



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 163

# PLACE DE LA VITAMINE D ET SES DERIVES EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Monsieur Youssef BANELHAQ**

*Né le 23 Décembre 1993 à Kénitra*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés** : Vitamine D; Pathologies dermatologiques pédiatrique; Psoriasis;  
Vitiligo; Dermatite atopique

**Membres du Jury** :

**Monsieur Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Fatima JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
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  
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la  
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la  
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

### PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

#### SUPERIEUR :

##### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <b>Clinique Royale</b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

##### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <b>Doyen de la FMPR</b>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

##### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

##### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <b>Méd. Chef Maternité des Orangers</b>

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

##### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <b>Doyen de FMPT</b>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

##### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <b>Doyen de la</b>

##### FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <b>Directeur du CHUIS</b>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique

Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

\*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

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

**Décembre 2001**

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

**Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
**(Cheikh Khalifa)**  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <b>Directeur Hôp. Al Ayachi Salé</b>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
<b>AVRIL 2006</b>	
Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. <b>Directeur Hôpital Ibn Sina</b>
<b>Marr.</b>	
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
*Enseignant militaire	
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
<b>Octobre 2007</b>	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLOGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik

Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie

Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie

Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

**Octobre 2010**

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

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

\*Enseignant militaire

Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<b>AVRIL 2013</b>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<b>MARS 2014</b>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
\*Enseignant militaire

Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEADI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

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

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

\*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*

Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie

Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR

\*Enseignant militaire



---

# *Dédicace*

---



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le res-  
pect, la reconnaissance  
Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette thèse à*

**A ALLAH**

*Le tout puissant, qui sans lui, je ne serai ni saurai exister*

*Qui m'a inspirée Qui m'a guidée dans le droit chemin*

*Qui m'écarte du mal et me dirige vers le bien*

*Je vous dois ALLAH ce que je suis devenue et ce que je serai*

*Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricord*

***A ma très chère maman ENNAMAR ALAOUI Latifa***

***Ma reine, mon amour éternel, mon âme***

*Aucune expression ne peut exprimer mon appréciation, ma gratitude, ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as faits pour que le petit enfant que j'étais devienne l'homme, le médecin et surtout la personne que je suis aujourd'hui.*

*Tu es pour moi le symbole parfait de la bonté et la source de la tendresse qui n'a jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Merci de partager avec moi mes délires, mes moments de joie et de tristesse.*

*Qu'ALLAH, le Très-Haut, t'accorde santé, bonheur et longue vie afin que tu restes le plus grand pilier de ma vie.*

*Je saisis cette occasion pour te dire que je t'aime la meilleur MAMA*

*A mon très cher père*  
***BANELHAQ Abdesslam***

*Je crois que personne ne mérite ce diplôme plus  
que vous, et il vous appartient BIGBOSS .*

*Tu étais le modèle de l'homme pour moi, et tu es, au fil du temps,  
une idole, en raison de ta persévérance, Dévouement et de ton  
amour pour la science.*

*Je ne pourrai jamais oublier le regard de fierté que j'ai vue dans tes  
yeux à chaque bon petit geste ou décision prise dans ma vie.*

*Tout ce que je suis dans le présent et ce que je serai dans le futur, je  
te le dois et je ne cesserai de faire de mon mieux pour rester ta fierté  
et pour ne jamais te décevoir.*

*J'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours.*

*Puisse ALLAH, te préserver et t'accorder santé,  
longue vie et Bonheur.*

*Habib BABA : je t'aime*

*A mes chers frères*  
***AYOUB et AHMED***

*Je ne peux pas exprimer sur papier l'affection, l'attachement et  
l'amour que j'ai pour vous, petits frères.*

*Ma vie n'aurait pas eu le même goût sans vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et  
de réussite dans vos études et vos carrières à venir.*

*Qu'ALLAH vous bénisse, protège et renforce notre fraternité .*

*Vous êtes les meilleurs 2A*

***A la mémoire de mes grands-pères, la mémoire  
de ma grand-mère paternelle***

*Qui ont été toujours dans mon cœur et dans mon esprit*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents, je vous dédie au-  
jourd'hui ma réussite .*

*Qu'ALLAH vous accueille dans son vaste paradis éternel auprès  
des prophètes et des saints .*

***A ma grande mère SEMMATOU Zohra***

*A vous, mon Ange gardien je t'aime incessamment .*

*Que ce petit travail soit la concrétisation des vœux que vous n'avez  
cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et  
longue vie .*

***A ma chère tante BANELHAQ Aicha***

*Votre soutien, votre encouragements et vos amour  
ont été pour moi d'un grand support.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression  
de mon amour et respect.*

*Qu'ALLAH vous accorde santé, bonheur*

***A ma grande famille***

*Mes chères tantes, mes chers oncles ainsi  
que mes chers cousins et chères cousines.*

*En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.*

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

***A mes grands amis de Toujours et leurs familles***

*AACHATI Yahya, YACOUBI Hamza, AMELAL Ilyass,  
ELBOUSTANI Yasser, NOUARAT Othman*

*ERAHAOUI Oumaima, HMIMIDI Ikram,  
BAYOUM Zineb, MHAIFID Maha, HIKKI Douaa*

*À la mémoire de notre amitié profonde et sincère  
et les moments très agréables que nous avons partagés.*

*Avec tout mon amour et mon respect, Je vous dédie ce travail et je  
vous souhaite plein de succès et de bonheur dans votre vie  
professionnelle et privée .*

***A mes amis et mes collègues.***

*Aux enseignants qui m'ont marquée tout au long de mon cursus .*

***À tous ceux qui ont contribué à forger ma personnalité.***

***A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail,  
de près ou de loin,***



---

# *Remerciements*

---



***A notre maitre et président de thèse monsieur***

***Monsieur ABDELALI BENTAHILA***

***Professeur de Pédiatrie***

***a l'Hôpital d'enfant de Rabat***

*Qui nous a fait le grand honneur en présidant ce jury.*

*Votre sérieux, votre sens de devoir et votre compétence*

*nous ont énormément marqué.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde*

*respect et sincère reconnaissance pour nous avoir permis*

*de réaliser ce travail.*

*Nous tenons à vous remercier pour votre disponibilité,*

*votre aide et votre soutien.*

***À notre maître et Rapporteur de thèse,  
Madame FATIMA JABOUIRIK  
Professeur de pédiatrie***

*Vous m'avez fait l'honneur de me superviser dans ce travail.*

*La flexibilité, la compréhension et la disponibilité ont été les qualités les plus remarquables au cours de cette collaboration.*

*La simplicité de votre accueil, pour un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles incontestables vous valent l'admiration et le respect et font de vous l'exemple parfait à suivre .*

*J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous adresse ma gratitude pour tout cela.*

*À notre maître et juge de thèse,*

*Madame SAIDA TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*et Biochimie Clinique*

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

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon grand respect  
et mes vifs remerciements*



---

# ***Abréviations***

---



## LISTE DES ABREVIATIONS

1,25(OH) <sub>2</sub> D	: 1,25 dihydroxyvitamine D
25(OH)D	: 25 hydroxyvitamine D
ACTH	: l'hormone adrénocorticotrope ou adrénocorticotrophine
AMM	: autorisation de mise sur le marché
anti-Tg	: les anticorps antithyroglobuline
antiTPO	: les anticorps antithyroperoxydase
APC	: les cellules présentatrices d'antigènes
B17P	: 17-propionate de bétaméthasone
BCG	: le vaccin contre la tuberculose (Bacille de Calmette et Guérin)
BSA	: la Surface corporelle (Body surface area)
CD	: cellule dendritique
CDSN	: la cornéodesmosine
CLA	: Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen
CM	: cellules de Merkel
CMV	: cytomégalovirus
DA	: la dermatite atopique
DBP	: vitamin D binding protein
DOCK8	: dedicator of cytokinesis 8 gene
DSG1	: le desmogléine-1
EASI	: Eczema Area and Severity Index
EBV	: Epstein-Barr virus
ERO (RSO)	: l'espèces réactives de l'oxygène (Reactive oxygen species)
FDA	: Food and Drug Administration
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
FTU	: Unité de bout de doigt (fingertip unit)

GH	: l'hormone de croissance
HES	: Syndrome hyperéosinophilique
HLA	: les antigènes des leucocytes humains (human leukocyte antigen )
HPV	: Papillomavirus virus
HSP	: Les protéines de choc thermique (heat shock protein )
IFN	: Interféron
IL	: l'interleukine
IPEX	: Le syndrome de dérèglement immunitaire - polyendocrinopathie – entéropathie lié à l'X
JDE	: la jonction dermo-épidermique
l'axe HHS	: L'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien
MDA	: malondialdéhyde
MEL	: la lumière excimère monochromatique
MTX	: le méthotrexate
nbUVB	: Narrow-Band Ultraviolet B
NPF	: US National Psoriasis Foundation
PLC	: pityriasis lichénoïdes chronique
PRP	: La pityriasis rubra pilaire
PSSI	: Psoriasis Scalp Severity Index
PTH	: la parathormone
PUVA	: Photochimiothérapie Ultraviolet A
ROR	: les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
RXR	: le récepteur de l'acide rétinoïque (retinoid X receptor )
SCORAD	: Scoring atopic dermatitis
SOD	: la superoxyde dismutase
TARC	: thymus and activation-regulated chemokine
Th	: les lymphocytes T auxiliaires
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TRPV	: transient receptor potential vanilloid

UV : Ultraviolet

UVA : Ultraviolet A

UVB : Ultraviolet B

VDR : Récepteur de la Vitamine D (vitamin D receptor)

VDRE : éléments de réponse à la vitamine D

VI : le vitiligo infantile

VNS : Le vitiligo non segmentaire

VPI : le vitiligo post-infantile

VS : Le vitiligo segmentaire



---

## *Liste des illustrations*

---



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> L'organisation de la peau, en comparant les structures de la peau d après Kumar V et al : Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 9, St Louis, 2015, Saunders.....	8
<b>Figure 1:</b> Les principales caractéristiques de l'épiderme, y compris ses couches cellulaires et ses différents types de cellules. D'après Gawkrödger D, Ardern-Jones MR : Dermatology, ed 5, Philadelphia, 2012, Churchill Livingstone).....	14
<b>Figure 3:</b> Aspect en microscopie d'une peau normale (hématoéine éosine safran, × 200) .....	17
<b>Figure 3:</b> de la peau humaine. Les deux principaux plexus des vaisseaux sanguins se trouvent respectivement à la jonction dermo-épidermique et à la jonction dermo-hypodermique et sont appelés plexus Anatomie sous-papillaire (ou superficiel) et plexus <b>sous</b> -cutané profond (ou profond) d après Standring, S. Gray's Anatomy. 41st edn, 1584 (Elsevier Limited, 2016). .....	21
<b>Figure 5:</b> schéma du réseau nerveux cutané .....	22
<b>Figure 5:</b> Structure des vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalfiérol) . .....	24
<b>Figure 7:</b> origine et métabolisme de la vitamine D . dans la peau, le précurseur de la vitamine d, le 7-dehydrocholesterol est transformé en prévitamine d qui s'isomérisé en vitamine d sous l'action de la chaleur .....	29
<b>Figure 8:</b> L'interaction kératinocytes — cellules dendritiques — lymphocytes T est à l'origine du cercle vicieux de l'inflammation du psoriasis adapté de: Nestle FO, et al. N. Engl. J.....	59
<b>Figure 9 :</b> Psoriasis vulgaire (en plaques) .....	64
<b>Figure 10:</b> le psoriasis du cuir chevelu.....	69
<b>Figure 11:</b> le psoriasis unguéal ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	70
<b>Figure 12:</b> Psoriasis palmoplantaire ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) .....	72
<b>Figure 13:</b> le psoriasis des plis (psoriasis inversé) .....	74
<b>Figure 13:</b> psoriasis lingual fissuraire avec la présence de multiples sillons sur la face dorsale de la langue. ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) .....	76
<b>Figure 15:</b> les étapes de la pathogénèse de la dermatite atopique : l'initiation, l'activation des cellules dendritiques, la polarisation des lymphocytes Th2/Th22 ainsi que l'activation des autres acteurs de la dermatite atopique (mastocytes...) et, l'installation d'une boucle inflammatoire entre le kératinocyte et ces cellules infiltrantes, conduisant à une peau pathologique . .....	109

<b>Figure 16:</b> eczéma sur les convexités céphaliques ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	112
<b>Figure 17:</b> une dermatite atopique au niveau des chevilles ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	113
<b>Figure 18:</b> dermatite atopique péribuccale ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> )....	115
<b>Figure 19:</b> dermatite atopique périorbitaire ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) ....	115
<b>Figure 20:</b> Rôle potentiel de la vitamine D sur diverses cellules immunitaires pour diminuer l'inflammation et renforcer les mécanismes de défense. Les signes + et - représentent respectivement l'effet stimulant ou inhibiteur de la vitamine D sur la libération des cytokines ou la fonction, comme mentionné dans le diagramme. ....	130
<b>Figure 20:</b> Schéma synthétique des mécanismes d'immunité cellulaire et humorale impliqués dans la pathogenèse du vitiligo . ....	140
<b>Figure 23 :</b> Vitiligo au niveau de la région Ano-vaginale ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	141
<b>Figure22 :</b> vitiligo périanal ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	141
<b>Figure 24:</b> vitiligo périorbitaire .....	142
<b>Figure 25:</b> vitiligo péribuccal ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	145
<b>Figure 26:</b> vitiligo périorificiel (buccale et orbitaire ) ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	145
<b>Figure 27:</b> Les aspects cliniques du vitiligo .....	148

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> les sources alimentaires en vitamine D2 et D3 .....	26
<b>Tableau 2:</b> classification de Fitzpatrick des phototypes de la peau basée sur la sensibilité individuelle aux coups de soleil et au bronzage.....	27
<b>Tableau 3:</b> Composition en excipients de Daivonex® crème et pommade .....	36
<b>Tableau 4:</b> Composition en excipients de Daivobet® gel et pommade . .....	40
<b>Tableau 5:</b> fréquences des effets indésirables de Daivobet® pommade .....	44
<b>Tableau 6:</b> Les diagnostics différentiels du psoriasis.....	82
<b>Tableau 7:</b> moyens de prévention du psoriasis chez l'enfant .....	84
<b>Tableau 8:</b> Traitements topiques du psoriasis chez l'enfant.....	88
<b>Tableau 9:</b> Critères diagnostiques de la dermatite atopique, d'après Hanifin et Rajka.....	117
<b>Tableau 10:</b> : Critères diagnostiques de la dermatite atopique de l'United Kingdom Working Party .....	118
<b>Tableau 11:</b> Classification clinique du vitiligo.....	143



---

# ***Sommaire***

---



<b>Figure 1:</b> L'organisation de la peau, en comparant les structures de la peau d après Kumar V et al : Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 9, St Louis, 2015, Saunders.....	8
<b>Figure 1:</b> Les principales caractéristiques de l'épiderme, y compris ses couches cellulaires et ses différents types de cellules. D'après Gawkrödger D, Ardern-Jones MR : Dermatology, ed 5, Philadelphia, 2012, Churchill Livingstone).....	14
<b>Figure 3:</b> Aspect en microscopie d'une peau normale (hématoéine éosine safran, × 200) .....	17
<b>Figure 3:</b> de la peau humaine. Les deux principaux plexus des vaisseaux sanguins se trouvent respectivement à la jonction dermo-épidermique et à la jonction dermo-hypodermique et sont appelés plexus Anatomie sous-papillaire (ou superficiel) et plexus <b>sous</b> -cutané profond (ou profond) d après Standring, S. Gray's Anatomy. 41st edn, 1584 (Elsevier Limited, 2016). .....	21
<b>Figure 5:</b> schéma du réseau nerveux cutané.....	22
<b>Figure 5:</b> Structure des vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalfiérol) . .....	24
<b>Figure 7:</b> origine et métabolisme de la vitamine D . dans la peau, le précurseur de la vitamine d, le 7-dehydrocholesterol est transformé en prévitamine d qui s'isomérisé en vitamine d sous l'action de la chaleur .....	29
<b>Figure 8:</b> L'interaction kératinocytes — cellules dendritiques — lymphocytes T est à l'origine du cercle vicieux de l'inflammation du psoriasis adapté de: Nestle FO, et al. N. Engl. J.....	59
<b>Figure 9 :</b> Psoriasis vulgaire (en plaques) .....	64
<b>Figure 10:</b> le psoriasis du cuir chevelu.....	69
<b>Figure 11:</b> le psoriasis unguéal ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	70
<b>Figure 12:</b> Psoriasis palmoplantaire ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) .....	72
<b>Figure 13:</b> le psoriasis des plis (psoriasis inversé).....	74
<b>Figure 13:</b> psoriasis lingual fissuraire avec la présence de multiples sillons sur la face dorsale de la langue. ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) .....	76
<b>Figure 15:</b> les étapes de la pathogenèse de la dermatite atopique : l'initiation, l'activation des cellules dendritiques, la polarisation des lymphocytes Th2/Th22 ainsi que l'activation des autres acteurs de la dermatite atopique (mastocytes...) et, l'installation d'une boucle inflammatoire entre le kératinocyte et ces cellules infiltrantes, conduisant à une peau pathologique . .....	109
<b>Figure 16:</b> eczéma sur les convexités céphaliques ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	112

<b>Figure 17:</b> une dermatite atopique au niveau des chevilles ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) .....	113
<b>Figure 18:</b> dermatite atopique péribuccale ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> )....	115
<b>Figure 19:</b> dermatite atopique périorbitaire ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) ....	115
<b>Figure 20:</b> Rôle potentiel de la vitamine D sur diverses cellules immunitaires pour diminuer l'inflammation et renforcer les mécanismes de défense. Les signes + et - représentent respectivement l'effet stimulant ou inhibiteur de la vitamine D sur la libération des cytokines ou la fonction, comme mentionné dans le diagramme. ....	130
<b>Figure 20:</b> Schéma synthétique des mécanismes d'immunité cellulaire et humorale impliqués dans la pathogenèse du vitiligo . ....	140
<b>Figure 23 :</b> Vitiligo au niveau de la région Ano-vaginale ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ) .....	141
<b>Figure22 :</b> vitiligo périanal ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	141
<b>Figure 24:</b> vitiligo périorbitaire .....	142
<b>Figure 25:</b> vitiligo péribuccal ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	145
<b>Figure 26:</b> vitiligo périorificiel (buccale et orbitaire ) ( <i>Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat</i> ).....	145
<b>Figure 27:</b> Les aspects cliniques du vitiligo .....	148

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>HISTORIQUE</b> .....	3
<b>RAPPEL HISTOLOGIQUE</b> .....	6
<b>VITAMINE D</b> .....	23
I. GENERALITES .....	24
II. PHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE D .....	25
A. .Origine et activités biologiques .....	25
1. Source exogène et synthèse endogène de la vitamine D .....	25
2. Activation .....	28
3. Action cellulaire .....	30
4. Stockage .....	31
B. Mécanismes de régulation .....	32
III. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET FORMULATIONS DISPONIBLES .....	34
A. Formules contenant du calcipotriol .....	35
1 : Calcipotriol pommade (Daivonex®) : .....	35
a. Forme et composition : .....	35
b. Posologie et mode d'administration : .....	36
c. Contre-indications et effets indésirables : .....	37
d. Pharmacodynamie: .....	38
e. Pharmacocinétique : .....	39
B.. Formules associées : Calcipotriol et bétaméthasone mousse : .....	40
1 calcipotriol et bétaméthasone pommade et gel dermique (Daivobet®) : .....	40
a. Forme et composition : .....	40
b. Posologie et mode d'administration .....	41
c. Contre-indications .....	43
d. Pharmacodynamie : .....	46
e. Pharmacocinétique : .....	48
2. Calcipotriol et bétaméthasone mousse (Enstilar ®) : .....	49
a. Forme et composition : .....	49
b. Posologie et mode d'administrartion .....	50

c. Contre-indications et effets indésirables : .....	51
d. Pharmacodynamie: .....	52
e. Pharmacocinétique : .....	54
<b>INDICATIONS DANS LA PATHOLOGIE DERMATOLOGIQUE PEDIATRIQUE .....</b>	<b>56</b>
<b>I. PSORIASIS .....</b>	<b>57</b>
A. Epidémiologie .....	57
B. Etiopathogénie du psoriasis.....	57
1. Les facteurs génétiques .....	60
2. Les facteurs environnementaux.....	60
C. Diagnostique du psoriasis .....	62
1. Diagnostic clinique .....	62
a. Aspects cliniques habituels.....	62
a.1 La lésion élémentaire .....	62
a.2 les formes cliniques.....	63
b. Autres formes .....	78
2. Diagnostic positif .....	80
3. Diagnostics différentiels .....	81
D. Prise en charge thérapeutique.....	83
1. Le but du traitement.....	83
2. Les mesures générales .....	83
3. Les moyens thérapeutiques .....	85
a. La thérapie topique .....	85
b. Le traitement systémique .....	90
c. La photothérapie .....	94
d. Le soutien psychosocial et éducatif .....	96
E. Vitamine D et psoriasis .....	96
1. Mécanisme d'action.....	96
2. Efficacité de la vitamine D dans le psoriasis.....	98
3. Modalité de prescription .....	99
a. Monothérapie.....	99
b. Thérapie associée.....	101

II. DERMATITE ATOPIQUE.....	103
A. Epidémiologie .....	103
B. Etiopathogénie de la dermatite atopique .....	104
C. Diagnostique de la dermatite atopique.....	110
1. Les caractéristiques cliniques.....	110
a. Forme clinique classique.....	110
a.1 Chez le nourrisson.....	111
a.2 Chez l'enfant.....	113
a.3 Chez l'adolescent .....	114
2. Diagnostic positif .....	116
3. Diagnostique différentiel .....	118
D. Prise en charge thérapeutique.....	121
1. Le but du traitement.....	121
2. Les moyens thérapeutiques .....	121
a. Emollients.....	122
b. Corticostéroïdes topiques .....	123
c. Inhibiteurs de la calcineurine.....	125
d. Photothérapie.....	126
e. Traitements immunosuppresseurs systémiques .....	126
f. Autres médicaments .....	127
E. Vitamine d et dermatite atopique.....	127
1. Le mécanisme d'action de la vitamine d.....	128
2. L'efficacité de la vitamine d .....	131
3. La Modalité de prescription .....	132
a. Supplémentation en vitamine D.....	132
b. Héliothérapie .....	134
III. VITILIGO.....	135
A. Epidémiologie .....	135
B. Etiopathogénie du vitiligo .....	136
C. Diagnostique du vitiligo.....	141
1. Diagnostic clinique .....	141
2. Diagnostic positif .....	149

3. Diagnostique différentiel .....	150
D. Prise en charge thérapeutique.....	151
1.Le but du traitement.....	151
2.Les moyens thérapeutiques .....	151
a. Traitement medical : .....	152
b. La photothérapie .....	153
c. Traitement chirurgicale : .....	155
d. Couvertures cosmétiques .....	156
E. Vitamine D et vitiligo .....	156
1.Mécanisme d'action.....	156
2.Efficacité de la vitamine D dans le vitiligo.....	158
3.Modalité de prescription .....	159
a. Vitamine D3 en monothérapie.....	160
b. Vitamine D3 en association thérapeutique :.....	161
<b>EFFETS SECONDAIRES</b> .....	164
<b>CONCLUSION</b> .....	169
<b>RESUMES</b> .....	175
<b>ANNEXES</b> .....	179
<b>REFERENCES</b> .....	185



---

# ***Introduction***

---



La vitamine D est une hormone liposoluble synthétisée au niveau des cellules de l'épiderme sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) qui amène les cellules de la peau à transformer un précurseur (le 7-déshydrocholestérol) en un précurseur de la forme active de la vitamine D naturelle, le 1,25-dihydroxy-cholécalciférol (dihydroxyvitamine D ou calcitriol) .

