont représentés presque essentiellement par les dérivés phénoliques, au premier rang desquels viennent l'hydroquinone, le monométhyléther d'hydroquinone et le monobenzyléther d'hydroquinone. L'hydroquinone est toujours actuellement la référence en matière d'agents dépigmentants. L'hydroquinone, jusqu'à une concentration maximale de 2 %, pouvait être utilisée dans les produits cosmétiques.

La Communauté économique européenne a décidé de mettre fin à cette pratique et le retrait de l'hydroquinone de tous les produits cosmétiques a été prononcé.

Les corticoïdes, qui sont malheureusement très utilisés en Afrique, doivent impérativement être évités, du fait de leurs effets secondaires.

Les composées soufrés, sont mentionnés dans la littérature, mais ne sont pas largement diffusés. Il en est de même pour la vitamine C.

L'acide rétinoïque n'est pas un agent dépigmentant, mais agit comme régulateur de pigmentation par son activité sur les kératinocytes.

Les autres agents dépigmentants qui sont couramment utilisés sont l'acide Kojike, de nombreuses substances végétales telles que l'arbutine, etc.

L'efficacité de l'acide azélaïque est controversée.

Au total, il faut souhaiter des progrès considérables dans le domaine de la mélanogenèse pour conduire à des traitements plus efficaces des anomalies de la pigmentation cutanée.

SUMMARY

Title : Depigmenting agents (actions and complications in children).

Author: FERNAOUI Noura.

Keywords: Physiology of pigmentation, mechanism of action, complications.

Depigmenting agents that are currently available are represented almost entirely by phenolics, first and foremost come hydroquinone, hydroquinone monomethyl ether and hydroquinone monobenzylether. Hydroquinone is still currently the benchmark for depigmenting agents. Hydroquinone, up to a maximum concentration of 2%, could be used in cosmetic products.

The European Economic Community has decided to end this practice and removal of hydroquinone from all cosmetic products was delivered.

Corticosteroids, which unfortunately are widely used in Africa, must be avoided because of their side effects.

Sulfur are mentioned in the literature, but are not widely disseminated. It is the same for vitamin C.

Retinoic acid is not strictly speaking a depigmenting agent. It probably acts as a regulator of pigmentation by its activity on keratinocytes.

Other depigmenting agents which are commonly used are acid Kojike, many plant substances such as arbutin, etc.

The effectiveness of azelaic acid is controversial.

In total, it is hoped considerable progress in the field of melanogenesis to lead to more effective treatments for abnormal skin pigmentation.

ملخص

العنوان: المواد المستعملة لتفتيح البشرة (كيفية عملها و مضاعفاتها عند الاطفال).

المؤلف: نورا فرناوي.

الكلمات الرئيسية: فيزيولوجية التصبغ، كيفية عمل مواد تفتيح البشرة و مضاعفاتها.

إن المواد المستعملة لتفتيح البشرة المتوفرة حاليا، متمثلة أساسا في الفينولات و يأتي في مقدمتها الهيدروكينون، المونو ايتيل ايثير الهيدروكينون و المونو بنزيل ايثير الهيدروكينون. الهيدروكينون لحد الآن هو المرجع الأساسي في مجال تفتيح البشرة. الهيدروكينون يمكن استعماله بنسبة 2% في مستحضرات التجميل كحد أقصى.

الجمعية الاقتصادية آلا وروبية، قررت حذف الهيدروكينون و عدم استعماله في مواد التجميل.

الكورتيكويد التي مع الأسف تستعمل بكثرة على مستوى إفريقيا، يجب حتما تجنب استعمالها نظرا للأعراض الجانبية التي تخلفها.

المركبات الكبريتية ذكرت في المراجع، ولكن لا تستعمل على نطاق واسع كما هو الحال بالنسبة للفيثامينات ج.

حمض الريتينويك ليس مفتحا للبشرة كمعنى للكلمة، بل يعمل أساسا كمنظم للاصطباغ بتأثيره على الخلايا الكيراتينية.