La vitamine D est inactive et doit subir deux activations métaboliques, la première dans le foie et ensuite la deuxième dans les reins, pour former une forme biologiquement fonctionnelle 1,25 dihydroxyvitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub>D].

La source majeure de vitamine D pour l'humain est l'exposition solaire. L'alimentation ne permet qu'un apport en vitamine D très insuffisant.

Cette synthèse cutanée dépend, de la pigmentation de la peau, de l'utilisation de crèmes solaires, et de la latitude et de la saison. suite à l'urbanisation, et aux recommandations des sociétés de dermatologie et d'oncologie sur l'exposition solaire, la production cutanée de vitamine D diminue.

La vitamine D joue un rôle essentiel dans le métabolisme osseux et de nombreux processus cellulaire et immunologique .

Elle fait l'objet de toutes les attentions depuis quelques années, ce qui a permis des avancées majeures dans la connaissance de son métabolisme, de ses mécanismes d'action et par conséquent de ses nombreux effets métaboliques.

La peau humaine est le site de synthèse de la vitamine D et l'un des organes cibles de la forme biologiquement active de cette vitamine. La vitamine D affecte de multiples fonctions de la peau, allant de la prolifération, la différenciation et l'apoptose des kératinocytes au maintien de la barrière et aux processus d'immunorégulation. De plus, la vitamine D est considérée comme une option thérapeutique pour de nombreuses pathologies cutanées. Dans ce travail, nous citerons la fonction de la vitamine D dans la peau et évaluerons son indication dans certaines maladies de la peau.



---

# *Historique*

---



Les premières descriptions claires du rachitisme ont été publiées entre 1645 et 1668, successivement par Whistler, Boot, Glisson et Mayow.

Glisson il avait inclus le foie de grenouille comme traitement possible. Rétrospectivement, on peut se demander si cela a fourni une source de vitamine D, bien que cela semble peu probable. Il a également été suggéré que les patients devraient avoir leur abdomen exposé à la lumière du soleil comme source de chaleur, et cela aussi aurait pu fournir une source de vitamine D. [1]

Cependant, aucun traité n'a reconnu le rôle crucial de l'alimentation ou de l'exposition au soleil dans la prévention de cette maladie.

Au XIXe siècle, les docteurs Bretonneau et Trousseau ont démontré le pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. En 1919, Sir Edward Mellanby a démontré les propriétés antirachitiques d'une vitamine liposoluble qu'il a nommée vitamine D et en 1922, Mc Collum et son équipe ont identifié cette vitamine. [2]

Ce n'est qu'au début du XXe siècle Adolphe Otto Windaus un chimiste allemand a identifié un dérivé de l'ergostérol, l'ergocalciférol, secondairement nommé vitamine D2 comme le facteur causal du rachitisme, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1928. D'autres recherches complémentaires aboutirent à l'identification en 1936 de la vitamine D3, autre composé antirachitique qui est la forme produite dans la peau par la lumière solaire à partir du 7-déshydrocholestérol.

La vitamine D a été synthétisée pour la première fois en 1952 par le Dr Woodward (prix Nobel de chimie en 1965). En 1964, Norman a détecté l'existence de trois métabolites de la vitamine D . Il a établi la structure du calcitriol en 1971, la forme dite « active » de la vitamine D .

Esvelt et al. identifient chimiquement la vitamine D3 comme un produit fabriqué dans la peau par irradiation ultraviolette en 1978. Holick et al. ont démontré que le premier intermédiaire dans la production de vitamine D3 dans la peau était la prévitamine D3 en 1980.

Depuis 1980, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes (os, intestin et par la suite, les chercheurs en ont trouvé partout dans le corps ).ce qui donne a la vitamine D un statut de pro-hormone et rend la fonction de cette vitamine importante pour un grand nombre de spécialistes médicaux .

Charpy a publié la première étude établissant un lien entre les taux de vitamine D et le lupus vulgaire en 1945. [3]

Le calcipotriol a été breveté en 1985 et approuvé pour usage médical en 1991 . C'est un dérivé synthétique du calcitriol, Il est utilisé sans danger pour un traitement à long terme des affections cutanées psoriasiques .

En 2010 l'étude ViDA (Vitamin D Assessment) était planifiée . c est un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo visant à évaluer le rôle et l'efficacité d'une supplémentation mensuelle en vitamine D dans le psoriasis . [4]

Le site Web Clinicaltrials.gov publie plusieurs études qui décrivent l'efficacité de la vitamine D et l'impacte de la supplémentation en vitamine D sur des maladies de la peau, notamment la dermatite atopique, le psoriasis ... etc.



---

# *Rappel histologique*

---



## I. ANATOMIE ET FONCTION DE LA PEAU

La peau qu'on appelle également tégument (du latin tegumentum, couverture) est un Organe constituant le revêtement extérieur du corps de l'homme en continuité avec les muqueuses .

Les phanères (poils et ongles) et de nombreuses glandes exocrines lui sont annexés.

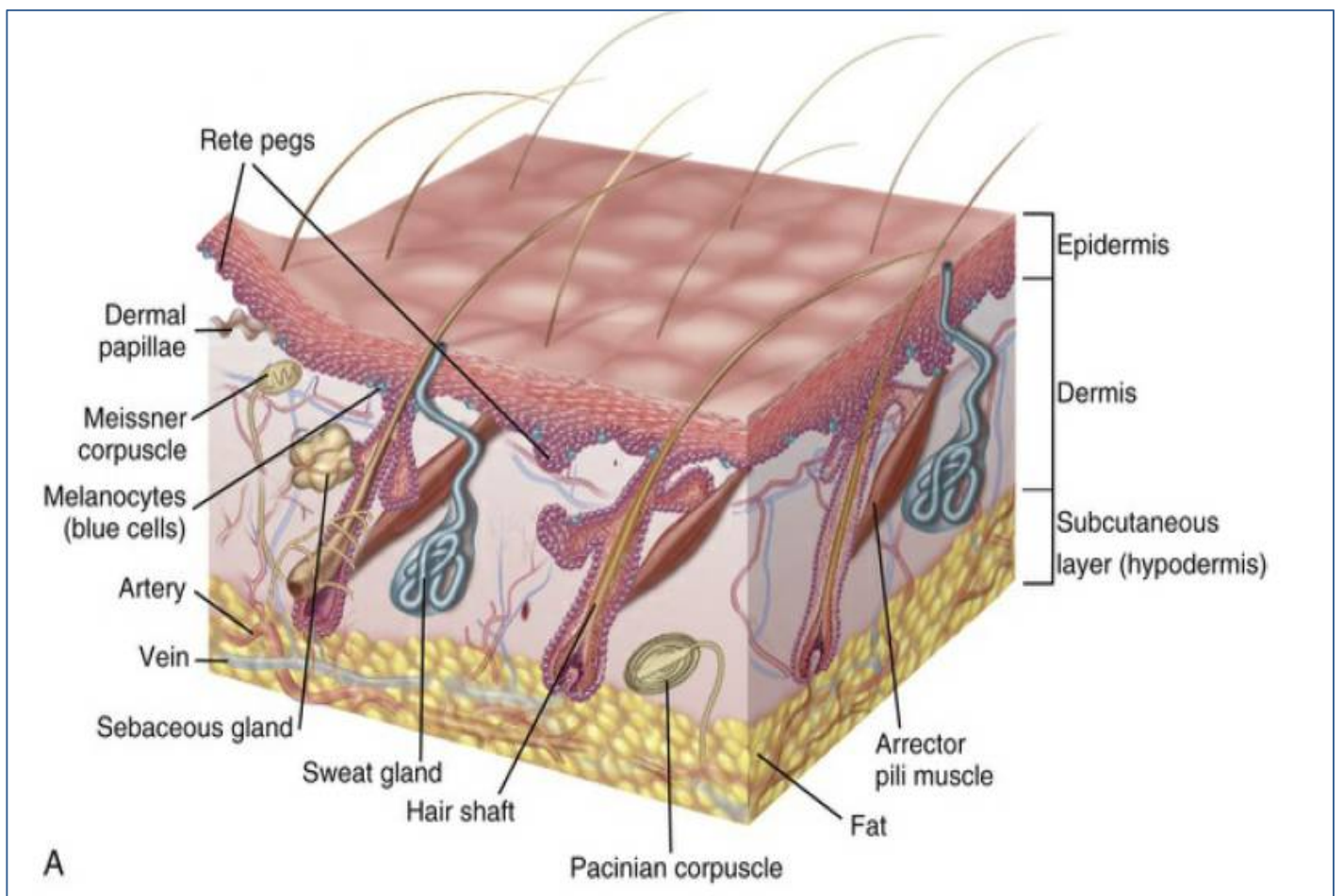
Elle est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Représentant plus de 6% du poids du corps, soit environ 3 kilogrammes en moyenne chez l'homme adulte de 70 kilogrammes. Sa surface moyenne est estimée à 1,7 m<sup>2</sup>.

Le revêtement cutané constitue la première barrière qui protège l'organisme contre les agressions de l'environnement du fait de son élasticité et de sa solidité elle protège le corps humain des traumatisme et amortie les chocs.

la peau représente non seulement un rempart mécanique mais aussi une barrière dynamique qui régule le passage vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'eau, des électrolytes et de diverses autres substances, et qui protège l'organisme contre la pénétration de micro-organismes, d'agents toxiques et des rayons UV .

Elle participe à la régulation générale de l'organisme par Sa participation à l'homéostasie en limitant les fuites hydro-électrolytiques, la thermorégulation passive (graisse de l'hypoderme, couche cornée, et sébum) et active par le système sympathique et parasympathique qui régule la sudation et la vasomotricité.

La peau est donc un organe thermorégulateur, un organe immunitaire qui détecte et combat les infections et un organe sensoriel qui transmet des informations sur la température, le toucher, la douleur, les démangeaisons et les stimuli mécaniques en tous les points du corps. De plus, une peau saine étant un composant majeur de notre apparence physique, la peau joue un rôle important dans nos relations sociales et sexuelles.



**Figure 1:** L'organisation de la peau, en comparant les structures de la peau d après Kumar V et al : Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 9, St Louis, 2015, Saunders

## II. RAPPEL HISTOLOGIQUE

La peau humaine est un organe complexe qui, schématiquement, peut être divisé en 3 compartiments superposés : l'épiderme, le derme et l'hypoderme

L'épiderme est un épithélium d'épaisseur variable, qui repose sur un tissu conjonctif, le derme et l'hypoderme conjonctivo-adipeux .

La zone de jonction entre l'épiderme et le derme fait souvent l'objet d'une approche spécifique, elle est composée d'une matrice extracellulaire dont les constituants sont secrétés par les cellules de l'épiderme et du derme

### A. L'épiderme

L'épiderme la couche la plus superficielle de la peau en contact direct avec le milieu extérieur.

Il mesure, suivant les zones de l'organisme, de 0.1 à 4 millimètres.

L'épiderme est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique. C'est un tissu autorenovelant constitué principalement de kératinocytes qui représentent 80 à 90 % de la population cellulaire épidermique le reste sont des cellules disséminées entre les kératinocytes (les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel )

il ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

L'épiderme est composé de plusieurs couches cellulaires :

- Couche basale - stratum germinativum : la couche la plus profonde de l'épiderme.

Ancrée de façon perpendiculaire à la jonction dermo-épidermique (JDE) – membrane basale .

c'est une seule assise de cellules constituée de kératinocytes à large noyau cylindriques ou cubiques, elles sont à l'origine du renouvellement de l'épiderme qui s'effectue en 28 jours grâce à leur forte activité mitotique .

- Couche épineuse - stratum spinosum : est composée de 5 à 15 assises de kératinocytes entrées en différenciation. Ce sont des cellules très actives de part la synthèse de protéines, notamment de kératines.

L'abondance et l'organisation des kératines en tonofilaments ainsi que leur association aux nombreux desmosomes confèrent aux cellules une structure épineuse

Une telle cohésion est responsable en partie de la grande résistance mécanique de cette couche .

- Couche granuleuse - stratum granulosum : la dernière couche de cellules nucléées de l'épiderme comporte 1 à 3 assises de kératinocytes aplatis et fusiformes disposés parallèlement à la surface cutanée. Ces cellules possèdent un noyau ovale et dense dans lequel la chromatine et les organites se raréfient.

Le nom de couche granuleuse est dû à la présence des grains de kératohyaline (granulations basophiles), c'est-à-dire un assemblage de protéines riches en histidine et de filaments de kératine.

- Couche cornée - stratum corneum : la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est composée de 5 à 10 assises kératinocytaires anucléées et aplaties dénommées les cornéocytes. Le cycle de différenciation depuis les kératinocytes basaux jusqu'à la desquamation se déroule en 21 jours.

## **1. les kératinocytes**

Les kératinocytes (du grec ancien kéras : corne) constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80 à 90 %). Ces cellules dérivées de l'ectoderme sont dites malpighiennes et proviennent des cellules souches du stratum basal.

Au cours du processus de kératinisation les kératinocytes migrent à partir du stratum basal vers le stratum corneum ,elles suivent un programme de différenciation puis d'apoptose et d'élimination de la profondeur vers la surface (phénomène de desquamation) .

Dès le passage des kératinocytes vers le stratum spinosum les kératinocytes changent de morphologie et passent de colonnes a polygones.

Ce stade est marqué par le début de synthétisation de la kératine

Les kératines sont des protéines insolubles qui agissent comme filaments intermédiaires, organisées en tonofilaments, vont former le cytosquelette intracellulaire en s'associant aux microfilaments d'actine et aux microtubules, et ainsi conférer aux kératinocytes leur fonction de protection

## **2. Les mélanocytes**

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques pigmentogènes . Ils dérivent des crêtes neurales et colonisent l'épiderme au cours du développement embryonnaire en se plaçant entre les kératinocytes de la couche basale constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme (3-5%) au niveau de la couche basale, il y a 1 mélanocyte pour 5 à 10 kératinocytes.

La fonction principale des mélanocytes est la production des pigments naturels, les mélanines .

L'unité épidermique est formée des mélanocytes et kératinocytes voisins des couches basale et épineuse . C'est au sein de cette unité que se fait le transfert des mélanosomes, organites contenant la mélanine, ils sont transférés aux kératinocytes pour assurer la pigmentation de l'épiderme via des prolongements cytoplasmiques (dendrites) où ils forment une calotte supranucléaire protégeant le matériel génétique contre les rayons ultraviolets .

Chaque mélanocyte fournit des grains de mélanine à près de 40 kératinocytes basaux avoisinants, qui contribueront à disséminer les pigments dans les couches supérieures de l'épiderme et à le colorer.

### **3. les cellules de Langerhans**

La cellule de Langerhans est une cellule dendritique de l'épiderme et des épithéliums stratifiés. Dérivée de la lignée monocyttaire (et donc originaire de la moelle), elle est l'archétype de la cellule présentant les antigènes aux lymphocytes T. Sa localisation explique qu'elle soit en première ligne de la plupart des stimulations antigéniques et des réponses immuno-allergiques. Exprimant la molécule CD4, récepteur du virus HIV, elle est aussi un réservoir potentiel de cet agent. [5]

Elles constituent 2 à 4 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont rares dans la couche basale et sont situées préférentiellement en position supra-basale dans l'épiderme, elles émettent de fins prolongements cellulaires entre les kératinocytes avec lesquels elles sont en contact étroit par l'intermédiaire d'une liaison homophile entre deux molécules de E-cadhérine, présentes sur chacun des deux types de cellule. [6]

En microscopie électronique, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires sans tonofilaments, ni mélanosomes et n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants. Elles se caractérisent par la présence pathognomonique des granules de Birbeck, en forme de raquettes de tennis.

En tant que leucocytes et cellules présentatrice d'antigènes, les cellules de Langerhans de l'épiderme et des muqueuses expriment de multiples marqueurs membranaires. Elles expriment également des molécules d'adhérence, telle l'E-cadhérine, qui leur permet une adhérence homotypique avec les kératinocytes

A la suite d'une stimulation antigénique, les cellules de Langerhans migrent hors de l'épiderme vers le tissu lymphoïde. Vu leur rôle immunitaire, le nombre des cellules de Langerhans augmente

Au cours des maladies inflammatoire chronique de la peau particulièrement les maladies d'origine immunitaire, telles que certaines formes de dermatite.

#### **4. Cellules de Merkel**

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Elles ont des fonctions de mécanorécepteurs et des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques.

Les cellules de Merkel sont situées dans la couche basale de l'épiderme .

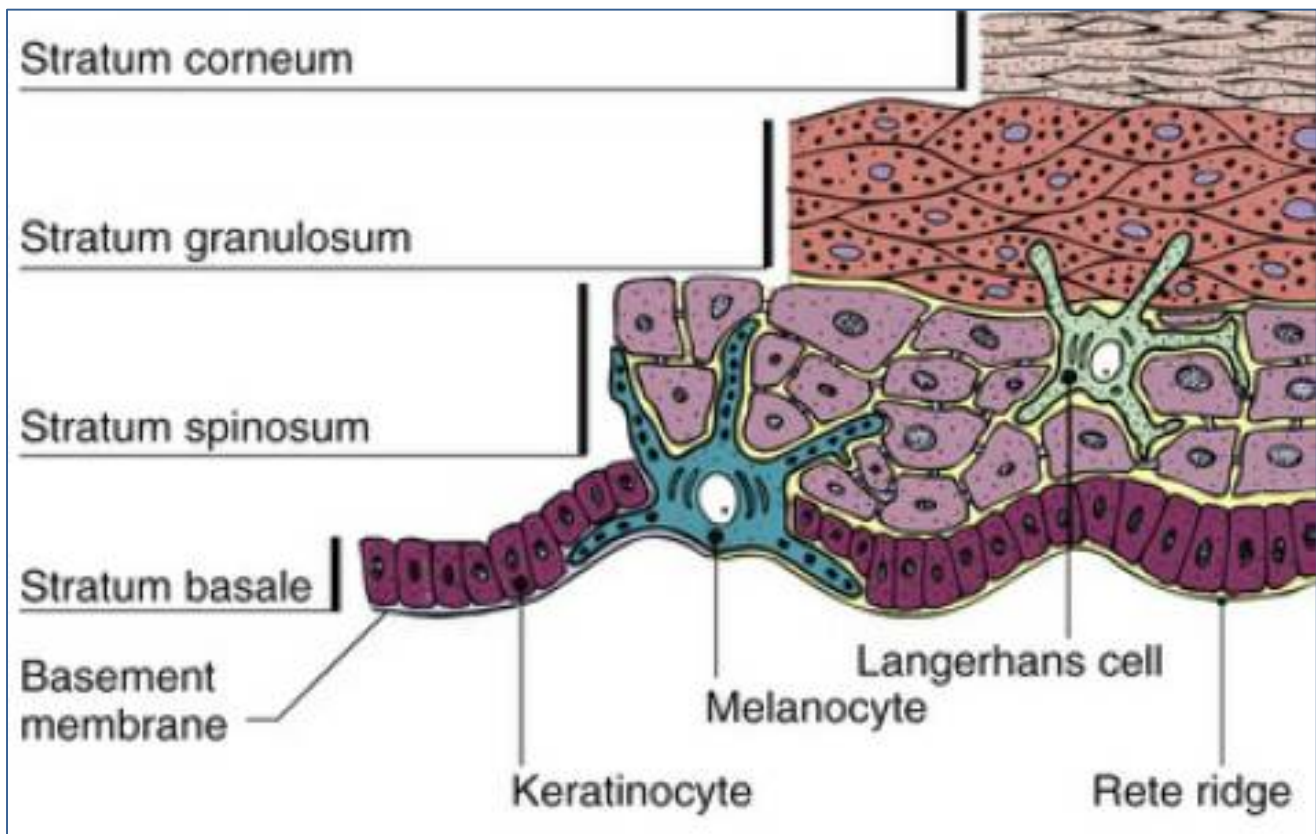
Ils sont présents en abondance dans les paumes des mains ; le dos des pieds et les lèvres.

Les cellules de Merkel ne sont pas identifiables en microscopie optique standard.

en microscopie électronique, elles se distinguent des autres cellules épidermiques par une taille plus petite, un noyau plurilobé volumineux et pauvre en nucléoles, des desmosomes particuliers de structure plus petite assurant l'adhésion avec les kératinocytes avoisinants, parfois des mélanosomes, de fréquentes expansions villositaires de plusieurs micromètres de long, et la présence caractéristique, dans leur cytoplasme, de nombreux granules neurosécrétrices de 80 à 160 µm de diamètre, localisés face aux terminaisons de neurones situés dans le derme . [7]

Les expansions villositaires projetées entre les kératinocytes enregistrent les vibrations et les transmettent à un neurone sensitif.

Au sein de l'épiderme, les cellules de Merkel (CM) sont des acteurs-clés du système neuro-endocrino-immuno-cutané .



**Figure 2:** Les principales caractéristiques de l'épiderme, y compris ses couches cellulaires et ses différents types de cellules. D'après Gawkrödger D, Ardern-Jones MR : *Dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2012, Churchill Livingstone).

## **B. Le derme**

Le derme est la couche de peau qui se trouve sous l'épiderme et au-dessus de la couche sous-cutanée. C'est la couche la plus épaisse de la peau .

C'est un tissu conjonctif irrégulier et modérément dense constitué de cellules, de molécules qui forment des fibres et de polysaccharides.

Les macromolécules et les fibres (collagène, élastine et fibrinectine) sont produites par les fibroblastes, principales cellules de cette couche en plus des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes) et les cellules dendritiques interstitielles du derme, qui assurent le rôle immunitaire

L'ensemble des molécules et des fibres du derme baigne dans une substance de base amorphe de mucopolysaccharides (les glycosaminoglycanes)

Le derme a en moyenne une épaisseur de 1 à 2 mm ; il est particulièrement fin au niveau des paupières et du prépuce et en revanche très épais au niveau des plantes des pieds. Il comporte deux zones: le derme papillaire et le derme réticulaire

### **1. La couche papillaire**

C'est la couche intermédiaire en symbiose permanente avec l'épiderme, dont il est séparé par la jonction dermo-épidermique, appelée aussi la lame basale épidermique qui est une surface d'échange entre le derme et l'épiderme.

La structure de cette zone est fibreuse . Elle est constituée des papilles dermiques et de tissu conjonctif lâche, des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses sensorielles . Cette zone est riche en collagène qui apporte de l'élasticité à la peau et en fibres d'élastiques

La couche papillaire assure l'ancrage mécanique, le soutien métabolique et l'entretien trophique de l'épiderme sus-jacent .

## 2. La couche réticulaire

C'est la couche profonde du derme et qui occupe 80% de sa hauteur, c'est la zone qui contribue à l'hydratation de la peau.

Elle est caractérisée par un maillage de fibres conjonctives entrelacées, qui enveloppent la racine des poils, les glandes sébacées et sudoripares en plus des cellules disséminées :

- Les fibroblastes (chargés de synthétiser le collagène)
- Les macrophages et lymphocytes (engagés dans la défense de l'organisme).

## C. L'hypoderme

C'est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau.

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche qui est souvent adipeux essentiellement composé d'adipocytes, ce tissu est cloisonné par des septums fibreux et contient les gros vaisseaux et nerfs destinés au derme, leurs troncs principaux se trouvant dans sa couche la plus profonde, où le tissu adipeux est rare .

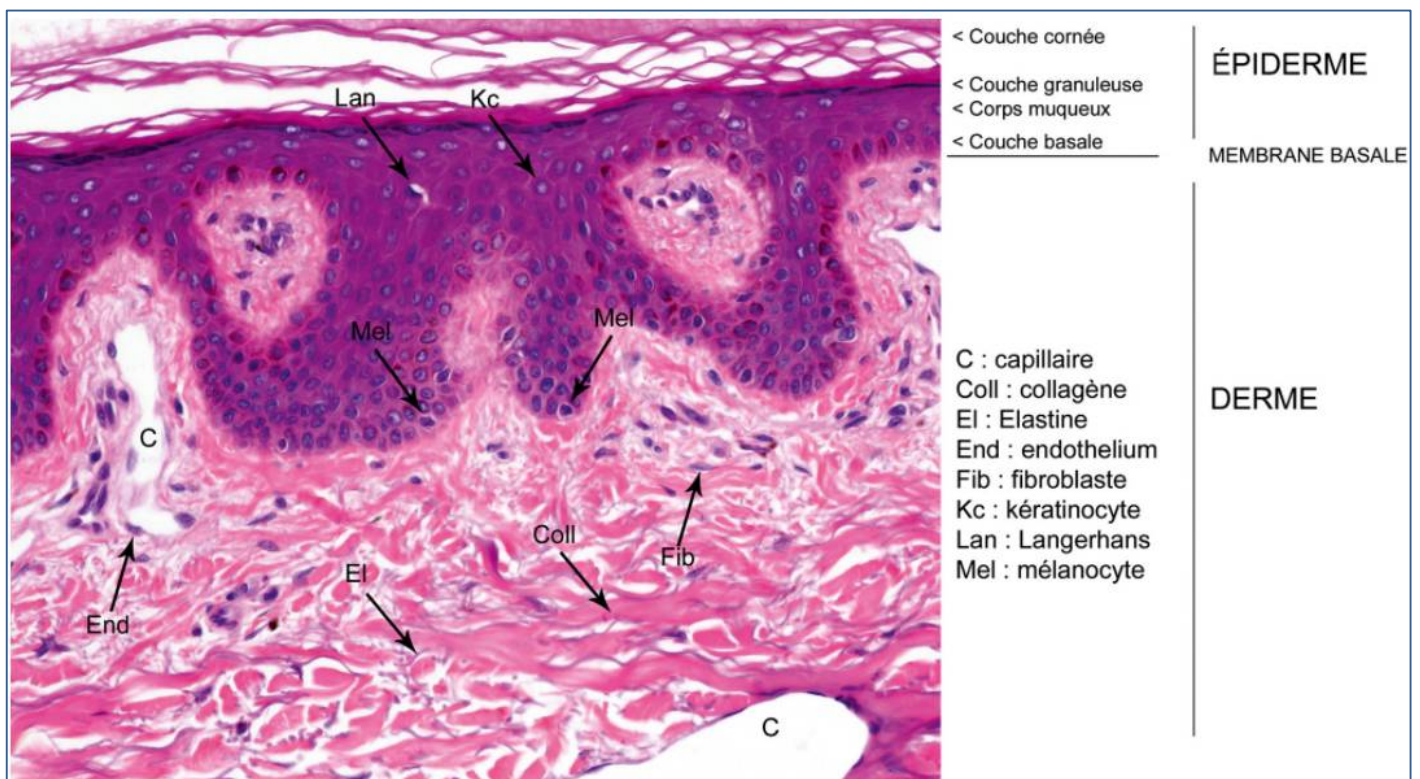
L'hypoderme s'étend jusqu'aux plans périostes ou aponévrotiques limitant la mobilité de la peau, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme . il est atypique dans le cuir chevelu et dans les paumes et la plante des pieds.

Les adipocytes sont des cellules arrondies de diamètre variable, ils peuvent changer de forme suite a une pression mécanique .

Ils contiennent une vacuole lipidique unique qui ne laisse place qu'à un mince anneau cytoplasmique périphérique, dans lequel on observe le noyau et le restes des organites cytoplasmiques .

L'hypoderme joue le rôle d'amortisseur de choc et assure la mobilité accrue de la peau, c'est un isolateur thermique qui protège l'organisme des variations de la température .

En fin, cette couche a un rôle métabolique en effet les adipocytes ont deux fonctions . d'une part mettent les lipides en réserve sous forme de triglycérides, d'autres part, en cas de demande énergétique ils fournissent des acides gras .



**Figure 3:** Aspect en microscopie d'une peau normale (hémateïne éosine safran, × 200)  
Dans l'épiderme, on observe aussi des cellules pigmentées (mélanocytes) et quelques cellules de Langerhans. Au sein de l'épiderme, on distingue de la profondeur à la superficie : la couche basale (cellules au contact de la membrane basale), le corps muqueux, la couche granuleuse, et enfin la couche cornée (kératine).(1)

## **D. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique**

### **1. Vascularisation**

La peau est organe richement vascularisé, la vascularisation est largement excédentaire par rapport aux besoins nutritionnels de la peau.

Cette remarque indique que ce réseau vasculaire riche intervient non seulement à la nutrition, l'oxygénation et l'élimination des déchets des différents territoires cutanés qu'il irrigue, mais aussi un rôle important dans la thermorégulation et l'équilibre de la tension artérielle, ce qui explique son abondance .

La circulation cutanée siège exclusivement dans le derme . aucun vaisseau ne pénètre dans l'épiderme, dont les besoins métaboliques sont assurés par des réseaux capillaires des papilles dermiques .

#### **❖ La circulation artérielle**

Les trois sources principales de la vascularisation cutanée sont : le système cutané direct, le système musculo-cutané et le système fascio-cutané

À la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux.

À la partie profonde du derme réticulaire, les collatérales se réunissent pour donner un deuxième réseau anastomotique, qui est à son tour parallèle à la surface cutanée et au premier réseau anastomotique .

À partir de ce deuxième réseau anastomotique, sortent perpendiculairement des artérioles dites “artérioles en candélabre”, qui s’anastomosent en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire, formant le plexus superficiel.

De ce dernier naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. L’épiderme n’est pas vascularisé.

### ❖ **La circulation veineuse et lymphatique**

Grossièrement la circulation veineuse est grossièrement parallèles au voies artérielles, avec la présence d’un plexus veineux sous papillaire qui s’emmêle avec les vaisseaux artériels, puis un plexus veineux dermique d’où partent les veines qui vont rejoindre les veines sous cutanée, en traversant l’hypoderme dans les septums fibreux .

Le réseau lymphatique est superposable aux réseaux artérioveineux

Une anse borgne du sommet des papilles dermiques donne naissance aux lymphatiques, elles sont des petits vaisseaux, leurs rôle est de recueillir le liquide interstitiel et les macromolécules pour retourner a la circulation par de plus gros vaisseaux . Ils transportent aussi les lymphocytes, les macrophages en plus des cellules de Langerhans vers les ganglions lymphatiques régionaux .

## **2. Innervation**

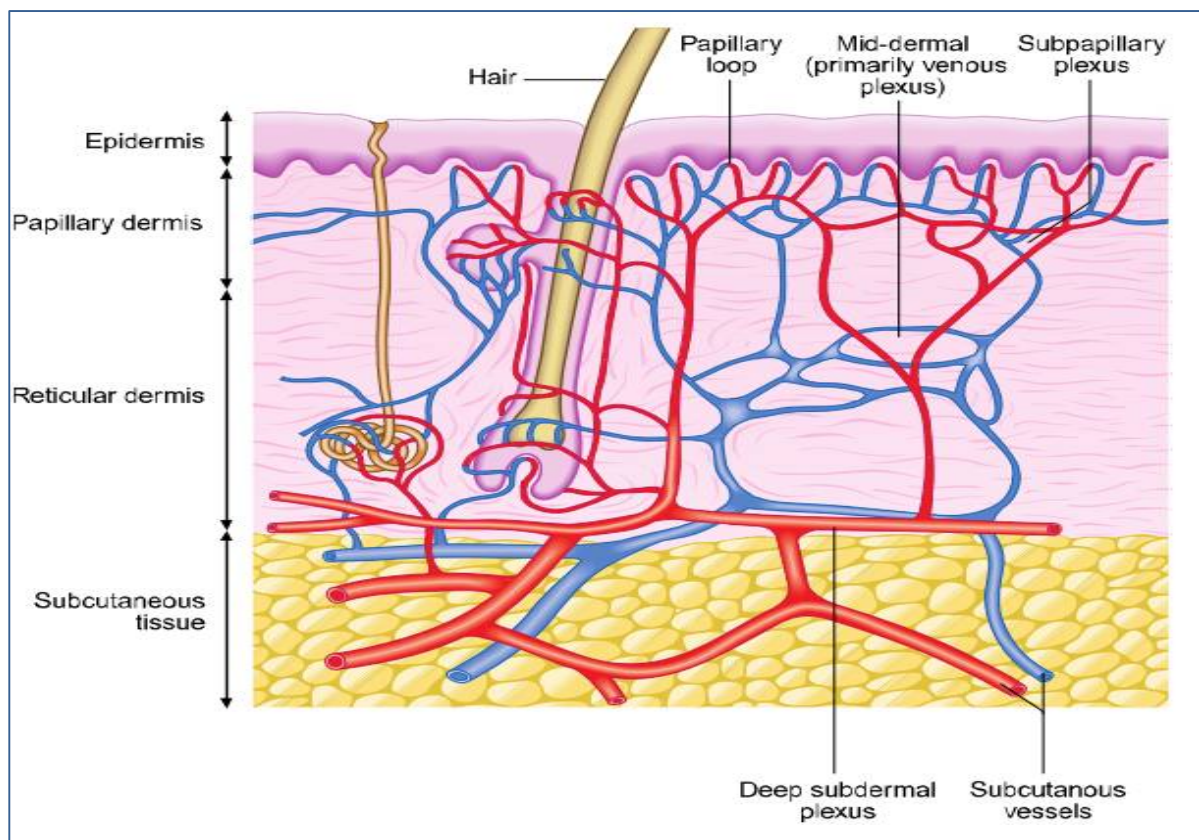
La peau est un organe sensoriel majeur richement innervé. Cette innervation concerne à la fois le derme et l’épiderme .

L’épiderme ne reçoit que des terminaisons nerveuses sans renfermer un réseau de nerfs comme le derme

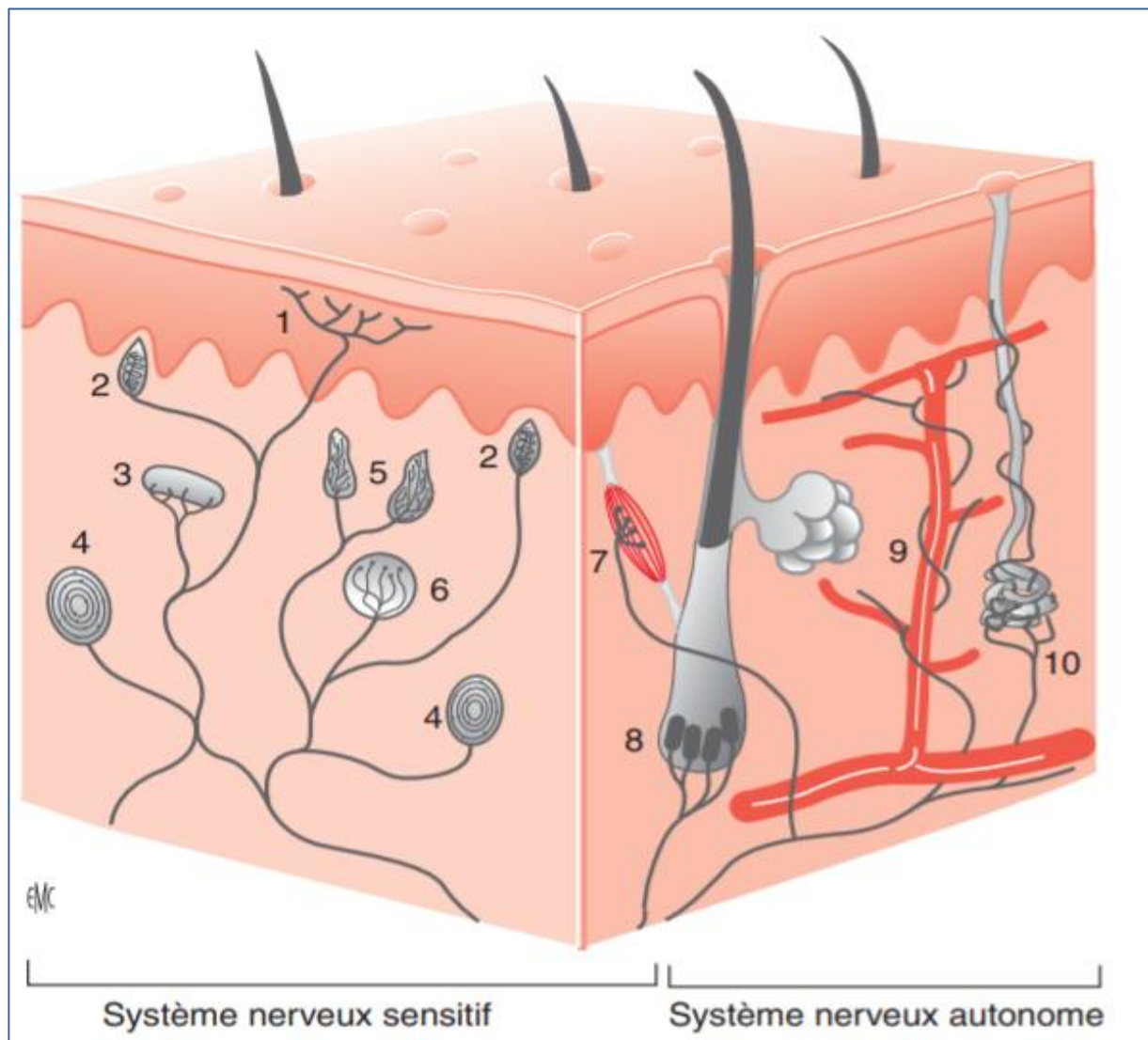
On distingue dans le derme :

- Une innervation de type végétatif régule les fonctions végétatives intervenant dans la plupart des métabolismes, assurant l'homéostasie et les adaptations à l'environnement (excrétoires, respiratoire, circulatoires, thermiques ....) . Elle est constituée de fibres neurovégétatives issues des chaînes sympathiques paravertébrales, ces fibres sont amyélinisées destinées principalement aux vaisseaux et aux annexes cutanées .
- Une innervation cutanée sensorielle, qui est à la base du sens du toucher. Elle se développe de façon segmentaire suivant les dermatomes grâce à des fibres nerveuses issues de neurones sensoriels dont les corps cellulaires sont situés dans les ganglions nerveux spinaux . Elles sont myélinisées dans le derme et non myélinisées dans l'épiderme . Les axones sensitifs forment un plexus dans le derme profond, d'où les fibres nerveuses montent vers la surface pour constituer un autre plexus à la jonction des dermes réticulaire et papillaire . Elles forment ensuite trois types de terminaison :
  - Les terminaisons nerveuses libres sont de fines branches non myélinisées de fibres myélinisées et se trouvent dans le derme ou l'épiderme, à l'exclusion de la couche cornée . Elles comprennent des mécanorécepteurs C : ce sont des récepteurs à la pression peu sensible à l'étirement, des thermorécepteurs (sont sensibles aux températures supérieures à 40 ° ou inférieure à 20 °) et des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur .
  - Les terminaisons nerveuses dilatées sont les terminaisons lancéolées et les disques de Merkel-Ranvier, qui sont en contact avec les cellules de Merkel à la jonction dermo-épidermique

- Les terminaisons corpusculaires se situent dans les zones les plus sensibles (visage, mains, pieds, organes génitaux). Ce sont les corpuscules de Wegner-Meissner (papilles dermiques), de Ruffini (follicules pileux et vaisseaux sanguins), de Vater-Pacini (derme profond-hypoderme), cutanéomuqueux (régions anigénitales), de Golgi-Mazzoni (muqueuses). Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme .



**Figure 4:** de la peau humaine. Les deux principaux plexus des vaisseaux sanguins se trouvent respectivement à la jonction dermo-épidermique et à la jonction dermo-hypodermique et sont appelés plexus Anatomie sous-papillaire (ou superficiel) et plexus **sous**-cutané profond (ou profond) d après Standring, S. Gray's Anatomy. 41st edn, 1584 (Elsevier Limited, 2016).



**Figure 5:** schéma du réseau nerveux cutané

1. Terminaisons libres intraépidermiques ; 2. corpuscule de Merkel ; 3. corpuscule de Meissner ;
4. corpuscule de Pacini ; 5. corpuscule de Ruffini ; 6. corpuscule de Golgi-Mazzoni ; 7. fibres nerveuses du muscle arrecteur ; 8. fibres lancéolées périfolliculaires ; 9. fibres nerveuses périvasculaires ; 10. fibres nerveuses des glandes sudoripares.

Misery L. Innervation cutanée. EMC - Cosmétologie et dermatologie esthétique. janvier 2006;1(1):1-4.



---

# ***Vitamine D***

---



## I. GENERALITES

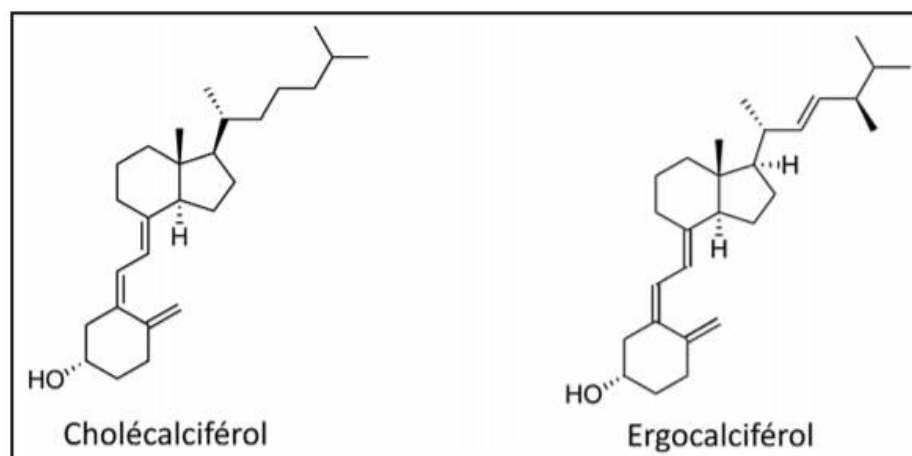
La vitamine D ou calciférol appartient au groupe des vitamines liposolubles, que l'on retrouve sous deux formes : la vitamine D2 (ou ergocalciférol) obtenue par irradiation présent dans les végétaux, et la vitamine D3 (ou cholécalciférol) qui est synthétisée chez l'homme du 7-déhydrocholestérol présent dans le derme par les rayons ultraviolets .

Les 2 formes sont chimiquement proches, ils sont des stéroïdes qui possèdent un noyau cyclo-pentano-phénanthrénique. Sous l'action des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre en position 9 -10 en fait un secostéroïde .

L'unité utilisée pour quantifier la vitamine D dans les médicaments et les aliments est l'unité internationale ou le microgramme .

$$100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$$

La concentration sanguine est exprimée en nanogramme par millilitre (ng/ml) ou nanomole par litre (nmol/l)  $1 \text{ nmol/l} = 0,4 \text{ ng/ml}$



**Figure 6:** Structure des vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalciférol) .

Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL. mai 2014;21(3):D302.

## II. PHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE D

### A. Origine et activités biologiques

#### 1. Source exogène et synthèse endogène de la vitamine D

Le terme vitamine définit une Substance organique vitale, indispensable en faible quantité au bon fonctionnement de l'organisme vivant, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse.

La vitamine D est une vitamine liposoluble dont l'apport se fait soit de manière exogène par l'alimentation ou endogène à l'aide de l'exposition solaire

#### ❖ Les sources exogène :

La vitamine D d'origine exogène trouve son origine dans l'alimentation qui contient naturellement des quantités significatives de vitamine D .

La vitamine D2 naturelle d'origine végétale, donc l'ergocalciférol est d'origine exclusivement exogène . En outre la vitamine D3 est d'origine animale, sa synthèse se fait au niveau de l'épiderme et le derme sous l'action des UVB solaires : le colécalciférol est donc d'origine endogène et exogène .

**Tableau 1:** les sources alimentaires en vitamine D2 et D3 [8]

<b>Aliment</b>	<b>Teneur en UI par 100 g</b>
Huile de flétan (D3)	200 000
Huile de foie de morue (D3)	8500
Anguille de mer (D3)	520
Anguille de rivière fumée (D3)	3600
Cabillaud (D3)	50
Flétan (D3)	200
Flétan noir (D3)	600
Hareng (D3)	1250
Loup de mer (D3)	20
Maquereau (D3)	40
Sardine (D3)	300
Saumon (D3)	650
Saumon en conserve (D3)	450
Sébaste (D3)	90
Sole (D3)	60
Thon (D3)	200
Huître (D3)	300
Beurre (D3)	50
Margarine (D3)	300
Crème fraîche (D3)	40
Foie de veau (D3)	130
Foie de volaille (D3)	50
Lait entier (D3)	<u>1</u>
Fromage (D3)	<u>De 10 à 20</u>
Œuf (D2 et D3)	<u>70</u>
Jaune d'œuf liquide (D2 et D3)	<u>220</u>

❖ **La synthèse endogène :**

C'est la source principale de la vitamine D pour l'homme, cette synthèse s'effectue par la conversion de la 7-déshydrocholestérol dans la couche profonde de l'épiderme en previtamine D par l'action des rayons ultraviolets .