بالنسبة لباقي المواد المساعدة على تفتيح لون البشرة التي تستعمل على نطاق واسع، هناك حامض الكوجيك و مواد طبيعية أخرى كالاربوتين الخ...

كخلاصة، نأمل أن يحرز تقدم في مجال استحداث الميلانين لنحصل على مواد أكثر فعالية.



IX : Bibliographie



- [1] **Gorlier c et Ortonne JP.** Produits dépigmentants. *Encycl Méd Chir* (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-210-A-10, 2001, 8p.
- [2] **Aberdam E, Barak E, Rouleau M, de LaForest S, Berrih-Aknin S, Suter DM, Krause KH, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Aberdam D.** A pure population of ectodermal cells derived from human embryonic Stem Cells. *2008 Feb;26(2):440-4.*
- [3] **Amit M, Itskovitz-Eldor J.** Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. *J Anat.* 2002 Mar; 200(Pt 3):225-32.
- [4] **Ying QL, Stavridis M, Griffiths D, Li M, Smith A.** Conversion of embryonic stem cells into neuroectodermal precursors in adherent monoculture. *Nat Biotechnol.* 2003 Feb; 21(2):183-6.
- [5] **Coraux C, Hilmi C, Rouleau M, Spadafora A, Hinnrasky J, Ortonne JP, Dani C, Aberdam D.** Reconstituted skin from murine embryonic stem cells. *Curr Biol.* 2003 May 13;13(10):849-53
- [6] **Guenou H, Nissan X, Larcher F, Feteira J, Lemaitre G, Saidani M, Del Rio M, Barrault CC, Bernard FX, Peschanski M, Baldeschi C, Waksman G.** Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study. *Lancet.* 2009 Nov 21; 374(9703):1745-53.

- [7] **Gambaro K, Aberdam E, Virolle T, Aberdam D, Rouleau M.** BMP-4 induces a Smad-dependent apoptotic cell death of mouse embryonic stem cell-derived neural precursors. *Cell Death Differ.* 2006 Jul;13(7):1075-87.
- [8] **Karaulanov E, Knöchel W, Niehrs C.** Transcriptional regulation of BMP4 synexpression in transgenic *Xenopus*. *EMBO J.* 2004 Feb 25;23(4):844-56
- [9] **Lee G, Kim H, Elkabetz Y, Al Shamy G, Panagiotakos G, Barberi T, Tabar V, Studer L.** Isolation and directed differentiation of neural crest stem cells derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2007 Dec; 25(12):1468-75.
- [10] **Goding CR.** Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in the melanocyte lineage. *Genes Dev.* 2000 Jul 15;14(14):1712-28.
- [11] **Lee HO, Levrorse JM, Shin MK.** The endothelin receptor-B is required for the migration of neural crest-derived melanocyte and enteric neuron precursors. *Dev Biol.* 2003 Jul 1;259(1):162-75.
- [12] **Du J, Miller AJ, Widlund HR, Horstmann MA, Ramaswamy S, Fisher DE.** MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. *Am J Pathol.* 2003 Jul; 163(1):333-43.

- [13] **Potterf SB, Furumura M, Dunn KJ, Arnheiter H, Pavan WJ.**
Transcription factor hierarchy in Waardenburg syndrome: regulation of MITF expression by SOX10 and PAX3. *Hum Genet.* 2000 Jul;107(1): 1-6.
- [14] **Aoki H, Motohashi T, Yoshimura N, Yamazaki H, Yamane T, Panthier JJ, Kunisada T.** Cooperative and indispensable roles of endothelin 3 and KIT signalings in melanocyte development. *Dev Dyn.* 2005 Jun; 233(2):407-17.
- [15] **Borradori L, Sonnenberg A.** Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 411-8.
- [16] **Cribier B, Grosshans E.** Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Encycl Med Chir. (Paris), Dermatologie,* 12-220i\ -10, 1994, 9 P.
- [17] **Hewitt J.** La peau, ses fonctions, ses lésions, ses relations pathologiques, vol 1. Paris: glaxo, 1976:90 P.
- [18] **Barnhill RL, Fitzpatrick TB, Fandrey K, Kenet RO, Mihm MC Jr, Sober AJ.** Color atlas and synopsis of pigmented lesions. New York : McGraw-Hill, 1995 : 1-255
- [19] **Lorette G, Larrègue M.** Pratique de la dermatologie pédiatrique. Paris: doin, 1989: 1-4.

- [20] **Daniel F** – Troubles de la pigmentation cutanée. Paris, Masson, 1996.
- [21] **Balloti R, Ortonne JP** – Contrôle de la mélanogénèse : les mécanismes moléculaires de mieux en mieux connus. *Cosmétologie* 1997 ; 16 :32-35
- [22] **P. BAHADORAN** – Hôpital de l'Archet II – Service de dermatologie « Les Hyperpigmentations ». *Nouv. Dermatol.* 2005 ; 24 : 253-261
- [23] **Montagna W. et Carlisle K.**, *The architecture of black and white facial skin.*
J Am Acad Dermatol, 1991. P. 929-937
- [24] **Prescrire Rédaction** « Peau noire, masques blancs » *Rev Prescrire* 1991 ; 11 (108) : 305
- [25] **Barbarit I-** les dépigmentants : des corticoïdes à l'acide kojique. These Doct. Pharm, 1999,Nantes
- [26] **Laboratoire La Roche Posay** ; Plaquette interne MELA D
- [27] **Berttolotto C., Balloti R.** La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse ;
Cosmétologie, 1999, 24 : 20-22
- [28] **Montagne L.** Hyperpigmentation et place des dépigmentants en 2001. Conseil du pharmacien. Thèse Doct. Pharm, 2001, Clermont Ferrand
- [29] **B. CRIBIER.** « Vous avez dit lentigo ? » *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 :597-600

- [30] **Ortonne JP et coll.** Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. Plenum Press New York, 1983
- [31] **Ortonne JP, Brocard E, Floret D et al.** Valeur diagnostique des taches café-au-lait (TCL). *Ann Dermatol Venereol* 1980 ; 107 :313-327.
- [32] **Biosnic S, Branchet MC, Benslam L, Pauwels C** – Traitements des hyperpigmentations. *Abstract Dermatologie*, 1995, 263 : 15-19
- [33] **Chevrant-Breton J, Simon M, Bourel M et al.** Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis: study of 100 cases. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 161-165
- [34] **Leu ML, Strickland GT, Wang CC et al.** Skin pigmentation in Wilson's disease. *JAMA* 1970 ; 211 : 1542-1543
- [35] **Goldblatt J, Beighton P.** Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *Br J Dermatol* 1984 ; 111 : 331-334
- [36] **Mardini MK, Gergan P, Akltar M et al.** Niemann-Pick disease: report of a case with skin involvement. *Am J Dis Child* 1982 ; 136 : 650-651
- [37] **Pascual C, Garcia-Patos V, Bartralot R et al.** Pigmentation cutanée, seule manifestation d'une porphyrie cutanée tardive chez un malade séropositif pour le VIH1. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123: 262-26

- [38] **Wang CK, Lee JY.** Macular amyloidosis with widespread diffuse pigmentation. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 135-138
- [39] **SmithAG, Shuster S, ComaishJS et al.** Plasmainmunoreactive betamelanocyte- stimulating hormone and skin pigmentation in chronic renal failure. *Br Med J* 1975 ; 1 : 658-659
- [40] **Dunlop D.** Eighty-six cases of Addison's disease. *Br Med J* 1963 ; 2 : 887-891
- [41] **Liddle GW, Givens JR, Nicholson WE et al.** The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res* 1965 ; 25 : 1057-1061
- [42] **Feingold KR, Elias PM.** Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 1-20
- [43] **Castanet J, Ortonne JP** – *Lésions pigmentées*. Paris Elsevier, 1998.
- [44] «**Adebajo SB.** An epidemiological survey of the use of cosmetic skin lightening cosmetics among traders in Lagos NIGERIA. *West Afr J Med.* 2002;21:51-5».
- [45] **Olumide YM et coll.** « Complications of chronic use of skin lightening cosmetics » *Int J Dermatol* 2008 ; 47 (4) : 344-352