La synthèse cutanée de la vitamine D est très variable, elle dépend de plusieurs critères comme l'âge, l'ensoleillement, et surtout le phototype cutané (la pigmentation cutanée) .

**Tableau 2:** classification de Fitzpatrick des phototypes de la peau basée sur la sensibilité individuelle aux coups de soleil et au bronzage [9]

<b>Phototype de la peau</b>	<b>Réaction de la peau a l'exposition au soleil</b>
I	Toujours brûler, jamais bronzer
II	Brûle généralement, bronzage moins que moyen (avec difficulté)
III	Brûlure parfois légère, bronzage moyen
IV	Rarement brûler, bronzage plus que moyen (facilement)
V	Peau brune
VI	Peau noire

La mélanine est extrêmement efficace pour absorber les rayons UVB et, par conséquent, la pigmentation accrue de la peau réduit sensiblement la synthèse de la vitamine D3.

Une exposition solaire de 10 a 15 min par jour du corps entier chez un individu a peu claire (phototype II III) peut produire entre 10000 a 25000 UI de vitamine D .

Pour un enfant très bien protégé par ses vêtements (10 % de surface cutanée exposée), l'exposition toute la journée permettrait de synthétiser plus de 4000 UI de vitamine D quotidiennement, quel que soit le phototype. La synthèse de 1000 UI de vitamine D serait acquise dès 11 h, 11 h 45 et 12 h 15 respectivement pour les phototypes II, III, et IV . [10]

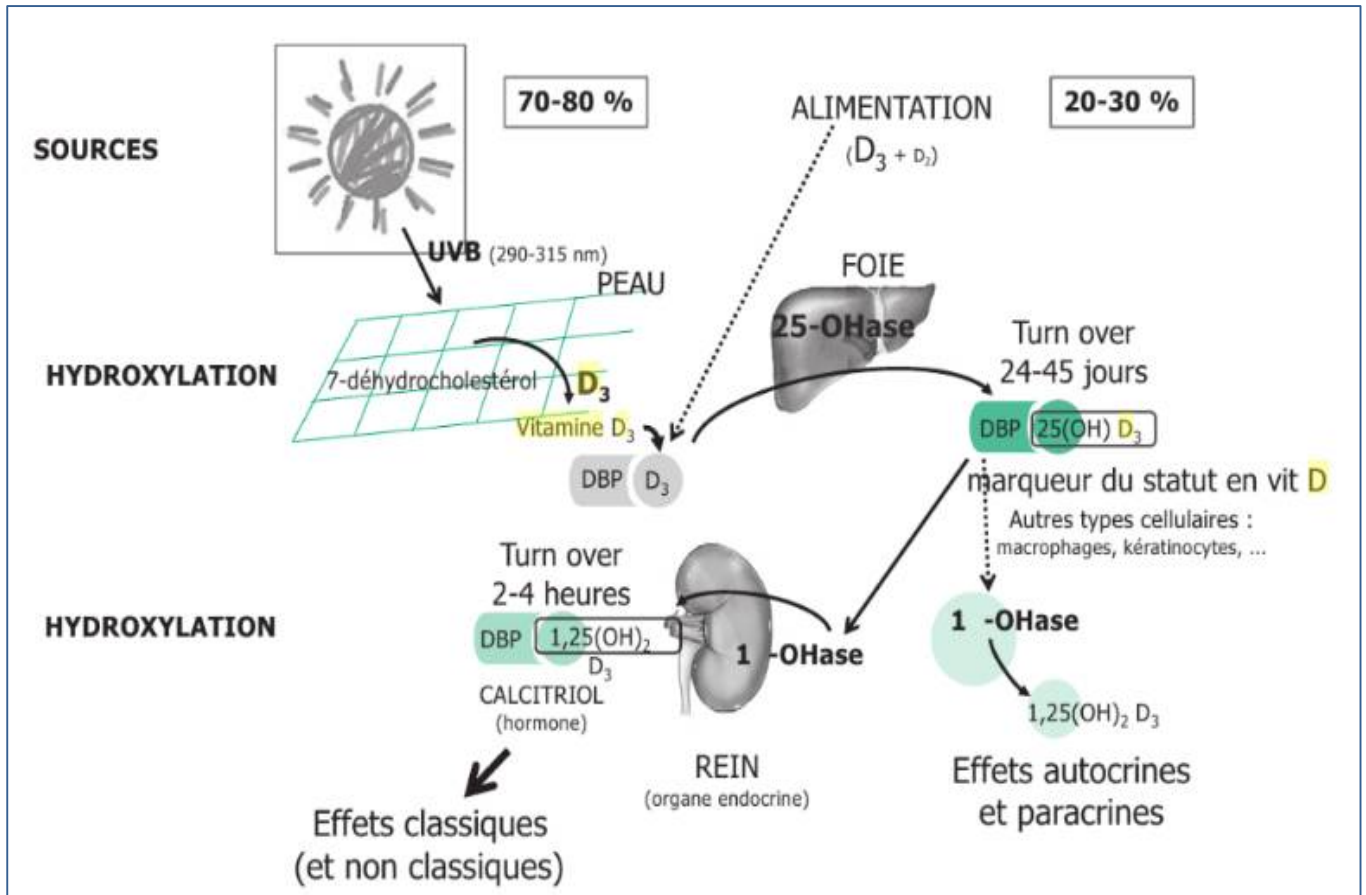
## 2. Activation

Les deux formes de la vitamine D sont : la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol qui se forme dans la peau à partir de la 7-déshydrocholestérol sous l'effet des rayonnements UVB dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm . et l'ergocalciférol ou la vitamine D<sub>2</sub> qui est obtenue par l'irradiation des plantes ou des aliments

Quelle soit d'origine exogène ou endogène, la vitamine D n'est pas biologiquement active . Elle doit être transformée au niveau hépatique puis rénal pour devenir pleinement active . C'est une prohormone, transportée dans le sang par une protéine de liaison : la vitamine D binding protein (DBP) . Son métabolisme périphérique est caractérisé par deux mécanismes d'hydroxylation, en C<sub>25</sub> au niveau du foie pour donner la 25 hydroxyvitamine D (25OHD), Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25OHD formée est grande . La 25OHD circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de trois ou quatre semaines, La deuxième hydroxylation se fait sur le C<sub>1</sub> au niveau du rein, grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase (CYP27B1) pour donner la 1,25 di-hydroxyvitamine D [1,25 di(OH)D], la forme active de la vitamine D, dont la demi vie plasmatique est d'environ quatre heures . [11,12]

La concentration circulante en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (vitamine D active) dépend également de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en 1,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D<sub>3</sub> active à l'échelle de l'organisme. [13]

Dans le foie, la vitamine D<sub>3</sub> est hydroxylée en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] . dans les reins et de nombreux organes, la 25(OH)D<sub>3</sub> est transformée en la forme biologiquement active, hormonale, de la vitamine D, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> ou est inactivée en 24,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> . [14]



**Figure 7:** origine et métabolisme de la vitamine D . dans la peau, le précurseur de la vitamine d, le 7-dehydrocholesterol est transformé en prévitamine d qui s'isomérisé en vitamine d sous l'action de la chaleur .

### 3. Action cellulaire

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25(OH)<sub>2</sub>D présente à la fois des effets génomiques et non-génomiques. Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, le vitamin D receptor (VDR), appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse pour ne citer que quelques exemples. [15]

Une fois lié au calcitriol, le VDR s'associe en présence de ligand à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque le [ *retinoid X receptor (RXR)* ] et se lie ensuite à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) ainsi l'expression des gènes .

les principaux tissus cibles du 1,25(OH)<sub>2</sub>D sont la cellule intestinale qui induit la synthèse de la protéine TRPV6 (qui, créant un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte, permet l'entrée de calcium dans la cellule), de la calbindine 9K (qui transporte le calcium dans l'entérocyte) et de la protéine NPT2b (cotransporteur sodium-phosphate qui favorise l'entrée de phosphate dans l'entérocyte), [16] Dans le tubule rénal distal, l'expression de Klotho stabiliserait l'expression membranaire du canal calcique TRPV5 (*transient receptor potential vanilloid 5*), nécessaire à la résorption du calcium. [17] et les parathyroïdes où il contrôle la sécrétion de la parathormone (PTH) .

Par ailleurs, autres propriétés ont été démontrées nombreuses cellules possèdent des récepteurs de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D comme les cellules du cerveau, du colon, du muscle, les cellules de l'immunité, de la prostate et du sein .

Ces tissus sont aussi capable d'hydroxyler la 25(OH)D sur le C1 parce qu'ils expriment la 1 α-hydroxylase.

#### 4. Stockage

Le stockage de la vitamine D semble avoir lieu dans le muscle, le foie et majoritairement dans le tissu adipeux (dans des dépôts de graisses corporelle) sous forme de 25(OH)D .

Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports alimentaires ou de baisse de la synthèse cutanée . La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule :

- Le cholécalciférol (D3) : représente **65 %** de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%) .

- la 25(OH)D : représente **35 %** de la vitamine D de l'organisme, possède une distribution plus ubiquitaire (35 % dans le tissu graisseux, 30 % dans le sérum, 20 % dans les muscles et 15 % dans les autres tissus) . [18]

Pour estimer le statut vitaminique D dans l'organisme, il faut doser la 25(OH)D qui représente de stock de cette vitamine .

Le renouvellement du stock est lent : une charge massive unique empêche une carence pendant deux à trois mois .

## B. Mécanismes de régulation

La régulation du métabolisme de la vitamine D dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1) . [13]

C'est au niveau des reins que se fait le contrôle de la concentration en vitamine D active par l'enzyme 1  $\alpha$ -hydroxylase, La synthèse de la forme active de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), par les cellules épithéliales rénales est étroitement contrôlée pendant l'homéostasie normale du calcium . [19] cette hydroxylation fait intervenir des différents systèmes selon les besoins de l'organisme :

- La PTH (la parathormone) : active la 1  $\alpha$ -hydroxylase et conduit à une 2eme hydroxylation de la vitamine D, en position 1, et aboutit à la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) .
- L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'expression de 1 $\alpha$ -hydroxylase, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif par inhibition de l'expression de cette enzyme .
- la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde) : augmente l'activité enzymatique de la 1 $\alpha$ -hydroxylase . [20] De plus, une étude récente propose une régulation par la calcitonine de l'expression du gène codant CYP24A1 *via* la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C d'isoforme zêta) . [15]
- 1

- a FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) est un facteur phosphaturiant, témoin d'un climat phosphocalcique satisfaisant . Le FGF23 inhibe la  $1\alpha$  hydroxylase par la réalisation d'un rétrocontrôle négatif sur cette enzyme et la stimulation de la synthèse de la 24-hydroxylase . Contrairement à ce qui est observé dans le rein, le FGF23 stimule l'expression de la 1-alpha-hydroxylase dans les glandes parathyroïdes. [17]
- Le taux de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  circulant effectue lui-même une autorégulation par inhibition de la production et l'activation de l'enzyme  $1\alpha$ -hydroxylase et la stimulation de l'enzyme 24-hydroxylase pour réduire la concentration du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  circulant en cas d'excès .
- L'insuline, la prolactine et l'hormone de croissance (GH) sont aussi des hormones qui stimulent la production de la  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ .

### III. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET FORMULATIONS DISPONIBLES

Le calcitriol et ses deux analogues synthétiques, le calcipotriol (1 $\alpha$  25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>) et le tacalcitol (1 $\alpha$  24 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>), ont été introduits pour une utilisation topique dans le psoriasis. Le calcipotriol se distingue par son affinité pour le récepteur de la vitamine D et son effet sur la croissance des kératinocytes in vitro. [21]

Le calcipotriol (également connue sous le nom de 1,25 dihydroxycholecalciférol) est un dérivé de la vitamine D, plus puissant d 1% aussi que l'hormone naturelle calcitriol.

Il est connu sous le nom de calcipotriène (Dovonex®) aux États-Unis, le calcipotriol est disponible sous forme de pommade, de crème et de solution pour le cuir chevelu à une concentration de 50 $\mu$ g/g. En Nouvelle-Zélande, il est appelé Daivonex®, et, à partir du 1er juillet 2016, seul l'onguent est commercialisé. Le calcipotriol n'est pas disponible sous forme de comprimé ou d'injection. [22]

Le tacalcitol (Curatoderm®, Apsor®) est une vitamine D<sub>3</sub> synthétique analogique. La pommade Tacalcitol 4  $\mu$ g/g appliquée une fois par jour est supérieure au placebo. L'amélioration a été meilleure pour tacalcitol (44 %) par rapport au véhicule (26 %).

En matière de sécurité l'hypercalcémie n'a pas été observée lors des études sur des sujets traités par la tacalcitol thérapie. La pommade Tacalcitol 4  $\mu$ g/g est bien tolérée dans des zones cutanées sensibles. L'efficacité et la sécurité à long terme ont été signalés dans une étude en étiquetage ouvert . [23]

Le traitement par l'onguent au tacalcitol est efficace et sûr pour le traitement à court terme du psoriasis chronique .

Le produit à deux composés contient deux composants actifs: le calcipotriol 50 0 µg/g et le corticostéroïde bétaméthasone 0 à 5 mg/g sous forme de dipropionate est commercialisé sous les noms de (Dovobet® /Daivobet® /Talconex® ; LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark) .

L'efficacité à long terme et l'innocuité du calcipotriol dans le traitement du psoriasis a été bien documenté. Cependant, l'inquiétude prévaut sur la utilisation à long terme de corticostéroïdes topiques en raison du potentiel pour les événements indésirables liés aux stéroïdes . [24]

Une combinaison fixe du calcitriol et de la dipropionate de la betamethasone dans un produit unique offre un schéma thérapeutique simplifié avec le potentiel d'augmenter l'adhésion du patient .

Des études antérieures ont démontré l'efficacité supérieure d'une nouvelle formulation de mousse aérosol à combinaison fixe calcipotriol 0,005% (CaI) et dipropionate de bétaméthasone 0,064% (BD), par rapport aux formulations de gel et de pommade qui sont établies comme traitements de routine pour le psoriasis. [25]

## **A. Formules contenant du calcipotriol**

### **1 : Calcipotriol pommade (Daivonex®) :**

#### **a. Forme et composition :**

Suite à l'arrêt de commercialisation de Daivonex ® creme en fin septembre 2016, Daivonex® pommade 50 µg/g (tube de 120 g) est le seule topique disponible à base de calcipotriol seul . C'est une base de pommade lisse et blanche sans conservateur .

L'indication de Daivonex® est commune, à savoir le traitement topique du psoriasis en plaque (psoriasis vulgaire) affectant jusqu'à 40 % de la surface corporelle.

**Tableau 3:** Composition en excipients de Daivonex® crème et pommade . [26]

<b>Daivonex® 50 microgrammes/gramme, crème</b>	<b>Daivonex® 50 microgrammes/gramme, pommade</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edétate de sodium,</li> <li>• hydrogénophosphate de sodium dihydraté,</li> <li>• paraffine liquide (comprenant du tout-rac-alpha-tocophérol),</li> <li>• vaseline (comprenant du tout-rac-alpha-tocophérol),</li> <li>• glycérol à 85 pour cent,</li> <li>• éther cétostéarylique de macrogol,</li> <li>• alcool cétostéarylique,</li> <li>• chlorure de chloroallylhexaminium (Dowicil 200),</li> <li>• eau purifiée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edétate disodique,</li> <li>• phosphate disodique dihydraté,</li> <li>• alpha-tocophérol,</li> <li>• paraffine liquide,</li> <li>• éther stéarylique de macrogol,</li> <li>• propylèneglycol,</li> <li>• eau purifiée,</li> <li>• vaseline.</li> </ul>

#### **b. Posologie et mode d'administration :**

##### **❖ Chez l'adulte :**

La pommade Daivonex® doit être appliquée localement sur la zone affectée une ou deux fois par jour (c-à-d. matin et / ou soir). Au départ, une application deux fois par jour de la pommade est généralement préféré. L'application peut alors être réduite à une fois par jour, à condition que la réponse soit satisfaisante.

Après une amélioration suffisante, le traitement doit être interrompu.

Si une récurrence se développe après une réduction de la fréquence d'application ou après l'arrêt du traitement, le traitement peut être réinstauré à la dose initiale.

La dose hebdomadaire maximale recommandée de pommade Daivonex® est de 100g/ semaine (équivalant à 5 mg de calcipotriol par semaine )

## ❖ l'enfant

- Enfants âgés moins de 6 ans:

Les données cliniques d'efficacité et de sécurité chez cette tranche d'Age sont très limitées.

- Enfants âgés entre 6 à 12 ans:

La pommade Daivonex® doit être appliquée sur la zone touchée deux fois par jour. La dose maximale hebdomadaire ne doit pas dépasser 50 g .

- Enfant âgés plus de 12 ans :

La pommade Daivonex® doit être appliquée sur la zone touchée deux fois par jour . la dose maximale hebdomadaire ne doit pas dépasser 75 ans .

### c. Contre-indications et effets indésirables :

Daivonex® est contre indiqué en cas d'hypersensibilité allergique à tout constituant de la pommade (la substance active et ou l'un des excipients qui rentrent dans la pommade) .

Il est contre indiqué aussi chez les patients présentant des troubles connus du métabolisme du calcium à cause du risque d'hypercalcémie secondaire à une absorption excessive de calcipotriol .

En cas d'atteinte cutanée étendue, la crème au calcipotriol ne doit pas être utilisée pour le psoriasis sévère étendu. La dose maximale hebdomadaire ne doit pas être dépassée .

Daivonex® n'est pas recommandée pour une utilisation sur le visage car elle peut provoquer des démangeaisons et érythème de la peau du visage (Les patients doivent être informés de se laver les mains après l'utilisation calcipotriol pour éviter tout transfert accidentel sur le visage à partir d'autres zones du corps) . Si une dermatite faciale se développe malgré ces précautions, le traitement par calcipotriol doit être arrêté .

Il est contre-indiqué d'associer le Daivonex® aux UV sauf si le médecin considère que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels.

#### **d. Pharmacodynamie:**

- Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique.
- Classement dans la classification ATC 2001 : D05AX02.

D : Médicaments dermatologiques

05 : Médicaments contre le psoriasis

A : Médicaments contre le psoriasis à usage topique

X : Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique

02 : Calcipotriol

- Le calcipotriol est un analogue synthétique de la vitamine D<sub>3</sub> qui se lie au récepteur de la vitamine D, il possède des propriétés pharmacodynamiques similaires à celles du calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol), le métabolite actif de la vitamine D<sub>3</sub>. Dans plusieurs modèles in vitro, le calcipotriol et le calcitriol inhibe de façon marquée la prolifération cellulaire et améliore la différenciation des cellules telles que les kératinocytes, corrigeant la peau lésionnelle chez les patients atteints de psoriasis. [27]

**L'effet du calcipotriol dans le psoriasis est principalement attribué à ce mécanisme. Un effet, tout d'abord sur la desquamation, puis sur l'infiltration et enfin sur l'érythème, est observé après deux à quatre semaines de traitement. L'effet maximal est généralement obtenu après six semaines de traitement .**

#### e. Pharmacocinétique :

Daivonex® pommade est un médicament topique, le degré d'absorption systémique du calcitriol est un paramètre pharmacocinétique très importants .

Les études de biodisponibilité de la pommade calcipotriol chez les patients psoriasiques et les patients en bonne santé ont démontré que environ 2 à 10% du calcipotriol de la dose appliquée ont été absorbés par voie systémique .

Des études pharmacocinétiques ont montré qu'après l'application de 2,5 g de pommade contenant 50 µg/g du [3H]calcipotriol radiomarqué sur les lésions de patients atteints de psoriasis et sur des volontaires sains pendant 12 h . La mesure de la radioactivité dans le sang les selles et les urines a montré la présence d'environ 5,5% de la dose appliquée du calcipotriol . chez les patients atteints de psoriasis qui ont été traités par la même pommade, le taux est passé à 6.1% de la dose appliquée du [3H]calcipotriol radiomarqué .

Le site d'application de la pommade peut influencer le degré d'absorption du calcipotriol appliqué .

Les résultats d'une étude effectuée chez 5 patients psoriasiques traités par 0,3 -1,7 g de pommade de calcipotriol 50 µg/g radiomarqué, montrent que moins de 1 % de la dose est absorbée. [28] Cependant, la récupération totale du tritium marqueur sur une période de 96 heures variait de 6,7 à 32,6%, chiffres maximisés par la chimioluminescence non corrigée. Il n'y avait aucune donnée sur la distribution ou l'excrétion tissulaire de [3H]calcipotriol par les poumons. [29]

## B. . Formules associées : Calcipotriol et bétaméthasone mousse :

### 1 calcipotriol et bétaméthasone pommade et gel dermique (Daivobet®) :

#### a. Forme et composition :

Daivobet® est un médicament topique contre le psoriasis disponible sous forme de gel presque transparent, incolore à très légèrement blanchâtre (Flacon de 60 g ), boîte unitaire ou Pommade blanchâtre à jaune (Tube de 60 g) (50 µg/0,5 mg/g) .

**Tableau 4:** Composition en excipients de Daivobet® gel et pommade .

Daivobet® pommade	Daivobet® gel
<ul style="list-style-type: none"><li>- calcipotriol 50 µg (sous forme monohydratée : 52,20 µg/g)</li><li>- Bétaméthasone 0.5 mg (sous forme de dipropionate : 0,643 mg/g)</li><li>- Paraffine liquide</li><li>- éther stéarylique de polyoxypropylène</li><li>- tout-rac-alpha-tocophérol</li><li>- vaseline blanche</li><li>- butylhydroxytoluène (E321) : 50 µg/g</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- calcipotriol 50 µg (sous forme monohydratée )</li><li>- Bétaméthasone 0.5 mg (sous forme de dipropionate )</li><li>- paraffine liquide</li><li>- éther stéarylique de polyoxypropylène</li><li>- Huile de ricin hydrogénée : 20 mg/g</li><li>- butylhydroxytoluène (E321) : 160 µg/g</li><li>- tout-rac-alpha-tocophérol</li></ul>

## **b. Posologie et mode d'administration**

### **A- Daivobet® gel**

#### **❖ Posologie**

Le gel Daivobet® doit être appliqué sur les zones touchées une fois par jour. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines pour les zones du cuir chevelu et de 8 semaines pour les zones "non-cuir chevelu". S'il est nécessaire de poursuivre ou de recommencer le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après un examen médical et sous une surveillance médicale régulière.

En cas d'utilisation de médicaments contenant du calcipotriol, la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée avec des médicaments contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % .

- En cas d'utilisation sur le cuir chevelu

Toutes les zones du cuir chevelu touchées peuvent être traitées avec le gel Daivobet® . En général, une quantité comprise entre 1 g et 4 g par jour suffit pour le traitement du cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café).

- Populations particulières

#### 1/Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité du gel Daivobet® chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave ou de troubles hépatiques graves n'ont pas été évaluées.

#### 2/Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du gel Daivobet® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont insuffisante (aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite) .

### ❖ Mode d'administration

Le gel Daivobet® ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Afin d'obtenir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre une douche ou un bain, ou de se laver les cheveux en cas d'application sur le cuir chevelu, immédiatement après l'application du gel .

Le gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou pendant la journée.

B- Daivobet® pommade

#### **Posologie**

La pommade Daivobet® doit être appliquée sur la zone affectée une fois par jour.

La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. S'il est nécessaire de poursuivre ou de recommencer le traitement après 4 semaines, le traitement doit être poursuivi après un examen médical et sous surveillance médicale régulière. Des traitements répétés avec Calcipotriol/Bétaméthasone (Daivobet®), sur une durée allant jusqu'à 52 semaines ont été expérimentés

En cas d'utilisation de médicaments contenant du calcipotriol, la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée avec des médicaments contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % .

#### •Populations particulières

##### 1/Insuffisance rénale et hépatique

L'innocuité et l'efficacité de la pommade Daivobet® chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave ou de troubles hépatiques graves n'ont pas été évaluées.

##### 2/Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la pommade Daivobet® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **Mode d'administration**

La pommade Daivobet® doit être appliquée sur la zone touchée. Afin d'obtenir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre une douche ou un bain immédiatement après l'application.

3/ Contre-indications et effets indésirables :

#### **c. Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients énumérés dans le tableau 4 .

Daivobet® est contre-indiqué dans le psoriasis érythrodermie, exfoliant et pustuleux.

En raison de la teneur en calcipotriol, Daivobet® est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles connus du métabolisme calcique .

En raison de sa teneur en corticostéroïde, Daivobet® est contre-indiqué dans les cas suivants

- Lésions d'origine virales de la peau (par exemple herpès ou varicelle) .
- Infections fongiques ou bactériennes de la peau, infections parasitaires
- Manifestations cutanées en rapport avec la tuberculose / syphilis
- Dermatite péribuccale
- Peau atrophique, vergetures, fragilité du réseau veineux de la peau
- Ichtyose.
- Acné vulgaire, acné rosacée, rosacée .
- Ulcères et plaies .

## Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par MedDRA « Medical Dictionary for Regulatory Activities » SOC. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant sérieux.

-Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) - fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) - Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) - Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) - Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) - Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

**Tableau 5:** fréquences des effets indésirables de Daivobet® pommade

Infections	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"><li>- Des infections cutanées bactériennes, fongiques et virales</li><li>- La folliculite</li></ul>
Trouble du système immunitaire	
Rare	<ul style="list-style-type: none"><li>- L'hypersensibilité</li></ul>
Troubles oculaires	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"><li>- Irritation oculaire</li></ul>
Inconnu	<ul style="list-style-type: none"><li>- Vision floue</li></ul>
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prurit</li></ul>
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aggravation du psoriasis</li><li>- Dermatite</li><li>- Erythème</li><li>- Des éruptions cutanées érythémateuses et des éruptions pustulaires, ont été signalées</li><li>- Acné</li><li>- Peau sèche</li></ul>
Rare	<ul style="list-style-type: none"><li>- Vergetures</li></ul>
Inconnu	<ul style="list-style-type: none"><li>- Une décoloration transitoire des cheveux au point d'application sur le cuir chevelu, a été signalée.</li></ul>
Troubles généraux	
Rare	<ul style="list-style-type: none"><li>- Un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.</li></ul>

Les effets indésirables suivants sont considérés comme étant liés aux classes pharmacologiques du calcipotriol et de la bétaméthasone, respectivement :

- Calcipotriol :

Les réactions indésirables comprennent des réactions au site d'application, du prurit, une irritation cutanée, une sensation de brûlure et de picotement, une peau sèche, un érythème, une éruption cutanée, une dermatite, un eczéma, un psoriasis aggravé, des réactions de photosensibilité et d'hypersensibilité, y compris de très rares cas d'œdème de Quincke et d'œdème facial.

Des effets systémiques après utilisation topique peuvent apparaître très rarement, entraînant une hypercalcémie ou une hypercalciurie

- Bétaméthasone (sous forme de dipropionate)

Des réactions locales peuvent se produire après une utilisation topique, en particulier lors d'une application prolongée, notamment une atrophie cutanée, des télangiectasies, des stries, une folliculite, une hypertrichose, une dermatite périorale, une dermatite de contact allergique, une dépigmentation et des milies colloïdales.

Lors du traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes topiques, il peut y avoir un risque de psoriasis pustulaire généralisé.

Daivobet® contient un puissant stéroïde du groupe III, le traitement concomitant avec d'autres stéroïdes doit être évité.

Les réactions systémiques dues à l'utilisation topique de corticostéroïdes sont rares chez les adultes, mais elles peuvent être graves. Une suppression adrénocorticale, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique du diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, surtout après un traitement à long terme. Les réactions systémiques sont plus fréquentes lorsqu'elles sont appliquées sous occlusion (plastique, plis cutanés), lorsqu'elles sont appliquées sur de grandes surfaces et pendant un traitement de longue durée.

#### d. Pharmacodynamie :

- Groupe pharmacothérapeutique : Antipsoriatiques. Autres antipsoriatiques à usage topique, Calcipotriol, combinaisons.
- Code ATC : D05AX52

Des données in vitro suggèrent que le calcipotriol (analogue de la vitamine D) induit la différenciation et supprime la prolifération des kératinocytes. C'est la base proposée pour son effet dans le psoriasis.

Le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressive, vasoconstrictives et antiprurigineuses, sans toutefois guérir la maladie sous-jacente . En général, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des stéroïdes topiques n'est pas clair .

La réponse surrénale à l'ACTH a été déterminée en mesurant les niveaux de cortisol sérique chez des patients souffrant à la fois de psoriasis étendu du cuir chevelu et du corps, en utilisant jusqu'à 106 g par semaine de gel Daivobet® (sur le cuir chevelu) et de pommade Daivobet® (sur le corps) combinés (étude A). Une diminution limite de la réponse du cortisol à 30 minutes après la provocation par l'ACTH a été observée chez 5 des 32 patients (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 des 11 patients (18,2 %) qui ont poursuivi le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, les niveaux de cortisol sérique étaient normaux 60 minutes après la provocation par l'ACTH. Aucun signe de changement du métabolisme du calcium n'a été observé chez ces patients.

En outre, la suppression de l'axe HHS a été évaluée chez des patients adultes (n=43) atteints de psoriasis étendu, impliquant 15 à 30 % de la surface corporelle (y compris le cuir chevelu) (étude B). Le traitement consistait en une application quotidienne de gel Daivobet® sur le corps et le cuir chevelu pendant une période

pouvant aller jusqu'à 8 semaines. Une suppression surrénale, indiquée par un niveau de cortisol 30 minutes après la stimulation  $\leq 18$  mcg/dL, a été observée chez 3 des 43 patients (7 %) après 4 semaines de traitement et chez 0 des 36 patients qui ont fourni des données après 8 semaines de traitement.

### Population pédiatrique

#### **Cuir chevelu**

Les effets sur le métabolisme du calcium ont été étudiés dans deux études ouvertes non contrôlées de 8 semaines, incluant au total 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu qui ont utilisé jusqu'à 69 g par semaine de gel de Daivobet® . Aucun cas d'hypercalcémie et aucun changement cliniquement pertinent du calcium urinaire n'a été signalé. La réponse surrénale au défi de l'ACTH a été mesurée chez 30 patients ; un patient a montré une diminution de la réponse du cortisol au défi de l'ACTH après 4 semaines de traitement, qui était légère, sans manifestations cliniques et réversible.

#### **Cuir chevelu et corps**

Les effets sur le métabolisme du calcium ont été étudiés dans un essai ouvert non contrôlé de 8 semaines chez 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu et du corps qui ont utilisé jusqu'à 114,2 g par semaine de gel de Daivobet® . Aucun cas d'hypercalcémie et aucun changement cliniquement pertinent du calcium urinaire n'a été signalé. La réponse surrénale au défi de l'ACTH a été mesurée chez 31 patients ; cinq patients ont montré une diminution de la réponse du cortisol au défi de l'ACTH alors que deux des cinq patients n'ont montré qu'une diminution limite. Quatre des patients ont montré une diminution après 4 semaines de traitement et 2 ont montré une diminution après 8 semaines, dont 1 patient montrant une diminution aux deux périodes. Ces événements étaient légers, sans manifestations cliniques, et réversibles.

## e. Pharmacocinétique :

### Absorption

Les études cliniques sur l'onguent radiomarqué indiquent que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de l'onguent Daivobet® est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g d'onguent) lorsqu'il est appliqué sur une peau normale (625 cm<sup>2</sup>) pendant 12 heures. Lorsque la peau était endommagée, l'absorption était accrue (~24% de la dose appliquée). L'application sur les plaques de psoriasis et sous des pansements occlusifs peut augmenter l'absorption des corticostéroïdes topiques. Environ 64 % de la dose absorbée est liée aux protéines. La demi-vie d'élimination du plasma après administration intraveineuse est de 5 à 6 heures. L'élimination après application cutanée est de l'ordre de quelques jours en raison de la formation d'un dépôt dans la peau.

Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient en dessous de la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons de sang de 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines à la fois avec le gel et la pommade Daivobet® pour un psoriasis étendu impliquant le corps et le cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite du dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.

### Distribution

Chez les rats, des études de distribution tissulaire avec du calcipotriol radiomarqué et du dipropionate de bétaméthasone, respectivement, ont montré que le rein et le foie présentaient le niveau de radioactivité le plus élevé.

### Métabolisme

Après une exposition systémique, le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone sont tous deux rapidement et largement métabolisés.

### Excrétion

La principale voie d'excrétion du calcipotriol se fait par les fèces et pour la bétaméthasone le dipropionate par les urines.

## **2. Calcipotriol et bétaméthasone mousse (Enstilar®) :**

### **a. Forme et composition :**

Enstilar® est un médicament d'usage local associe une substance proche de la vitamine D et un dermocorticoïde d'activité forte. Il est disponible sous forme de mousse cutanée a (50 µg/0,5 mg/g) dans un flacon pressurisé de 60g . Après pulvérisation (une mousse blanche à blanchâtre se forme) .

Un gramme de mousse cutanée contient 50 microgrammes de calcipotriol (sous forme de monohydrate) et 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate) .ainsi que les excipients suivants :

- Butane,
- Butylhydroxytoluène (E321, 50 microgrammes pour 1 g de mousse cutanée)
- Dl-alpha-tocophérol,
- Éther diméthylique,
- Paraffine liquide,
- Polyoxypropylène éther stéarylique,
- Vaseline blanche

## **b. Posologie et mode d'administration**

### **Posologie**

La mousse Enstilar ® doit être appliquée sur la zone touchée une fois par jour .  
La durée de traitement recommandée est de 4 semaines .

La dose quotidienne maximale d'Enstilar ® ne doit pas dépasser 15 g. Cela signifie qu'un flacon de 60 g doit durer au moins 4 jours .

Lors de l'utilisation d'autres produits topiques contenant du calcipotriol en plus d'Enstilar ®, la dose totale de produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 15 g par jour.

S'il est nécessaire de poursuivre ou de recommencer le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après un examen médical et sous une surveillance régulière.

#### **• Populations particulières**

##### **1/ Insuffisance rénale et hépatique :**

La sécurité et l'efficacité d'Enstilar ® chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.  
[30]

##### **2/ Population pédiatrique :**

La sécurité et l'efficacité de la mousse Enstilar ® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite. »

### **Mode d'administration**

Pour usage cutané . la mousse Enstilar ® doit être appliqué par pulvérisation directement sur chaque zone de peau affectée en tenant la boîte à au moins 3 cm de la peau, et frotté doucement .

S'il est utilisé sur le cuir chevelu, l'Enstilar ® doit être pulvérisé dans la paume de la main et ensuite appliqué sur les zones du cuir chevelu touchées avec le bout des doigts. Les instructions pour le lavage des cheveux sont fournies dans la notice d'utilisation.

L'application sous des pansements occlusifs doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticostéroïdes. Il est recommandé de ne pas prendre de douche ou de bain immédiatement après l'application d'Enstilar ®. Laissez la mousse sur le cuir chevelu et/ou la peau pendant la nuit ou la journée.

#### **c. Contre-indications et effets indésirables :**

##### **Contre-indications :**

Enstilar ® est contre-indiqué en cas d hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la préparation ou à des composants du contenant ainsi qu en cas de psoriasis érythro-dermique et pustuleux .

- En raison de la présence de calcipotriol, Enstilar ® est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles avérés du métabolisme calcique .

- En raison de la présence du dipropionate de bétaméthasone, il est contre indique d appliqué la mousse Enstilar ® dans les Régions de peau présentant des lésions cutanées virales (par exemple : herpès ou varicelle), des infections cutanées fongiques ou bactériennes, des infections parasitaires, des manifestations cutanées liées à la tuberculose, une dermite périorale, une atrophie cutanée, des vergetures, une fragilité

des veines cutanées, une ichtyose, de l'acné vulgaire, de l'acné rosacée, de la rosacée, des ulcères et des plaies.

#### Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les réactions à l'endroit où la mousse Enstilar® est appliquée.

- La mousse Enstilar ® peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

Une hypercalcémie, problèmes de glandes surrénales et les réactions allergiques (dermatite de contact allergique)

- Les effets secondaires les moins fréquents ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) de la mousse Enstilar® sont les suivants :

Irritation ou prurit au site d'application, rougeur et enflure des follicules pileux, sensation de brûlure ou de piquûre, hypopigmentation cutanée, effet rebond, aggravation du psoriasis.

#### **d. Pharmacodynamie:**

- Groupe pharmacothérapeutique : Antipsoriatiques. Autres antipsoriatiques à usage topique, Calcipotriol, combinaisons.
- Code ATC : D05AX52 .

Des études pharmacodynamiques in vitro ont montré que l'activité du calcipotriol est très similaire, qualitativement et quantitativement, à celle du 1,25(OH)2D3. Les agonistes des récepteurs de la vitamine D ont un effet normalisateur sur les kératinocytes humains en arrêtant leur croissance et en amplifiant la différenciation des cellules qui prolifèrent de manière inappropriée . Les agonistes des récepteurs de la vitamine D ont un effet immunomodulateur, en inhibant l'activation et la

différenciation des lymphocytes Th1 et Th17 . Le calcipotriol pourrait interrompre la boucle de rétroaction pro-inflammatoire qui conduit à la réponse inflammatoire d'hyperprolifération des kératinocytes dans le psoriasis.

Le dipropionate de bétaméthasone contenu dans Enstilar ® est un corticostéroïde synthétique. Dans le psoriasis, les corticostéroïdes inhibent le système immunitaire, en particulier les cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, inhibant ainsi l'activation des cellules T. Au niveau moléculaire, les corticostéroïdes agissent via le récepteur intracellulaire des glucocorticoïdes et la fonction anti-inflammatoire est due à la transrépression de facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur nucléaire  $\kappa$ B, la protéine activatrice-1 et le facteur de régulation-3 de l'interféron.

En combinaison, le calcipotriol monohydraté et le dipropionate de bétaméthasone ont des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs plus importants que l'un ou l'autre de ces composants pris séparément.

L'activité vasoconstrictrice d'Enstilar ® observée dans une étude sur des volontaires sains a révélé que la puissance d' Enstilar ® est supérieure à la présentation commercialisée de la pommade au calcipotriol avec le dipropionate de bétaméthasone .

L'effet d'Enstilar ® sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et sur le métabolisme calcique a été étudié chez des sujets atteints de psoriasis largement étendu sur le corps et le cuir chevelu et traités pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, la réponse surrénale à l'ACTH a été déterminée en mesurant les niveaux de cortisol sérique. Aucun des sujets n'avait inhibé les niveaux de cortisol sérique 30 ou 60 minutes après la stimulation à l'ACTH. Il semble donc que pour Enstilar ®, le risque de suppression surrénale soit faible lorsqu'il est appliqué à un psoriasis étendu pendant 4 semaines. De même, On n'a observé chez aucun de ces patients d'indice de changement sur le métabolisme calcique après 4 semaines de traitement . [31]

### efficacité clinique dans la population pédiatrique

Les effets sur le métabolisme du calcium ont été étudiés dans le cadre d'un essai ouvert non contrôlé de 4 semaines chez 106 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu et du corps. Les sujets ont utilisé jusqu'à 105 g d'Enstilar® par semaine. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente du calcium urinaire n'ont été signalés.

La réponse surrénale au défi de l'ACTH a été mesurée dans un sous-ensemble de 33 sujets atteints de psoriasis en plaques étendues, impliquant au moins 20 % du cuir chevelu et 10 % de la surface corporelle. Après 4 semaines de traitement avec Enstilar, 2 sujets ont eu un taux de cortisol  $\leq 18$  mcg/dL à 30 minutes après le test de provocation à l'ACTH, mais ont eu une réponse normale à 60 minutes. Un troisième sujet a eu une réponse minimale du cortisol au test de provocation à l'ACTH au départ, ce qui a donné des résultats non concluants après le traitement. Aucun de ces cas n'a présenté de manifestations cliniques.

#### **e. Pharmacocinétique :**

##### Absorption

La pharmacocinétique de la mousse Enstilar® a été étudiée chez des sujets adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, avec une implication moyenne de la surface corporelle de 17,5% et une implication moyenne du cuir chevelu de 50,2%.

Les concentrations plasmatiques de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone et de leurs principaux métabolites ont été mesurées après 4 semaines d'application quotidienne unique de la mousse Enstilar®.

Après application d'une dose hebdomadaire totale moyenne de  $61,8 \pm 27,7$  grammes de la mousse Enstilar®,

- Le calcipotriol était quantifiable chez 1 des 35 sujets (2,9%) et son principal métabolite, MC1080, chez 3 des 35 sujets (8,6%).

Le dipropionate de bétaméthasone était quantifiable chez 5 sujets sur 35 (14,3 %) et son principal métabolite, le 17-propionate de bétaméthasone (B17P), était quantifiable chez 27 sujets sur 35 (77,1 %). [31]

### Distribution

Chez les rats, des études de distribution tissulaire avec du calcipotriol radiomarqué et du dipropionate de bétaméthasone ont montré que le rein et le foie présentaient le niveau de radioactivité le plus élevé

### Métabolisme

Après une exposition systémique, les deux principes actifs (le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone) sont rapidement et largement métabolisés. [32]

- Calcipotriol :

Le métabolisme du Calcipotriol après absorption systémique est rapide et se produit dans le foie. Les principaux métabolites du Calcipotriol sont moins puissants que le composé d'origine.

Le Calcipotriol est métabolisé en MC1046 (un analogue cétonique  $\alpha,\beta$ -insaturé de Calcipotriol), qui est ensuite métabolisé en MC1080 (un analogue de la cétone saturée). Le MC1080 est le principal métabolite dans le plasma. Le MC1080 est lentement métabolisé en acide calcitoïque.

- Dipropionate de bétaméthasone :

Le dipropionate de bétaméthasone est métabolisé en 17-propionate de bétaméthasone (B17P) et en bétaméthasone, y compris le  $6\beta$ -hydroxy dérivés de ces composés par hydrolyse (La B17P est le principal métabolite) .

### Excrétion

La principale voie d'excrétion du calcipotriol se fait par les fèces et pour le dipropionate de bétaméthasone, par l'urine .



---

***Indications Dans La Pathologie  
Dermatologique Pédiatrique***

---



## **I. PSORIASIS**

Le psoriasis de l'enfant est une dermatose inflammatoire chronique, évoluant par pousses, parfois compliquée de formes graves.

Il en existe plusieurs formes cliniques dont certaines atypiques ou peu symptomatique ce qui rend le diagnostic plus difficile que chez l'adulte .

Cette dermatose est souvent bénigne chez l'enfant mais son pronostic est moins bon que pour la dermatite atopique, elle peut être gênante à cause de son aspect inesthétique, ce qui explique le retentissement social et psychologique qui en découle.

Le traitement du psoriasis est peu différent de celui de l'adulte, mais a été moins bien étudié et moins bien validé par des études contrôlées.

### **A. Epidémiologie**

Le psoriasis est une pathologie fréquente, touchant 1 à 3% de la population occidentale et représente environ 5% des affections dermatologiques pédiatriques.

Dans 30% des cas, cet affection débute dans l'enfance ,12,5% des cas avant 14 ans, 10% avant 10 ans, 6,5% avant 5 ans et 2% avant deux ans .

Le psoriasis touche un peu plus les filles que les garçons .

### **B. Etiopathogénie du psoriasis**

Le psoriasis est une maladie qui touche environ 2% de la population général. 30% des cas débutent à l'Age pédiatrique (avant 16 ans) . C'est une pathologie multifactorielle avec l'association de facteurs génétiques et environnementaux, elle se révèle au cours de la vie par plusieurs facteurs déclenchants exogènes et endogènes tels que : les infections, le stress, les traumatisme, la prise de certains médicaments .... Etc.

Un dérèglement immunitaire initié par des stimuli externes vont déclencher l'activation des cellules dendritiques (CD) plasmocytaires qui vont produire l'interféron  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ), le cytokine responsable de l'activation des cellules dendritique (CD) myéloïdes .

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes (APC) d'origines hématopoïétique .

L'activation des cellules dendritiques myéloïde va aboutir à une cascade d'évènements moléculaires et cellulaires dont les lymphocytes T naïfs se différencient en lymphocytes T auxiliaires de type (Th-1 et Th-17), dont le phénotype dépend du type de cytokines libérées par la cellule dendritique .

Ces lymphocytes vont être responsables de la production de plusieurs cytokines.

Les lymphocytes Th1 activés sécrètent de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$ , de même les lymphocytes Th17 libèrent de l'IL-17, de l'IL-22 et du TNF- $\alpha$  . [33]

L'INF- $\gamma$ , l'IL-17 et l'IL-22 sont des cytokines de l'inflammation qui vont activer les cellules résidentes cutanées et en particulier les kératinocytes dans les lésions de psoriasis, qui sont eux même produire des cytokines et des facteurs de croissance .

L INF- $\gamma$  est un cytokine qui favorise nettement l'angiogenèse, ce qui explique la vascularisation importante au niveau du derme, l'augmentation du réseaux vasculaire reflète l'inflammation chronique sous-jacente . (l'hypervascularisation est une des caractéristiques histologique du psoriasis) .

L'interaction continue en cascades telle un (cycle vicieux) entre les différents acteurs cellulaires et moléculaires cités ci-dessus, aboutit à la chronicisation des lésions psoriasique .



## **1. Les facteurs génétiques**

Le psoriasis survient souvent dans le cadre d'une prédisposition génétique .