- [46] **Dr Marion Josse, Dr Céline Couteau, Pr Laurence Coiffard**
Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, Nantes «
Hyperpigmentations, dépigmentants et éclaircissant : le point en 2004 ». *BEDC* Vol.12 – N°5 p. 100-103
- [47] **Prescrire Rédaction** « 18-1-3. Patients sous corticoïde » » *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326) (suppl. interactions médicamenteuses).
- [48] «Lemer, Aaron Bunsen. Mammalian Tyrosinase: Effect of Ions on Enzyme Action. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1951; 36(2):473-481».
- [49] «Bains VK, Loomba K, Loomba A, Bains R. Mercury sensitisation: review, relevance and a clinical report. *Br Dent J* 2008;205:373-8».
- [50] «**Kibukamusoke JX, Davies DR, Hutt MSR.** Membranous nephropathy due to skin-lightening
- [51] «**Barr RD, Rees PH, Cordy PE, Kungu A, Woodger BA, Cameron HM.** Nephrotic syndrome in adult Africans in Nairobi. *Br Med J* 1972; 2:131-4».
- [52] **Dr Marion Josse, Dr Céline Couteau, Pr Laurence Coiffard**
Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, Nantes «
Hyperpigmentations, dépigmentants et éclaircissant : traitements et solutions cosmétiques (II) ». *BEDC* Vol 12 – N°7 p150-154
- [53] **Pr Marie-Claude Martini** Faculté de Pharmacie, Lyon «
Dépigmentation et dépigmentants ». *BEDC* Vol. 11 – N°2 p.46-50

- [54] **Monnier C.** Les plantes médicinales, vertus et traditions ; Edition Privat, 2002
- [55] **Coiffard C. Coiffard L.** Dépigmentants : ces molécules qui blanchissent la peau ; *Porphyre*, 1998, 347 : 16-18
- [56] «Ly F. Complications dermatologiques de la dépigmentation artificielle en Afrique. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:899-906».
- [57] «**Marchand JP, NDiaye B, Arnold J, Sarrat H.** Les accidents des pratiques de dépigmentation cutanée cosmétique chez la femme africaine. *Bull Soc Med Afr Lang Fr.* 1976;21:190-9».
- [58] «**Morand JJ, Ly F, Lightburn, Mahé A.** Complication de la dépigmentation cosmétique en Afrique. *Med. Trop.* 2007; 627-33».
- [59] «**Kibukamusoke JX, Davies DR, Hutt MSR.** Membranous nephropathy due to skin-lightening cream. *BMJ.* 1974; 2:646-647.».
- [60] «**Lauwerys R, Bonnier C, Evrard P, Gennart JP, Bernard A.** Prenatal and early postnatal intoxication by inorganic mercury resulting from the maternal use of mercury containing soap. *Hum Toxicol.* 1987; 6: 253-6».
- [61] **Bains VK, Loomba K, Loomba A, Bains R.** Mercury sensitisation: review, relevance and a clinical report. *Br Dent J* 2008; 205:373-8

- [62] «**Traore A, Kadeba JC, Niamba P, Barro F, Ouedraogo L.** Use of cutaneous depigmenting products by women in two towns in Burkina Faso: epidemiologic data, motivations, products and side effects. *Int J Dermatol.* 2005;44:30-32»
- [63] «**Mahé A, Ly F, Aymard G, Dangou JM.** Skin diseases associated with the cosmetic use of bleaching products in women from Dakar, Senegal. *Br J Dermatol.* 2003; 148(3):493-500».
- [64] «**Pitche P, Afanou A, Amanga Y, Tchangai-Walla K.** Les pratiques cosmétiques dépigmentantes des femmes a Lomé (TOGO). *Méd Afr Noire.* 1998; 45:709-713».
- [65] «**Raynaud E, Cellier C, Perret JL.** Dépigmentation cutanée à visée cosmétique : Enquête de prévalence et effets indésirables dans une population féminine Sénégalaise. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:720-4».
- [66] «**Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ.** Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1-15».
- [67] **Ndiaye B, Develoux, Ndiaye MC et al.** Dermatophytie faciale au Sénégal : rôle favorisant des produits dépigmentants à base de corticoïdes chez la femme africaine adulte. *J Mycol Méd* 1996;6:142-4.
- [68] **Mahé A, Ly F, Aymard G, Dangou JM.** Skin diseases associated with the cosmetic use of bleaching products in women from Dakar, Senegal. *Br J Dermatol* 2003; 148(3):493-500.

- [69] **Dieng MT, Diop NN, Niang SO, et al.** Dermo-hypodermite bactérienne et dépigmentation.
A propos de 60 cas observés au Sénégal. *Nouvel Dermatol* 2001; 20:630-2.
- [70] **Marchand JP, NDiaye B, Arnold J, Sarrat H.** Les accidents des pratiques de dépigmentation cutanée cosmétique chez la femme africaine. *Bull Soc Med Afr Lang Fr* 1976; 21:190-9.
- [71] **Del Giudice P, Pinier Y.** The widespread use of skin lightening creams in Senegal: a persistent public health problem in West Africa. *Int J Dermatol* 2002; 41(2):69-72.
- [72] **Morand JJ, Ly F, Lightburn E, Mahé A.** Complications de la dépigmentation cosmétique en Afrique. *Med Trop* 2007; 67:627-34.
- [73] «**Grojean MF, Thivolet J, Perrot H.** Leucomélanodermies accidentelles provoquées par les topiques dépigmentants. *Annal. Dermatol. Vénéreol.* 1982 : 109, (8) ,641-7».
- [74] «**Dogliotti M, Caro I, Hartdegen RG, Whiting DA.** Leucomelanoderma in blacks. A recent epidemic. *S. Afr. Med. J* 1974; 48: 1555-8».
- [75] **Boyle J, Kennedy CT.** Hydroquinone concentrations in skin lightening creams. *Br J Dermatol* 1986; 114:501-4.

- [76] **Findlay GH, Morrison JG, Simson IW.** Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol* 1975; 93:613-22.
- [77] **Ly F, Dangou JM, Ndiaye B, Mahé A. Dermatoses pseudo-lichéniennes et pseudo-lupiques**
secondaires à l'usage à visée cosmétique de produits contenant de l'hydroquinone. *Nouv Dermatol* 2008;27:227-30
- [78] «**Findlay GH, Morrison JG, Simson IW.** Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol.* 1975; 93:613-22».
- [79] «**Ajose AOF.** Consequences of skin bleaching in Nigeria men and women. *Int J Dermatol.* 2005;44:41-43».
- [80] «**Michel JL, Perrot J-L, Fond L, Thibaudin D, Ollagnier M, Guy C, et col.** Complications néphrologiques et cutanées secondaires à l'utilisation de produits dépigmentants. *Nouv. Dermatol.* 1998;17: 644-6».
- [81] «**Barr RD, Rees PH, Cordy PE, Kungu A, Woodger BA, Cameron HM.** Nephrotic syndrome in adult Africans in Nairobi. *Br Med J* 1972; 2:131-4».

- [82] **Soo YO, Chow KM, Lam CW, Lai FM, Szeto CC, Chan MH, Li PK.** A whitened face woman with nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:250-253.
- [83] **Sin KW, Tsang HF.** Large-scale mercury exposure due to a cream cosmetic: community-wide case series. *Hong Kong Med J* 2003; 9:329-34.
- [84] **Kibukamusoke JX, Davies DR, Hutt MSR.** Membranous nephropathy due to skin-lightening cream. *BMJ* 1974; 2:646-647.
- [85] **Lauwerys R, Bonnier C, Evrard P, Gennart JP, Bernard A.** Prenatal and early postnatal intoxication by inorganic mercury resulting from the maternal use of mercury containing soap. *Hum Toxicol* 1987; 6:253-6.
- [86] «**Perret JL, Sane M, Gning S, Ba K, Rohou G.** Freinage hypothalamo-hypophysio-surrénalien lié à l'usage des cosmétiques dépigmentants au Sénégal .Bull. Soc. Pathol. Exot. 2001; 94: 249-52».
- [87] «**Petit A, Ludmann C, Clevenbergh P, Bergmann JF, Dubertret L.** Skin lightening and its complications in the African population of Paris. Communication au congrès de l'international Association for Cosmetic Dermatology, 2005 Paris».