Jusqu'à trois quarts des enfants atteints ont une histoire familiale de psoriasis et il existe un lien avec certains groupes HLA (HLA Cw6). Plusieurs gènes de susceptibilités ont été identifiés. Récemment, des gènes impliqués dans l'activité des lymphocytes Th2 et Th17 ont été découverts, montrant un rôle de ces cellules dans le psoriasis. [35]

Les antécédents familiaux étant fréquents : entre 36% et 64% des cas chez l'enfant. En se basant sur le nombre de parents de premier degré atteints de psoriasis (aucun, un ou deux), on estime le risque de développer un psoriasis chez l'enfant est estime de 4%, 28%, et 65%, respectivement . [36]

## **2. Les facteurs environnementaux**

Le psoriasis ne dépend pas seulement de facteurs génétiques mais aussi d'autres facteurs environnementaux externes et internes qui jouent un rôle dans le développement de cette maladie.

Bien que certains auteurs ont décrit que les facteurs déclenchants sont plus importants dans le psoriasis pédiatrique que chez l'adulte. [37]

Certains maladies infectieuses bactériennes et virales, notamment les infections de la sphère ORL sont en présence de prédisposition génétique un facteur déclenchant.

Les infections streptococciques peuvent déclencher le psoriasis en gouttes. Elles sont également à l'origine, plus rarement, de psoriasis pustuleux ou de poussées de psoriasis en plaque.

Les infections virales (infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], hépatites, infection au papillomavirus virus [HPV], d'Epstein-Barr [EBV], cytomégalovirus [CMV]...) peuvent induire ou exacerber le psoriasis .

Le psoriasis peut survenir suite à une vaccination antituberculeuse par le BCG . Cette association pourrait être fortuite ou rapportée à la réaction immunitaire entraînée par ce vaccin vivant atténué. [38]

Des études ont montré que la maladie de Kawasaki est aussi liée dans certains cas au psoriasis.

Le stress et les traumatismes affectifs (le divorce des parents, un décès, changement d'entourage ....) sont reconnus comme des facteurs aggravants ou déclenchants du psoriasis de l'enfant . Cependant, le psoriasis n'est pas une maladie psychologique.

Certains médicaments peuvent induire voir aggraver une poussée de psoriasis . c'est le cas par exemple de :

- Les bêtabloquants
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Les sels de lithium indiqués dans le traitement des troubles bipolaires
- L'interféron
- Certains antipaludéens

Un arrêt brutal d'un traitement anti inflammatoire peut aussi aggraver le psoriasis.

Les irritations de la peau peuvent déclencher des poussées de psoriasis :

- Le phénomène de Koëbner sont des lésions qui apparaissent après un traumatisme mécanique (égratignure, brûlure, plaie ...) . Ce phénomène est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte (49,6 % chez l'enfant contre 38,9 % chez l'adulte). [39]
- Les changements de saison (froid sec) et la pollution peuvent engendrer des poussées de psoriasis .

## **C. Diagnostique du psoriasis**

### **1. Diagnostic clinique**

Le psoriasis chez l'enfant est souvent atypique, il se caractérise par une hétérogénéité clinique, rendant le diagnostic difficile .

Toutes les formes cliniques de psoriasis observées chez l'adulte peuvent s'observer chez l'enfant.

#### **a. Aspects cliniques habituels**

##### **a.1 La lésion élémentaire**

C'est une plaque rouge couverte d'une croûte « érythémato-squameuse » adhérente : l'érythème (inflammation dermique et épidermique) et les squames (dus à la forte production des kératinocytes) . La forme de la plaque de psoriasis est arrondie, ovale ou polycyclique, lisse et sèche .

Le plus souvent, les plaques sont bien limitées, multiples et touchent le corps de façon symétrique les zones « bastions », parfois diffus.

La taille des lésions est variable y compris chez le même individu : il existe le psoriasis en points, en gouttes, arrondis de 1 à plusieurs centimètres de diamètre ou en plaques .

Les lésions psoriasiques est rarement prurigineuse.

L'examen anatomopathologique montre une hyperkératose très épaisse dans le psoriasis des zones palmoplantaires par rapport au psoriasis des zones glabres, avec parakératose et une acanthose de l'épiderme liée à une prolifération excessive des kératinocytes . quand l'aspect et typique on voit apparaitre dans l'épiderme des micro-abcès a polynucléaires (micro-abcès de Munro-Sabouraud) .

Il existe un infiltrat lymphocytaire T dans le derme et un grand développement capillaire avec allongement des papilles dermiques.

## a.2 les formes cliniques

### ❖ Selon l'aspect clinique :

#### i. Psoriasis vulgaire (en plaques) :

C'est l'aspect le plus fréquemment observé chez l'enfant comme chez l'adulte .

Cette forme affecte environ 70% des patients .

Le psoriasis en plaque est caractérisé par des plaques érythémato-squameuse bien limitées, de taille variable avec des écailles argentées .

Chez l'enfant les lésions peuvent être moins épaisses que chez l'adulte, plus fines et moins écailleuses, pouvant prendre un aspect volontiers eczématiforme, trompeur ce qui rend le diagnostic définitif difficile à établir .

Les sites de prédilection sont les zones bastions (coudes, genoux) qui sont le siège de microtraumatismes répétés et la région lombaire.

Certains aspect sont plus particuliers à l'enfant :

- Atteinte du visage avec atteinte des paupières (atteinte exceptionnelle chez le patient adulte )

- Langue géographique ou fissuraire
- Lésions annulaires du tronc (à différencier de l'infection à dermatophyte, un parapsoriasis ou un lupus cutané subaigu)
- Intertrigo des grands plis, ou psoriasis inversé (à différencier d'une candidose)
- Une distribution linéaire sur un membre, ou bien une atteinte hémicorporelle à démarcation nette. [36]

La plupart des enfants affectés ont un prurit qui cause l'apparition de fines gouttelettes hémorragiques, traduisant la mise à nu des papilles dermiques par l'enlèvement des écailles par grattage, c'est un critère diagnostique connu sous le nom du signe de la rosée sanglante (signe d'Auspitz).



**Figure 9 :** Psoriasis vulgaire (en plaques)  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)

### *ii. en gouttes*

c'est le deuxième types de psoriasis le plus fréquent à l'âge pédiatrique, il est spécifique chez l'enfant surtout après l'âge de 2 ans, il semble moins fréquent chez l'adulte et plus rare chez le petit enfant .

C'est un psoriasis aigue éruptif qui peut secondairement se chroniciser . il est fait de petites macules (<0,2-1 cm de diamètre), érythémato-squameuses (, prédominant sur le tronc et les racines des membres .

Elle affecte généralement les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, 2 à 4 semaines après un épisode infectieux des voies respiratoires supérieures .

Une infection streptococcique antérieure surtout à types d'angine est retrouvée chez 50 % des patients . Cette association incite à réaliser systématiquement un examen de la gorge de ces enfant . Certains auteurs proposent la réalisation d'un prélèvement systématique afin de détecter une infection latente .

L'évolution a lieu souvent dans un contexte de fièvre .

### *iii. Psoriasis nummulaire*

Le psoriasis nummulaire est une forme moins fréquente que le psoriasis en plaque. Les lésions nummulaires sont des plaques arrondies, souvent de la taille (quelques centimètres de diamètre) et la forme d'une pièce de monnaie d'où le terme " nummulaire " .

L'endroit où ces plaques apparaissent sur le corps varie considérablement d'un patient à l'autre : cependant, certaines zones sont plus fréquentes que d'autres, comme les membres (bras et jambes) .

D'autres formes de psoriasis peuvent survenir en conjonction avec le psoriasis nummulaire, comme le psoriasis des ongles, du cuir chevelu ou des articulations, etc. [40]

La forme arrondie des plaques associées au psoriasis nummulaire est parfois révélatrice de dermatophytie (infection de la peau due à un champignon).

Les petites plaques arrondies de l'eczéma nummulaire qui porte un nom similaire est parfois confondue avec le psoriasis nummulaire . Cependant, ces plaques sont susceptibles de suinter et de former des croûtes, ce qui n'est pas le cas du psoriasis.

#### *iv. Psoriasis spinulosique*

C'est une forme prédominante chez l'enfant, elle réalise un aspect de kératose folliculaire en placard des coudes et des genoux . Son aspect de kératose pilaire pose un problème diagnostique avec le lichen plan, les eczématides et les formes aiguës de pityriasis rubra pilaire . [41]

### **❖ Selon la topographie des lésions :**

#### *i. Localisations habituelles*

Les localisations habituelles sont très caractéristiques, il sont les zone les plus exposées aux contacts : (coudes et bord cubital des avant-bras, genoux, région lombosacrée, cuir chevelu, ongles) .

Certaines localisations (comme l'atteinte du visage) peuvent entraîner un retentissement psychique souvent important .

#### *ii. Psoriasis du visage :*

L'atteinte du visage est plus fréquente chez l'enfant (39-43% des psoriasis de l'enfant) que chez l'adulte (17-29%) . Il s'intègre le plus souvent dans le cadre d'un « sébopsoriasis » .

Les plaques sont très inflammatoires, symétriques et ont tendance à être clairement délimitées . Elles peuvent toucher de façon exclusive les 2 joues ou non (aspect en « clown rouge ») pouvant mimer le tableau de la dermatite atopique . le psoriasis du visage peut toucher les paupières, les joues et les sillons retro-auriculaires . Il convient cependant de noter qu'environ 5% des patients pédiatriques présentent un chevauchement eczéma / psoriasis .[42]

La séboprosopse n'a qu'une légère desquamation et est moins indurée qu'avec le psoriasis chronique en plaques.

Le mouchage peut provoquer l'atteinte du nez et des lèvres (phénomène de Koebner) .

Les muqueuses n'ont pas tendance à être affectées dans le psoriasis, la langue géographique est une caractéristique souvent méconnue du psoriasis chez de nombreux enfants .

### *iii. Psoriasis du cuir chevelu*

Le cuir chevelu est généralement le site initial de l'atteinte psoriasique (20% à 40%) .

Le psoriasis du cuir chevelu survient plus souvent chez les filles, peut-être à cause du phénomène de Koebner associé au peignage, au brossage et à un shampooing vigoureux.

Les lésions Les plus typiques sont des plaques érythémateuses, bien délimitées, non alopeciantes avec des écailles argentées épaisses et adhérentes d'apparence similaire à celles d'autres parties du corps .

Cependant, les lésions psoriasiques du cuir chevelu, des sourcils et des oreilles (les plis supérieurs et post-auriculaires et le méat auditif externe) peuvent plutôt être grasses et de couleur plus saumonée, suggérant un diagnostic de dermatite

séborrhéique. Dans cette variante, souvent appelée sébopsorose, les lésions peuvent présenter des caractéristiques à la fois de séborrhée et de psoriasis.

Alors que les lésions de la dermatite séborrhéique restent généralement dans la racine des cheveux, les lésions du psoriasis s'étendent souvent au-delà des limites de la racine des cheveux sur le front, les régions pré-auriculaires, post-auriculaires et nucales. La réponse rapide au traitement distingue encore davantage la séborrhée du psoriasis.

Un autre trouble du cuir chevelu qui peut être une variante du psoriasis est le pityriasis amiantacea.

En raison du caractère visible et souvent prurigineux des lésions, Le psoriasis du cuir chevelu peut être psychologiquement et socialement pénible . [43]



**Figure 10:** le psoriasis du cuir chevelu  
(*Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat*)

#### *iv. Psoriasis unguéal*

Bien que les statistiques varient, les ongles semblent être touchés chez 25 à 50 % des patients pédiatriques atteints de psoriasis, plus souvent au cours de la deuxième décennie de leur vie, cette affection est plus fréquente chez les garçons .

Les piqûres sont les plus caractéristiques, se manifestant par de petites dépressions irrégulièrement espacées, mesurant moins de 1 mm de diamètre. Des dépressions plus importantes ou des zones perforées de la plaque unguéale peuvent également être observées. On pense que ces piqûres représentent de petites lésions psoriasiques intermittentes dans la région de la matrice de l'ongle qui forme les couches superficielles de la plaque unguéale. Les piqûres psoriasiques peuvent être indiscernables des piqûres d'ongle observées dans l'alopecie et la dermatite atopique, bien que d'autres caractéristiques aident à différencier ces troubles. La décoloration, l'onycholyse (séparation des bords distal et latéral de la plaque unguéale) et l'hyperkératose sous-unguéal (soulèvement de la plaque unguéale avec épaissement de l'ongle) sont également des symptômes courants. Des infections secondaires bactériennes, candidales et parfois dermatophytes se produisent avec une incidence accrue.



**Figure 11:** le psoriasis unguéal  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)

*v. Psoriasis palmoplantaire :*

Le psoriasis palmoplantaire (PP) peut être observé avec ou sans psoriasis ailleurs sur le corps.

La prévalence de l'atteinte palmoplantaire chez les enfants varie entre 1,6 % et 18,5 % dans la littérature. D'expression clinique peut aller d'une pulpite sèche et fissuraire de quelques doigts ou orteils à une kératodermie palmoplantaire diffuse .

- Kératodermie palmoplantaire diffuse est rare chez le nouveau-né et le nourrisson.

Elle recouvre les paumes et les plantes d'une carapace keratosique dure et épaisse. La limite nette des lésions, le contour circiné de ces lésions et la présence d'une base rosée, peuvent aider à déduire l'étiologie psoriasique de cette keratodermie. Les lésions peuvent être localisées à la circonférence des talons, réalisent "l'hyperkératose talonnière fissurée" .

Le retentissement sur la marche et le travail manuel peut être majeur.

- l'acropulpite sèche est l'atteinte la plus fréquente, elle est peu érythémateuse, souvent fissuraire, donne aux orteils un aspect de "balle de ping-pong" .

les lésions peuvent s'étendre sur la paume de la main, sur la plante du pied et se compliquer de fissurations douloureuses, accentuées en période froide .

Lorsque l'acropulpite est isolée le diagnostic est particulièrement difficile, puisque la même symptomatologie peut se rencontrer dans la dermatite atopique, l'ichtyose vulgaire, les dermites orthoergiques ou allergiques et dans la dermatose plantaire juvénile . [41]

La coexistence des autres formes de psoriasis (des lésions unguéales ou des plaques psoriasiques) à distance facilite le diagnostic, bien plus que l'histologie .



**Figure 12:** Psoriasis palmoplantaire  
*(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)*

*vi. Le psoriasis des plis ou psoriasis inversé*

L'érythème fessier psoriasique avec ou sans dissémination est la manifestation présente chez 13% et 4% des patients, respectivement.

Cette forme de psoriasis doit être différenciée de la dermatite séborrhéique infantile et, lorsqu'elle est localisée dans la zone de la couche, d'autres formes de dermatite de couche. Les plaques nettement définies, la coloration rouge vif, la brillance et les écailles plus grandes et plus sèches du psoriasis aident à le différencier de la dermatite séborrhéique. De nombreux nourrissons atteints de psoriasis des couches présentent également des lésions psoriasiformes ailleurs. En raison de l'humidité accrue de la région occlusive de la couche, les squames peuvent ne pas être visibles cliniquement, mais peuvent être révélées en grattant doucement la région. L'incidence du psoriasis dans la zone de la couche pendant la petite enfance reflète probablement le phénomène de Koebner, déclenché par un traumatisme dû à l'exposition aux selles et à l'urine, et se résorbe lorsque l'on apprend à aller aux toilettes. Néanmoins, les garçons et les filles qui ne portent pas de couches peuvent également présenter une atteinte de la zone génitale. Parmi les filles pré-pubères qui se plaignent de la région génitale, 17 % souffraient de psoriasis, en particulier au niveau de la vulve, du périnée et de la fente natale.



**Figure 13:** le psoriasis des plis (psoriasis inversé )

*vii. Psoriasis des muqueuses:*

Le psoriasis peut toucher les muqueuses orales ou génitales .

Dans la muqueuse buccale la langue est la partie la plus exposée aux lésions psoriasiques, le psoriasis donne un aspect de langue « géographique » (glossite marginale exfoliée) ou « scrotale » (fissuraire) .

On entend par langue géographique la présence sur celle-ci de petites plaques erythroleucoplasiques bordées d'un liseré blanchâtre surélevée à la jonction avec la muqueuse normale et dont les contours varient d'un jour à l'autre .

La langue géographique est considérée comme une atteinte buccale du psoriasis puisque sa fréquence est quatre fois plus élevée chez l'enfant atteint de psoriasis que dans la population normale .

Le psoriasis (26 %) est la deuxième cause d'atteinte de la région anogénitale chez l'enfant après les infections .

Sur les muqueuses génitales masculines, l'atteinte du gland se manifeste par une érythroplasie bien limitée non squameuse sur la partie couverte, discrètement squameuse sur la partie découverte .

Le fait que 72 % des garçons ayant un psoriasis du gland soient non circoncis évoquerait l'hypothèse d'un phénomène de Koebner induit par le prépuce.

On pourrait donc discuter une explication non avancée par les auteurs, à savoir que la circoncision prévient de fait les cas de psoriasis limités au prépuce . [44]

La muqueuse vulvaire chez la fille est la plus concernée. Le psoriasis vulvaire est un diagnostic difficile qui doit être envisagé chez les filles présentant une vulvite érythémateuse chronique initialement non Squameux. [45]



**Figure 14:** psoriasis lingual fissuraire avec la présence de multiples sillons sur la face dorsale de la langue.  
*(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)*

## ❖ Selon l'Age de l'enfant :

### *i. Le psoriasis du nourrisson*

la forme la plus fréquente du psoriasis observée chez le nourrisson et le psoriasis des langues « napkin psoriasis » sous forme isolée ou secondairement extensive . [46]

Le napkin psoriasis apparait en moyenne à partir de l'âge de 3 mois. Il débute sous forme d'un intertrigo inguinal et inetrfessier et s'étend par la suit sur les convexités et forme une nappe rouge, vernissée, sèches en culottes a limites nettes .

Cette forme de psoriasis peut ressembler à un phénomène de Koebner, entretenu par contact avec les couches. une étude réalisée par Morris et coll décrit deux types de psoriasis des langues :

- La forme localisée : qui prend l'apparence d'un érythème fessier typique bien défini.
- La forme disséminée : prend dans un premier temps l'aspect d'une éruption fessière mimant une dermite psoriasiforme ou une dermite séborrhéique, évoluant par la suite vers des lésions éparses du tronc se généralisant rapidement au visage au cou puis aux membres

L'histologie fournit rarement des arguments formels, c'est essentiellement l'évolution qui permet de poser le diagnostic de la maladie psoriasique. [47]

- les diagnostics différentiels principaux sont :
  - La dermite séborrhéique
  - La candidose (Candida albicans est isolé une fois sur deux dans ces psoriasis du siège)

## *ii. Le psoriasis congénital*

Le psoriasis congénital, ou psoriasis présent à la naissance est exceptionnel et peut se présenter sous la forme d'une érythrodermie psoriasique, c'est une forme grave pouvant se compliquer de poussées pustuleuses et d'arthropathies.

L'existence d'antécédents familiaux, l'histologie et la présence d'antigènes d'histocompatibilité caractéristiques (HLA-CW6 ; HLA-A2 ; HLA-B17) ne sont que des argument de préemption . [48] Le diagnostic n'est fait que rétrospectivement . [49, 50]

Les diagnostics différentiels principaux sont : [51, 52]

- L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale
- La maladie de « Leiner-Moussous » (érythrodermie desquamative généralisée du nourrisson)

Une revue récente de la littérature, incluant neuf patients, met en évidence quelques différences entre le psoriasis congénital et celui de l'enfant. En effet, la prévalence des antécédents familiaux est moindre, les lésions épargnent les fesses du nouveau-né et le pronostic apparait moins bon. [53]

### **b. Autres formes**

Le psoriasis pustuleux et le psoriasis érythrodermique (exfoliant) sont les variantes les plus graves du psoriasis infantile, mais ne touchent qu'environ 1 % des patients pédiatriques atteints de la maladie. [54,55,56]

Le psoriasis pustuleux a été décrit dès la première semaine de vie. [57,58] Il se manifeste généralement sous la forme d'un psoriasis pustuleux généralisé, mais peut se limiter aux paumes et à la plante des pieds (pustulosis palmaris et plantaris) ou à des zones de pliage.[59]

Les lésions du psoriasis pustuleux généralisé chez les enfants présentent une morphologie annulaire chez 60% des patients . [57,60] Des nappes d'érythème et de pustulation peuvent toucher les flexions, les régions génitales, les espaces interdigitaux et les zones péri-unguéales. [61]

L'inflammation cutanée évolue généralement de manière explosive, passant de pustules stériles discrètes à des croûtes, puis à une dermatite exfoliative généralisée. Plus de 90 % de la peau présente un érythème intense, une exfoliation massive et des anomalies associées de la régulation thermique et cardiovasculaire. Les ongles sont souvent épaissis ou séparés par des lacs sous-unguéaux de pus. Les lésions des muqueuses de la bouche et de la langue ne sont pas rares .

La fièvre, les malaises et l'anorexie sont généralement associés à un psoriasis pustuleux généralisé. Les enfants atteints peuvent présenter un retard de croissance. Les patients atteints de psoriasis pustuleux ou érythrodermique étendu doivent généralement être hospitalisés, et les traitements ne sont pas rarement compliqués par une infection cutanée et une septicémie bactérienne.

La maladie est cyclique et associée à une disparition complète de la phase pustulaire et à des exacerbations inexplicables qui s'étendent sur des décennies.

Les rechutes sont fréquentes et deviennent progressivement plus sévères, avec souvent un mauvais pronostic. Contrairement à l'apparition du psoriasis pustuleux chez les adultes connus pour être atteints de psoriasis, le psoriasis pustuleux est souvent la première manifestation du psoriasis chez les nourrissons et les enfants touchés.

La caractéristique histologique prédominante de la biopsie est la grande pustule uniloculaire intraépidermique contenant des leucocytes polymorphonucléaires (les pustules spongiformes de Kogoj) avec peu ou pas de spongiose ou d'inflammation environnante. Bien qu'une infection staphylococcique puisse parfois survenir comme complication secondaire, les lésions sont généralement stériles.

Le psoriasis pustuleux, qui se manifeste pendant l'enfance, peut être localisé dans le pli du cou . [59] Ce trouble est souvent diagnostiqué à tort comme une dermatite causée par une infection bactérienne ou candidale .

La biopsie facilite le diagnostic, d'autant plus que de nombreuses lésions apparaissent cliniquement plus papuleuses que pustulaires. D'autres zones de plis peuvent être touchées, et la dissémination vers un psoriasis pustuleux généralisé n'est pas rare.

La Pustulose palmaire et plantaire est une éruption pustulaire chronique bilatéralement symétrique sur la paume des mains et la plante des pieds caractérisée par des pustules stériles profondes de 2 à 4 mm qui se développent dans les zones d'érythème et de desquamation. Le psoriasis pustulaire peut être observé ailleurs sur le corps. En quelques jours, les pustules se résorbent et laissent une squame jaune-brun qui est généralement éliminée en 1 ou 2 semaines. Les phases de quiescence et d'exacerbation sont caractéristiques, et des lésions exfoliantes en croûte peuvent être observées en même temps que le développement de nouvelles pustules.

Des pustules de type psoriasique pendant la période néonatale ou la petite enfance, souvent associées à une ostéomyélite multifocale stérile ou à une périostite .

## **2. Diagnostic positif**

Le diagnostic du psoriasis peut généralement être établi cliniquement, bien qu'une biopsie puisse être effectuée si le diagnostic est remis en question.

Les coupes de biopsie montrent un épaississement de l'épiderme (acanthose avec élongation des crêtes rete ), une rétention des noyaux dans la couche cornée (parakératose) et un infiltrat mononucléaire. Les collections focales de neutrophiles dans la couche cornée ou sous-cornée (microabcès de Munro) sont une caractéristique supplémentaire des biopsies de patients atteints de psoriasis pustuleux.

### 3. Diagnostics différentiels

Le psoriasis en gouttes et le psoriasis en plaques sont le plus souvent confondus avec la dermatite ainsi qu'avec d'autres troubles papulo-squameux décrits dans ce chapitre, en particulier le pityriasis rosé ou pityriasis lichénoïdes chronique "PLC" .

La pityriasis rubra pilaire "PRP" est la plus difficile à différencier, surtout lorsque les zones concernées sont essentiellement les paumes, la plante des pieds, les coudes et les genoux.

L'accentuation folliculaire, les zones focales de faible intensité et parfois une coloration plus saumonée de la PRP peuvent aider à distinguer cliniquement les affections, les coupes de biopsie de la PRP peuvent montrer une inflammation périfolliculaire.

Une éruption psoriasiforme de type plaque et, moins souvent, une éruption psoriasiforme pustulaire généralisée ou annulaire peuvent suivre la maladie de Kawasaki [54,55] .

Les formes généralisées et localisées de psoriasis pustulaire peuvent être différenciées des causes infectieuses de la pustulose par des cultures et des affections non infectieuses telles que la folliculite éosinophile ou l'acropulose infantile par biopsie.

La dermatite psoriasiforme peut également être observée chez les garçons atteints de syndrome dysrégulation immunitaire, de polyendocrinopathie, d'entéropathie lié au chromosome X (IPEX). Les cas atypiques d'arthrite psoriasique doivent être différenciés des autres types d'arthrite idiopathique juvénile ou de lupus systémique érythémateux.

**Tableau 6:** Les diagnostics différentiels du psoriasis

Formes de psoriasis	Diagnostics différentiels
Psoriasis en gouttes et en plaques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pityriasis rubra pilaire</li> <li>- Pityriasis rosé</li> <li>- Pityriasis lichénoïde chronique</li> <li>- Dermatite psoriasiforme</li> <li>- Lichen plan</li> <li>- Éruptions de drogue Dermatophytose généralisée</li> </ul>
Psoriasis du visage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus érythémateux discoïde</li> <li>- Dermatite séborrhéique</li> </ul>
Psoriasis du cuir chevelu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tinea capitis</li> <li>- Dermatite séborrhéique</li> </ul>
Psoriasis unguéal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traumatisme</li> <li>- Onychomycose</li> <li>- Lichen planus</li> </ul>
Psoriasis inversé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatite séborrhéique</li> <li>- Dermatite irritante</li> <li>- Dermatite candidale des couches</li> </ul>
Psoriasis pustuleux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pustulose staphylococcique</li> <li>- La pustulose des Candidats</li> <li>- Infection à l'herpès simplex</li> <li>- Pustulose exanthématique généralisée aiguë (virale, médicamenteuse)</li> <li>- Folliculite éosinophile étendue</li> <li>- Déficit en antagonistes des récepteurs de l'interleukine-1</li> <li>- Psoriasis pustuleux palmo-plantaire</li> <li>- Candidose</li> <li>- Acropustulose infantile</li> </ul>
Psoriasis érythrodermique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pityriasis rubra pilaris étendu</li> <li>- Érythrodermie ichthyosiforme congénitale</li> <li>- Erythrokeratoderma variabilis</li> </ul>

## **D. Prise en charge thérapeutique**

### **1. Le but du traitement**

Généralement le psoriasis de l'enfant est une maladie bénigne avec un retentissement esthétique et donc social.

Le but du traitement ne sera pas de guérir la maladie, mais de rendre la maladie acceptable pour l'enfant qui doit pouvoir mener une vie sociale saine.

Le siège, l'étendue et la sévérité de la lésion sont des critères déterminants dans le choix thérapeutique. Ainsi, un psoriasis du visage doit être volontiers traité alors que l'objectif dans un psoriasis en gouttes aigu pourra être plus modeste devant cette éruption qui est souvent bien tolérée par l'enfant et sa famille.

Les objectifs de traitement du psoriasis ont été définis par des comités de consensus européens, américains, canadiens et australiens selon des critères communs qui définissent le succès du traitement. Le consensus récemment publié par la "US National Psoriasis Foundation" (NPF) postule :

- qu'une réponse acceptable au traitement 3 mois après le début est  $\leq 3\%$  BSA (Body Surface Area) ou une amélioration de la BSA de  $\geq 75\%$  par rapport au niveau de base .
- la réponse cible au traitement 3 mois après le début est  $\leq 1\%$  BSA .

la réponse cible à chaque consultation de contrôle à 6 mois est  $\leq 1\%$  BSA . [62]

### **2. Les mesures générales**

L'éducation est un élément clé de la thérapie du psoriasis. Les patients et les parents doivent comprendre la chronicité de la maladie et la tendance chez 38 % des patients pédiatriques à des rémissions spontanées de durée variable [63]. La plupart des patients réagissent bien aux thérapies disponibles, mais la réponse est plus lente que dans le cas de la dermatite .[64,65]

L'approche thérapeutique doit être simplifiée et adaptée à chaque patient pour optimiser l'observance, car la thérapie prend du temps. Les patients et leurs membres de famille doivent comprendre la raison d'être sous un traitement et les risques potentiels.

Les enfants plus âgés et les adolescents doivent pouvoir maintenir leur propre routine thérapeutique sous la supervision de leurs parents. Le concept selon lequel une lésion cutanée peut exacerber le psoriasis (phénomène de Koebner) doit également être expliqué (**tableau 7**). L'élimination des facteurs déclenchants potentiels, y compris les médicaments et l'intervention rapide en cas d'infection à streptocoques, doit être l'objet de recherche plus approfondie.

**Tableau 7:** moyens de prévention du psoriasis chez l'enfant

<b>Siege éventuel du psoriasis</b>	<b>Les Comportements préventifs</b>
Les Plis	- Minimiser les frottements en maintenant un poids approprié .
Le visage	- Éviter les savons irritants et les brûlures dues à l'exposition aux rayons ultraviolets .
Les Régions génitales et périanales	- Éviter l'irritation due aux vêtements serrés et l'exposition aux excréments et aux urines accumulés .
Les mains et pieds	- Réduire la transpiration excessive et l'exposition à des irritants tels que les savons agressifs . - Éviter les chaussures serrées
Les Ongles	- Évitez les ongles longs des doigts ou des orteils, les traumatismes des ongles dans les situations de jeu l'utilisation excessive de vernis à ongles et de dissolvant et le port de chaussures serrées . - Hydrater les ongles avant de les couper et évitez la manipulation des cuticules
Le cuir chevelu	- Évitez de broser, peigner ou gratter vigoureusement le cuir chevelu

### 3. Les moyens thérapeutiques

#### a. La thérapie topique

Les traitements topiques les plus couramment utilisés chez les enfants comprennent (**tableau 8**) :

- Les corticostéroïdes topiques,
- Les inhibiteurs topiques de la calcineurine
- Les analogues de la vitamine D3 (calcipotriol et calcitriol),
- Les préparations de goudron
- L'anthraline (également appelée dithranol; thérapie par contact court) .

Les émoullients sont des mesures complémentaires importantes pour réduire la desquamation et la sécheresse associées, mais ne remplacent pas les médicaments qui traitent l'inflammation.

#### - Les corticostéroïdes topiques :

Le traitement principal du psoriasis en plaques reste les corticostéroïdes topiques, qui produisent souvent une amélioration spectaculaire des lésions en monothérapie. L'application jusqu'à deux fois par jour de stéroïdes topiques de classe II-IV (puissants à moyens) est nécessaire pour améliorer les lésions sur le tronc et les extrémités.

Les pommades ont tendance à mieux pénétrer la plaque psoriasique et ils sont donc préférés.

Si les plaques épaisses individuelles ne répondent pas, une cure de pommade stéroïde topique ultrapotente (comme le clobétasol, l'halobétasol ou la bétaméthasone augmentée) peut être initiée mais doit être limitée à 2 semaines d'application en raison du risque de développer des vergetures (en particulier chez la population préadolescente/adolescente) et l'atrophie locale avec une utilisation continue.

Les schémas de «thérapie du week-end» combinent des stéroïdes de classe I (utilisés uniquement les jours de week-end) et du calcipotriol/calcitriol topique et doivent être administrés par un dermatologue connaissant l'utilisation de ces régimes. [66] Agents kératolytiques pour améliorer la pénétration, tels que 6% d'acide salicylique, sont souvent mélangés à une pommade stéroïde avec ou sans goudron.

Les agents kératolytiques destinés à améliorer la pénétration, tels que l'acide salicylique à 6 %, sont souvent associés aux pommades stéroïdiennes avec ou sans goudron.

Une fois les lésions aiguës sous contrôle, le traitement peut être réduit à des stéroïdes et/ou des émoullients moins puissants.

- Les préparations de goudron

Le goudron est un complément efficace et respecté depuis longtemps au traitement topique du psoriasis qui est à la fois anti-inflammatoire et antiprolifératif. Le goudron peut être mélangé à des préparations avec des stéroïdes topiques et / ou de l'acide salicylique et appliqué pendant la nuit ou avant l'exposition aux rayons ultraviolets . Cependant, les préparations à base de goudron augmentent le risque de développer une folliculite.

Le goudron peut également être administré sous forme de bain de goudron ou de mousse.

- L'anthraline (également appelée dithranol : thérapie par contact court)

Une alternative à la thérapie au goudron est la thérapie à l'anthraline par contact court, formulée dans un produit sensible à la température qui libère le médicament actif à la température de la surface de la peau [67,68]

L'anthraline, également appelée dithranol, est appliquée pendant 5 minutes au départ, avec des durées d'exposition progressivement croissantes selon la tolérance et les conditions d'efficacité.

Le contact avec le visage, les yeux et les muqueuses doit être évité.

- Les analogues de la vitamine D3 (calcipotriol et calcitriol),

Le calcipotriol (crème, pommade ou solution) et le calcitriol (pommade) sont plus efficaces lorsqu'ils sont associés à des stéroïdes topiques mais servent à épargner les stéroïdes et peuvent également être efficaces chez les enfants en monothérapie. [69,70]

Ces analogues de la vitamine D3 sont à appliquer de préférence deux fois par jour, mais leur début d'action est lent (souvent 6 à 8 semaines).

Une thérapie combinée de pommade à base de bétaméthasone (0,064 %) et de calcipotriol (0,005 %) est également disponible [71] . Une dermatite irritante, en particulier sur le visage et les zones intertrigineuses, peut survenir chez jusqu'à 20 % des patients.

- Les inhibiteurs topiques de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine, en particulier l'onguent de tacrolimus à 0,1%, sont utiles en application biquotidienne pendant 1 à 2 mois pour le psoriasis facial et intertrigineux. [72] Bien qu'ils n'aient pas été jugés utiles en dehors des zones faciales et intertrigineuses lors d'essais en double aveugle chez les adultes, la pommade topique de tacrolimus est parfois utile en dehors de ces zones pour le psoriasis infantile.

**Tableau 8:** Traitements topiques du psoriasis chez l'enfant

<b>Médicaments</b>	<b>Indications chez l'enfant</b>	<b>Effets secondaires potentiels et commentaires</b>
Les émoullients	Utile en cas de maladie bénigne	Aucun
Les Stéroïdes à usage topique	Traitement de de première intention	Effets secondaires locaux : atrophie, stries
		Effets secondaires systémiques : troubles de la croissance, suppression surrénalienne, la cataracte, tachyphylaxie
Le Goudron topique	Les plaques plus épaisses	Irritation, coloration, folliculite
L' Acide salicylique	Les plaques plus épaisses	Irritation
Dithranol	Les applications de courte durée	Irritation, moins tachant que le goudron topique
Calcitriol ou calcipotriène	Généralement associé à des stéroïdes	Irritation
Gel a basr de tazarotène	Généralement associé à des stéroïdes	Irritation
Le Tacrolimus et Le Pimecrolimus	Visage, zones intertrigineuses	Brûler avec les applications initiales

- Traitement des lésions du cuir chevelu

Les lésions psoriasiques du cuir chevelu sont une composante frustrante et parfois récalcitrante du psoriasis.

Les corticostéroïdes topiques peuvent être appliqués sous forme d'huiles, de solutions ou de mousses. Des shampooings à base de clobéatasol et de fluocinolone sont également disponibles. L'élimination des squames peut être facilitée par un ramollissement des squames grâce à l'application de médicaments à base d'huile .

- Traitement du psoriasis des ongles

Les ongles psoriasiques sont extrêmement pénibles pour le patient, réagissent lentement au traitement et sont difficiles à traiter par voie topique car les agents topiques ne pénètrent pas dans la plaque unguéale.

L'instillation de solutions de stéroïdes de classe I dans la zone subproximale du pli de l'ongle peut être efficace, surtout si elle est effectuée la nuit sous un ruban occlusif, mais l'application nocturne de ruban imprégné de flurandrenolide-(Cordran) à la base de l'ongle pendant environ 6 mois tend à donner de meilleurs résultats.

Les injections de suspension de triamcinolone (10 mg/mL) dans le pli de l'ongle anormal toutes les 4 à 6 semaines sont douloureuses, même avec l'utilisation de crèmes anesthésiques topiques et doivent être réservées aux enfants plus âgés ou aux adolescents motivés qui ne répondent pas à l'application topique.

Il a été démontré que l'application nocturne de gel de tazarotène à 0,05 % ou 0,1 % sous occlusion, si elle est tolérée, entraîne une amélioration. [73]

L'utilisation d'un extrait d'huile d'indigo naturalis en application topique a récemment été décrite. [74]

Le psoriasis des ongles défigurant qui ne répond pas aux mesures topiques peut répondre à une intervention systémique (généralement le méthotrexate ou un médicament biologique), mais la décision de commencer un traitement systémique doit être soigneusement prise en considération .

### **b. Le traitement systémique**

Les médicaments systémiques (par voie orale ou injectable) pour le psoriasis ont des effets secondaires potentiellement nocifs . Ils doivent être réservés aux enfants atteints de formes graves de psoriasis (érythrodermiques et pustuleuses) ou à ceux atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère résistants aux traitements topiques [85,86].

En général, il faut éviter les corticostéroïdes systémiques. Bien qu'ils soient parfois efficaces, les stéroïdes sont souvent inefficaces ou provoquent des poussées de psoriasis lorsqu'ils sont retirés, notamment le déclenchement d'un psoriasis pustuleux. En particulier dans le psoriasis en gouttes, il convient d'examiner la possibilité d'une pharyngite ou d'une cellulite périanale, et de procéder à une culture des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, le cas échéant. Des antibiotiques doivent être prescrits si la culture est positive. Bien qu'ils soient importants pour le traitement des infections à streptocoques, les essais d'antibiothérapie ne sont généralement pas utiles. [87]

Il a été démontré que l'état de certains patients pédiatriques atteints de psoriasis réfractaire s'améliore après une amygdalectomie pour le traitement des infections à streptocoques chroniques et récurrentes [88,89,90] . L'amélioration clinique est corrélée à la réduction des cellules T circulantes réagissant aux peptides de la kératine et à la peau (CLA+), suggérant que les amygdales génèrent les cellules T reconnaissant ces éléments déterminants .. [90]

Les différents médicaments systémiques disponibles pour le traitement du psoriasis modéré à sévère sont : (Méthotrexate, la Cyclosporine, Acitrétine, les Inhibiteur du TNF et L'ustekinumab) .

*Le méthotrexate* est indiqué pour le psoriasis grave non réactif, les érythrodermes exfoliants, le psoriasis pustuleux, [77,91] le psoriasis des ongles et l'arthrite psoriasique. Il est parfois utilisé pour le psoriasis des ongles si les agents non systémiques sont inefficaces. Le méthotrexate a des activités antimitotiques, antichémotactiques et anti-inflammatoires. Après des tests de dépistage appropriés, le méthotrexate est administré par voie orale à une dose de 0,3 mg/kg par semaine, et peut être augmenté à 0,6 mg/kg par semaine si l'efficacité le nécessite. [85,92,93] La limite supérieure chez les enfants est généralement de 20 mg/ semaine. Si le méthotrexate n'est pas efficace par voie orale, un essai d'administration hebdomadaire sous-cutanée peut être effectué, en particulier chez les enfants obèses nécessitant un dosage plus élevé . [94]

Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, les douleurs abdominales, la fatigue, les maux de tête et l'anorexie. L'effet secondaire le plus important est la suppression de la moelle osseuse.

La fonction du foie et de la moelle osseuse doit être surveillée par des analyses sanguines, mais ces analyses ne doivent pas être effectuées dans les 72 heures suivant l'administration du méthotrexate.

Les vaccins vivants tels que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), le poliovirus et la grippe intranasale ne peuvent pas être administrés à un enfant qui prend du méthotrexate chaque semaine. Les sulfamides, notamment le triméthoprim/sulfaméthoxazole (Bactrim), doivent être évités pendant la prise de méthotrexate.

Une amélioration est parfois constatée à peine trois semaines après le début du traitement, mais elle est plus souvent constatée dix semaines plus tard. Une fois l'amélioration obtenue, le méthotrexate doit être progressivement diminué (par exemple, 2,5 mg/mois) au cours des mois suivants.

La cyclosporine La cyclosporine a été utilisée chez de jeunes patients atteints de psoriasis grave ne répondant pas [85,95]. Son mécanisme d'action implique l'inhibition de la production de cytokines par les lymphocytes T.

La cyclosporine est généralement initiée par voie orale à une dose de 4 à 5 mg/kg par jour et maintenue pendant 3 à 4 mois, suivie d'un ajustement progressif à la baisse et d'un arrêt dans l'année qui suit l'initiation .

Les complications potentielles sont l'hypertension, la toxicité rénale et hépatique, et l'hypertrichose cependant, les inquiétudes concernant les futures leucémies, lymphomes, carcinomes cutanés et autres risques oncogènes sont accrues avec l'utilisation pendant l'enfance.

Les vaccins vivants (par exemple, le ROR et le poliovirus) ne peuvent pas être utilisés chez les patients recevant une thérapie à la cyclosporine. Les patients doivent également éviter les médicaments de la famille des macrolides (par exemple, l'azithromycine) .

Les rétinoïdes ont tendance à être moins efficaces que le méthotrexate ou la cyclosporine en tant qu'agent unique pour le traitement du psoriasis en plaques, mais peuvent être assez efficaces pour les érythrodermes exfoliants et pour le psoriasis pustuleux qui ne répond pas aux corticostéroïdes topiques seuls . [96] Les rétinoïdes oraux sont souvent utilisés avec plus de succès en combinaison avec des pommades topiques, un traitement à la lumière ultraviolette, le méthotrexate ou la cyclosporine. L'acitrétine normalise la différenciation de l'épiderme et elle a un effet anti-inflammatoire.

Le régime habituel est l'administration orale à une dose de 0,5 à 1 mg/kg par jour, bien que la dose puisse être ajustée en fonction de la réponse du patient et des résultats de laboratoire.

Les complications liées à l'utilisation des rétinoïdes sont le plus souvent la sécheresse de la peau et des muqueuses et l'élévation des niveaux de triglycérides sériques. Le risque de toxicité squelettique (fermeture prématurée de l'épiphyse et hyperostose), quoique rare il faut le surveiller cliniquement et par la radiographie pendant la petite enfance, l'enfance et la puberté chez les patients qui reçoivent des rétinoïdes à long terme.

Les rétinoïdes sont très tératogènes et doivent être utilisés avec prudence chez les adolescentes. L'isotrétinoïne peut être un rétinoïde de remplacement pour les adolescentes atteintes de psoriasis pustuleux en raison de sa clairance beaucoup plus rapide, mais elle n'est généralement pas aussi efficace que l'acitrétine.

Les agents biologiques sont très efficaces, mais comme tous les immunosuppresseurs systémiques, ils ne sont pas actuellement approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le psoriasis pédiatrique. Les agents biologiques actuellement disponibles inhibent soit le TNF- $\alpha$  (adalimumab, étanercept, infliximab), soit l'IL-12 /IL-23 (ustekinumab). [97] La plupart des agents biologiques utilisés pour le psoriasis chez les enfants sont des inhibiteurs du TNF. Parmi les inhibiteurs du TNF, l'étanercept a été le plus utilisé chez les enfants, y compris les nourrissons. [98,99]

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans le choix de l'agent systémique, y compris la préférence du patient, le coût, la tolérance, les effets indésirables, le schéma posologique et mode d'administration. Il est important de noter que les agents biologiques sont également beaucoup plus coûteux que le méthotrexate, ce qui est un frein majeur à leur utilisation.

Bien qu'ils soient principalement utilisés pour le psoriasis en plaques, les inhibiteurs du TNF ont permis d'améliorer le traitement du psoriasis pustulaire palmo-plantaire récalcitrant [100] et du psoriasis érythrodermique . [101] Les inhibiteurs du TNF peuvent montrer une perte d'efficacité avec le temps [102] . Si un inhibiteur du TNF perd son efficacité, le passage à un autre inhibiteur du TNF (ou à une autre classe de médicament) peut améliorer significativement la sévérité du psoriasis . [103]

Les risques à long terme de la thérapie biologique chez les enfants sont inconnus, bien qu'à ce jour, les effets indésirables graves et aigus soient rares. Les patients peuvent être exposés à un risque d'infection par des mycobactéries et des salmonelles [104] Les effets néfastes sur le développement du système immunitaire des jeunes enfants et un risque accru de lymphome sont des préoccupations théoriques .

### **c. La photothérapie**

La plupart des patients atteints de psoriasis bénéficient de l'exposition au soleil et sont donc souvent mieux pendant les mois d'été. Toutefois, il faut prendre des précautions contre les coups de soleil en utilisant des écrans solaires, en évitant les heures d'ensoleillement le plus intense et en portant des vêtements de protection solaire, car une surexposition soudaine peut entraîner des lésions épidermiques suffisantes pour provoquer une exacerbation de la maladie.

Pour ceux qui peuvent organiser une exposition régulière au soleil, cela peut être un aspect important de la thérapie, seule ou en combinaison avec des thérapies topiques. Bien que la lumière naturelle du soleil soit plus facile pour les enfants et moins agressive que la thérapie artificielle aux ultraviolets, les traitements aux ultraviolets sous supervision professionnelle peuvent également être utilisés comme thérapie, [75,76] surtout lorsque le psoriasis touche plus de 10 à 20 % de la surface du corps, implique les paumes et la plante des pieds et/ou la maladie est résistante à une thérapie topique. [77]

La réponse à la photothérapie est optimisée par l'application d'une huile ou d'une pommade avant l'exposition. [78] Les ultraviolet B à bande étroite [Narrow-band ultraviolet B (nbUVB)] ( $\approx 311$  nm) ont un ratio plus élevé de longueurs d'onde thérapeutiques/toxiques que la lumière UVB à large bande (290 à 320 nm) et il est considéré au moins aussi efficace. Plus de 90 % des enfants traités par le nbUVB présentent une amélioration de plus de 75 %. [79,80]

En général, la thérapie par lumière ultraviolette est commencée à 70 à 75 % de la dose érythémale minimale et augmentée d'environ 10 à 20 % à chaque traitement selon la tolérance. Un minimum de trois traitements par semaine est nécessaire pour guérir le psoriasis.

La thérapie par UVB est associée à un brunissement de la peau, à un risque de brûlure cutanée et, ce qui n'est pas rare, à un prurit précoce. Bien que les données à long terme manquent chez les enfants atteints de psoriasis, une exposition récurrente aux UVB pourrait théoriquement augmenter le risque à long terme de développement d'un cancer de la peau et de vieillissement prématuré

Le laser excimère ( $\approx 308$  nm) est une lumière UVB ciblée par fibre optique qui peut traiter les plaques localisées de psoriasis sans exposer la peau normale à des radiations inutiles. Bien que son utilisation chez les enfants ait été limitée, [77,81] elle est indolore et offre des avantages de sécurité par rapport à la thérapie nbUVB. [82,83]

La lumière ultraviolette A (PUVA) (320 à 400 nm) est rarement utilisé chez les enfants en raison de la toxicité oculaire, de la photosensibilité généralisée et du risque de développement ultérieur de modifications actiniques et de carcinomes cutanés [84], L'application topique sur le psoriasis avec des UVA est une alternative plus sûre mais rarement nécessaire.

Des lunettes de protection doivent être portées pendant 24 heures après chaque exposition à la PUVA en raison du risque de développement d'une cataracte. L'utilisation d'une lumière PUVA topique dans une boîte pour les mains et les pieds s'est avérée efficace chez les adolescents et les enfants plus âgés atteints de psoriasis des mains et des pieds.

#### **d. Le soutien psychosocial et éducatif**

Le psoriasis touche aussi bien la famille que l'enfant. Les personnes qui s'occupent des enfants souffrent souvent d'anxiété et/ou de dépression liées au psoriasis de l'enfant. [105] La National Psoriasis Foundation ([www.psoriasis.org](http://www.psoriasis.org)) est un groupe de soutien pour les patients et les familles de patients et fournit un superbe matériel éducatif sur le psoriasis.

### **E. Vitamine D et psoriasis**

#### **1. Mécanisme d'action**

L'utilisation de suppléments de la vitamine D par voie orale pour le traitement du psoriasis a été signalé il y a une soixantaine d'années. [106] Son utilisation pour traiter Le psoriasis était basé sur les effets bénéfiques de la lumière du soleil sur cette maladie . les résultats de la supplémentation en vitamine D étaient cependant incohérents, et le traitement a donc perdu de sa popularité.

Après la découverte du récepteur de la vitamine D (VDR) et des différentes cellules qui l'expriment (kératinocytes, cellules de Langerhans, monocytes, lymphocytes T et B), le rôle thérapeutique de ce nutriment a suscité un regain d'intérêt. Les études in vitro qui ont montré que la vitamine D exerce de puissants effets sur la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et l'immunorégulation ont également stimulé l'intérêt [107,108] .

Deux mécanismes cellulaires sont responsables des effets de la vitamine D sur la prolifération et la différenciation cellulaires.

- Le premier implique la liaison de la vitamine D au VDR (un récepteur intracellulaire présent dans la plupart des cellules de la peau) . Le complexe récepteur-ligand va ensuite dans le noyau et se lie à des séquences d'ADN spécifiques appelées éléments de réponse à la vitamine D. [107,109 ,110] Cela conduit à la transcription de certains gènes cibles qui affectent la prolifération cellulaire. [106]

- Le second mécanisme implique l'afflux de calcium dans la cellule cible. La vitamine D renforce une série d'événements qui entraînent une augmentation des niveaux de calcium intracellulaire [110], qui est impliquée dans la différenciation cellulaire. La combinaison de ces deux voies conduit à une diminution de la prolifération et à une augmentation de la différenciation des cellules cibles. In vitro, il a été démontré que la vitamine D stimule les voies de différenciation au sein des cellules suprabasilaires de l'épiderme. [107]

En plus de son rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire, la vitamine D a des actions immunorégulatrices.

La vitamine D supprime la réponse des lymphocytes T à l'interleukine (IL)-1, [107,108,109,110] ce qui diminue la production d'immunoglobuline par ces cellules et inhibe la différenciation des cellules T .

La vitamine D inhibe également la production d'IL-2, d'IL-6 et d'interféron- $\gamma$ , qui sont des médiateurs puissants de la réponse inflammatoire. [108,110] De plus, la vitamine D favorise l'activité des cellules T suppresses et inhibe la formation de cellules cytotoxiques et des lymphocytes NK. [110]

Il a été proposé qu'une combinaison des mécanismes de réduction de la prolifération cellulaire, d'augmentation de la différenciation cellulaire et d'immunomodulation explique les effets thérapeutiques de la vitamine D topique et de ses analogues sur les lésions psoriasiques. Le mécanisme d'action exact sur le psoriasis reste cependant à confirmer de manière définitive.

## **2. Efficacité de la vitamine D dans le psoriasis**

L'utilisation de la vitamine D3 et de ses analogues dans le traitement du psoriasis vulgaire reste controversée.

Des études au niveau cellulaire ont démontré que les kératinocytes synthétisent des intermédiaires de la vitamine D3 [111,112] et sont une cible pour la 1,25-dihydroxyvitamine D3 [1,25(OH)D3], qui s'est montrée comme exerçant une inhibition dépendante de la dose, médiée par le récepteur, de la prolifération des fibroblastes dermiques ainsi que des kératinocytes. De plus, le 1,25(OH)D3 favorise la différenciation terminale des kératinocytes et améliore la formation de l'enveloppe kératinisée. Staberg et ses associés ont montré que le niveau sérique de 1,25(OH)D chez les patients atteints de psoriasis était significativement inférieur à celui de patients témoins sains, appariés en fonction de l'âge et du sexe. Leur rapport suggère que chez les patients atteints de psoriasis, la synthèse ou le métabolisme de la vitamine D est altéré, un résultat qui se traduit par des niveaux plus faibles de vitamine D3 "Cette constatation n'a cependant pas été vérifiée par d'autres chercheurs". Plusieurs études cliniques préliminaires sur le traitement du psoriasis par la vitamine D3 ont montré une amélioration variable. [113,114] Morimoto et ses collègues [113,115] ont rapporté d'excellents résultats avec l'analogue de la vitamine D 1,α hydroxyvitamine D3, et avec l'1,25(OH)<sub>2</sub>D3 administré soit par voie topique (1 µg/g) soit par voie orale (0,5 µg/g) dans le traitement du psoriasis. Les taux sériques de calcium ont légèrement augmenté, mais ils sont restés dans la fourchette normale chez les patients ayant reçu

de la vitamine D par voie orale. Des résultats similaires ont été rapportés par Holick et ses collègues. [111] Une étude récente de Siddiqui et Al-Khawajah [116] a suggéré qu'un dosage oral de 1 µg d'hydroxyvitamine D3 par jour était inefficace dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Holick et ses associés ont indiqué que jusqu'à 2,5 µg de 1,25(OH)D3 administré par voie orale chaque jour peut être bénéfique dans le traitement du psoriasis sans altérer substantiellement l'homéostasie du calcium.

Un nouvel analogue synthétique de la vitamine D3, le calcipotriol Me(903), a des propriétés similaires à celles du 1,25(OH)D3 ; il favorise la différenciation des kératinocytes de l'épiderme mais a un effet moins puissant sur le métabolisme du calcium". En outre, des essais cliniques avec une concentration de 50 µg/g ont montré l'efficacité du calcipotriol dans le traitement du psoriasis, [117,118] il serait plus efficace que le valérate de bétaméthasone".

### **3. Modalité de prescription**

La majorité des enfants atteints de psoriasis ont une maladie localisée, où la thérapie topique constitue la pierre angulaire du traitement. On s'intéresse de plus en plus à la vitamine D et ses analogues chez les patients à partir de l'âge de 6 ans .

Au-delà de son rôle traditionnel dans le métabolisme osseux, y compris un rôle potentiel dans la pathobiologie du psoriasis.

#### **a. Monothérapie**

Les dérivés de la vitamine D (calcipotriol-Daivonex®, tacalcitol-Apsor®, calcitriol-Silkis®) n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant, à l'exception du calcipotriol (Daivonex ®) qui est autorisé à partir de 6 ans. [119] L'association calcipotriol- bétaméthasone (Daivonex®) n'a pas d'AMM avant 18 ans . Pourtant ces traitements peuvent être utiles sur des plaques localisées chez l'enfant.

Le calcipotriol est réservé au psoriasis qui touche moins de 40 % de la surface corporelle. La dose maximale autorisée est de 50 g/semaine pour les enfants âgés de 2 à 12 ans et de 75 g/semaine pour les enfants âgés de 12 à 16 ans.

Au niveau du cuir chevelu, les gels de calcipotriol-bétaméthasone (Daivobet® pommade, gel, Xamiol® gel) sont les plus efficaces et les plus acceptés sur le plan cosmétique. Au niveau des plis, les dérivés de la vitamine D sont à éviter car ils sont trop irritants (phénomène d'occlusion).

Le taux de réponse aux dérivés de la vitamine D (calcitriol, calcipotriol et tacalcitol) les plus utilisés pour le traitement du psoriasis est satisfaisant dans 22-96% des cas, et un taux de succès du traitement variant de 4% à 40% [120].

Par rapport à d'autres traitements topiques, l'utilisation de dérivés de la vitamine D3 a été associée à un taux relativement plus faible d'effets indésirables. La dermatite de contact légèrement irritante est l'effet secondaire le plus courant associé aux analogues de la vitamine D3 [121].

Il a été démontré que le calcipotriol (Daivonex®) est un traitement topique très sûr et efficace contre le psoriasis [122,123]. Des études avec du calcipotriol et du calcitriol administré par voie topique ont démontré leur efficacité chez des enfants atteints de psoriasis et n'ayant que des effets secondaires légers [124]. L'irritation localisée de la peau et le prurit sont les effets secondaires les plus fréquents, et l'utilisation de ces préparations est donc évitée sur les zones à peau plus mince, telles que le visage, les parties génitales et les zones en flexion [125]. Cependant, la pommade au calcitriol s'est avérée moins irritante que la pommade au calcipotriol si elle est utilisée dans le psoriasis intertrigineux [126]. L'absorption systémique de la vitamine D et l'augmentation des niveaux de calcium pourraient théoriquement se produire, mais sont peu probables si elles sont utilisées de façon appropriée [127]. L'utilisation de jusqu'à 45g/m<sup>2</sup>/semaine chez les enfants atteints de psoriasis ne semble pas influencer les taux de calcium chez les enfants de 3 à 14 ans. Les analogues de la vitamine D ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 2 ans [126].

## b. Thérapie associée

Les analogues de la vitamine D sont également associés à d'autres traitements dans la prise en charge du psoriasis : les dermocorticoïdes, la photothérapie UVB, la PUVA thérapie, les rétinoïdes et aussi à des traitements systémique comme la ciclosporine [128] . Cette action synergique permet notamment de diminuer les doses donc de limiter les effets indésirables.

L'association calcipotriol- betaméthasone (Daivobet® pommade, gel, Xamiol® gel) n'a pas d'AMM avant 18 ans .

L'association calcipotriol et bétaméthasone dans le même topique est commercialisée en France depuis 2004 sous le nom de Daivobet® pommade.

Daivobet® est moins irritant et plus rapidement efficace que Daivonex® seul. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 g, la dose hebdomadaire maximale ne doit pas dépasser 100 g, sur 30 % au maximum de la surface corporelle.

Cependant, il doit être réservé au traitement d'attaque (1 application / jour pendant 1 mois) et non pas a un traitement d'entretien en raison du risque d'effets secondaires associés à l'utilisation de dermocorticostéroïdes à long terme .

Dans une étude prospective portant sur une large cohorte de pratique clinique . Au total 73 patients pédiatriques (âgés de 3 à 18 ans) atteints de psoriasis en plaques ont été inclus dans cette étude. 56 % des patients étaient des filles . [129]

Dans un contexte de pratique clinique quotidienne, les patients recevaient le meilleur traitement et les meilleurs soins selon l'avis du médecin, mais seuls deux schémas thérapeutiques différents étaient utilisés en fonction de la gravité du psoriasis :

- Dans le régime de traitement plus intensif, les patients se voyaient prescrire la pommade pour une fois par jour pendant 4 semaines, suivie d'une fois sur ordonnance chaque jour, quatre fois par semaine.
- Dans le régime moins intensif Les patients ont été soumis à une application quotidienne unique quatre fois par semaine directement à partir du début du traitement et par la suite.

La durée moyenne du traitement étant de 35 semaines. L'effet le plus important de cette association a été obtenu dans les premières semaines. La poursuite du traitement semblait stabiliser le psoriasis chez ces enfants.

En somme cinq patients (7 %) ont présenté des effets indésirables éventuellement liés au traitement, le plus souvent L'apparition des vergetures sur (les jambes, les coudes ou l'abdomen) . Aucun événement indésirable grave n'a été a déclaré.

Il existe aussi une forme gel (Daivobet® gel) réservée pour le psoriasis du cuir chevelu ou le psoriasis en plaques à l'extérieur du cuir chevelu.

Une étude menée par Oostveen et al. [130] Dans une cohorte de pratique clinique quotidienne d'enfants atteints de psoriasis du cuir chevelu a demontre l'efficacité de ce gel dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu. Les données ont été extraites d'un registre prospectif d'observation de la pratique clinique quotidienne. Tous les enfants (<18 ans) sont atteints de psoriasis .

84 épisodes de traitement ont été analysés. Des améliorations significatives du score PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) ont été démontrées dans les 12 premières semaines et ce résultat a été bien maintenu pendant 48 semaines de suivi. Trois patients (4,1 %) ont développé des stries sur la peau (bras, tronc et jambes) .

## II. DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique (DA), connue également sous le nom d'eczéma atopique, est une dermatose prurigineuse inflammatoire chronique, à caractère évolutif par poussées. Cette maladie représente l'affection cutanée la plus couramment diagnostiquée chez les nourrissons et les enfants, mais elle peut survenir à tout âge.

Bien que le terme eczéma soit couramment utilisé, le terme DA est plus précis pour décrire ce sous-ensemble de dermatite ou d'inflammation de la peau. Le concept d'atopie (dérivé du grec atopia, qui signifie différent ou hors de propos) a été créé par Coca et Cooke en 1923.

Au départ, seuls l'asthme et la rhinite allergique étaient inclus dans cette catégorie, mais en 1933, Wise et Sulzberger ont inventé le terme de DA, notant l'association de cette forme d'eczéma avec d'autres troubles atopiques.

### A. Epidémiologie

La dermatite atopique (DA) est une pathologie dont la fréquence varie selon l'origine géographique, l'ethnie et le niveau d'urbanisation . [131] La fréquence de la DA a doublé, voire triplé en 30 ans. La DA touche 10 à 25 % des enfants, contre 5 à 10 % dans les années 1960 . [132]

La DA débute au cours des six premiers mois de la vie chez 45 % des enfants, au cours de la première année de vie chez 60 % des personnes touchées et avant l'âge de cinq ans chez au moins 85 % des personnes touchées. [133]

Une étude a montré que chez les enfants maghrébins résidant au Maghreb, l'incidence est moins de 1 %, alors qu'elle atteint 12-15 % chez les enfants nés en France d'origine maghrébine, un chiffre identique à celui de la population française. [134] Actuellement, le Maroc, comme les autres pays du Maghreb, est en train de subir une occidentalisation du profil clinique et épidémiologique de la DA .

En ce qui concerne le sex-ratio, dans les séries de pays occidentaux, la prédominance est quelque fois féminine et quelquefois masculine. Le sex-ratio est équilibré dans d'autres séries .

## **B. Etiopathogénie de la dermatite atopique**

La DA est une maladie multifactorielle due à l'association a la fois de facteurs génétiques et environnementaux. La physiopathologie de la DA fait intervenir une perturbation de la barrière épithéliale de la peau et une inflammation allergique dans la peau des hôtes dont le bagage génétique entraîne une prédisposition à l'atopie. La DA et l'allergie alimentaire se manifestent au cours des premières années de la vie et constituent les premières étapes de la "marche atopique". De vastes modificateurs environnementaux mal caractérisés semblent être essentiels au développement de la DA chez les enfants génétiquement prédisposés.

Trois facteurs physiopathologiques interviennent dans la DA : les anomalies génétiques, immunologiques et les anomalies de la barrière cutanée.

### **1. Les facteurs génétiques**

Des études de concordance entre jumeaux démontrent que les facteurs génétiques sont les principal déterminant de l'apparition de la DA, la contribution génétique à la maladie étant estimée à environ 80 %.[135,136] Malgré ces constatations, on n'a pas identifié de voie défectueuse commune qui donne lieu au phénotype clinique de la DA chez l'hôte humain. Des études d'association à l'échelle du génome ont permis d'identifier un certain nombre de locus de susceptibilité génétique chez les patients atteints de la DA. De nombreux locus de susceptibilité se trouvent à l'intérieur ou à proximité de gènes essentiels à l'immunité innée, à l'inflammation à médiation Th2 et à la fonction de barrière cutanée.

Un petit nombre de syndromes atopiques génétiques héréditaires, qui sont inclus dans le diagnostic différentiel de la DA commune, ont été caractérisés et ont apporté un éclairage supplémentaire sur la pathogenèse de la maladie. La perte de l'intégrité de la barrière cutanée semble essentielle pour le développement de la DA ; plusieurs maladies génétiques affectant la fonction de la barrière cutanée ont été décrites, notamment le syndrome de Netherton et le syndrome de la peau pelée, type b, qui présentent tous des caractéristiques d'inflammation allergique. Parallèlement au dysfonctionnement de la barrière, pratiquement toutes les lignées de cellules immunitaires jouent un rôle dans l'immunopathogénie de la DA, certaines populations, telles que les lymphocytes T CD4, étant clairement nécessaires au développement de la maladie.

## **2. Les facteurs immunologiques**

L'atopie est définie comme une réaction d'hypersensibilité de contact retardée aux allergènes environnementaux.

Cette réaction implique des cellules présentatrices d'antigènes du groupe des cellules dendritiques et des lymphocytes T spécifiques, avec un mécanisme biphasique :

- i. La phase de sensibilisation (Elle peut exclusivement exister chez les enfants prédisposés génétiquement.) :

Elle se traduit par la génération de lymphocytes T spécifiques présents dans la peau après la pénétration d'allergènes environnementaux au niveau des muqueuses (respiratoires, digestives) ou même par voie transcutanées (favorisé par la xérose).

Les cellules migrent dans les ganglions lymphatiques où les peptides sont présentés aux cellules T vont ensuite migrer dans les tissus muqueux et le derme.

## *ii. La phase de l'eczéma :*

Elle survient dès que l'enfant est exposé à l'allergène auquel il est sensibilisé. Elle survient dès que l'enfant est exposé à l'allergène auquel il est sensibilisé. Les allergènes vont alors activer des cellules T spécifiques et ces dernières vont produire des cytokines de type Th2 aptes à activer d'autres types de cellules (kératinocytes, cellules endothéliales). Cela conduit à la production de cytokines inflammatoires (IL3, IL4, IL13, IL31 ), qui assurent le recrutement des leucocytes des capillaires vers le derme et l'épiderme . Ces cytokines seraient responsables de la production excessive d'IgE caractéristique de l'état atopique.

Expérimentalement, le kératinocyte lui-même, par la présence de récepteurs IL21, est un facteur déterminant dans l'expression de l'eczéma. [137]

La découverte des sous-ensembles de lymphocytes T auxiliaires (Th) Th17/ Th22 a jeté un nouvel éclairage sur le système adaptatif de la pathogenèse de la DA faisant évoluer les anciens modèles comme une maladie biphasique Th1/Th2 vers le concept actuel d'une maladie à axes multiples de cytokines.

Même si le rôle pathogénique de l'auto-immunité dans la DA n'a pas encore été clairement établi [138], une méta-analyse a fait état de phénomènes auto-immuns chez 91 % des patients atteints de la DA [139], ce qui pourrait être la conséquence d'auto-épitopes non reconnus.

### **3. Les anomalies de la barrière épidermique**

La connaissance sur les anomalies de la barrière cutanée confirme les anciennes données de l'étude de la perte insensible en eau de la peau : elles montraient que l'épiderme des patients atteints de la DA était altéré, facilitant la pénétration des molécules en contact avec la peau. Des études récentes ont révélé l'existence de mutations dans le gène de la filaggrine, une protéine composant les cornéodesmosomes qui a un rôle essentiel dans la fonction de barrière de la peau contre la déshydratation. Cette mutation multiplie par deux à quatre le risque de DA. Elle favorise également les dermatites de contact irritatives.

Dans ce contexte, la pénétration accrue des allergènes protéiques environnementaux favorise l'induction d'une hypersensibilité retardée due à l'activation des lymphocytes T spécifiques de la peau. Il existe donc un lien direct entre le défaut de la barrière cutanée, la pénétration des allergènes et l'induction d'une réponse immunitaire conduisant aux lésions d'eczéma.

Les anomalies de la barrière cutanée peuvent être constitutionnelles mais aussi environnementales. Une hygiène trop fréquente de la peau et des muqueuses entraîne une fragilisation de ces épithéliums de revêtement, ce qui favorise la pénétration des molécules avec lesquelles ils sont en contact. Cela joue un rôle dans l'augmentation de la prévalence de la DA dans les pays développés. Ceci est en partie à l'origine de l'hypothèse hygiéniste, qui utilise également l'absence d'infection chronique, fréquente dans les pays développés, pour expliquer un détour de la réponse immunitaire vers des auto-antigènes ou des antigènes du soi et des molécules de l'environnement a priori " inoffensifs " et contre lesquels une tolérance devrait être exercée.