- [88] **Petit A, Cohen-Ludmann, Clevenbergh P, Bergmann JF, Dubertret L.** Skin lightening and its complications among African people living in Paris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:873-878.
- [89] **Sobngwi E, Lubin V, Ury P, Timsit FJ, Gautier JF, Vexiau P.** Adrenal insufficiency and diabetes mellitus secondary to the use of topical corticosteroids for cosmetic purpose. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64 202-4.
- [90] **Druce M, Goldstone AP, Tan TMM, Meeran K.** The pursuit of beauty. *Lancet* 2008; 376:596.
- [91] **Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S, Onyekonwu C, Essen N.** Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol* 2008; 47:344-53.
- [92] **SèneD, Huong-Boutin DLT, Thiollet M, Barete S, Cacoub P, Piette JC.** Insuffisance surrénalienne haute symptomatique compliquant l'usage des dermocorticoïdes pour dépigmentation volontaire. *Rev Med Int* 2008; 29:1030-33.
- [93] **Perret JL, Sane M, Gning S, Ba K, Rohou G.** Freinage hypothalamo-hypophyso-surrénalien lié à l'usage de cosmétiques dépigmentants au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; 94:249-52.

- [94] **Raynaud E, Cellier C, Perret JL.** Dépigmentation cutanée à visée cosmétique : enquête de prévalence et des effets indésirables dans une population féminine sénégalaise. *Ann Dermatol Vénéreol* 2001; 27:466-74.
- [95] **Mahé A, Perret J.L., Ly F., Fal F.I, Rault J.P.and Dumont A.** The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:183-87.
- [96] **Ondongo J.** Noir ou blanc ? Le vécu du double dans la pratique du "maquillage" chez les Noirs,
Nouvelle Revue d'Ethnopsychiatrie 1984; 2: 37-63.
- [97] **Petit A.** La dimension addictive de la dépigmentation volontaire. Rapport de Master Recherche 2
« *Développement, Psychopathologie et Psychanalyse, Clinique transculturelle* », 2 octobre 2007.
- [98] **Keane FM, Munn SE, Taylor NF, du Vivier AW.** Unregulated use of clobetasol propionate.
Br J Dermatol 2001; 144:1095-6.
- [99] **Fouks N.** le point sur les dépigmentants ; *Les Nouvelles Esthétiques*, 1997, 481 :56-59
- [100] **Sante** magazine janvier 2011 « Que valent les produits dépigmentants ? »p. 80-81

- [101] **Chavigny C.** Dépigmentants : de nouvelles voies en perspective ; Parfums Cosmétiques Actualités (PCA), 2000, 155 : 44-53
- [102] **Ortonne JP.** Anomalies de la pigmentation cutanée ; In : Traité de médecine
Médecine Sciences Flammarion, 1996, Paris :731-737

SITES INTERNET:

- ❖ <http://www.atlas-dermato.org/cours/Semiologie.htm>
- ❖ <http://www.histo-moleculaire.com/epiderme/page/page136.htm>
- ❖ www.archimede.bibl.ulvalal
- ❖ <http://www.globale-dermatologie.com/nouvelles-substances-depigmentantes.html>
- ❖ <http://tpe-depigmentation.e-monsite.com/pages/travaux-realises/iii-risques-et-consequences.html>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

المواد المستعملة لتفتيح البشرة: كيفية عملها ومضاعفاتها عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : نورا فرناوي

المزادة في: 21 ماي 1988 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيزيولوجية التصبغ - كيفية عمل مواد تفتيح البشرة - مضاعفاتها.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد العالي بنتهيبة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية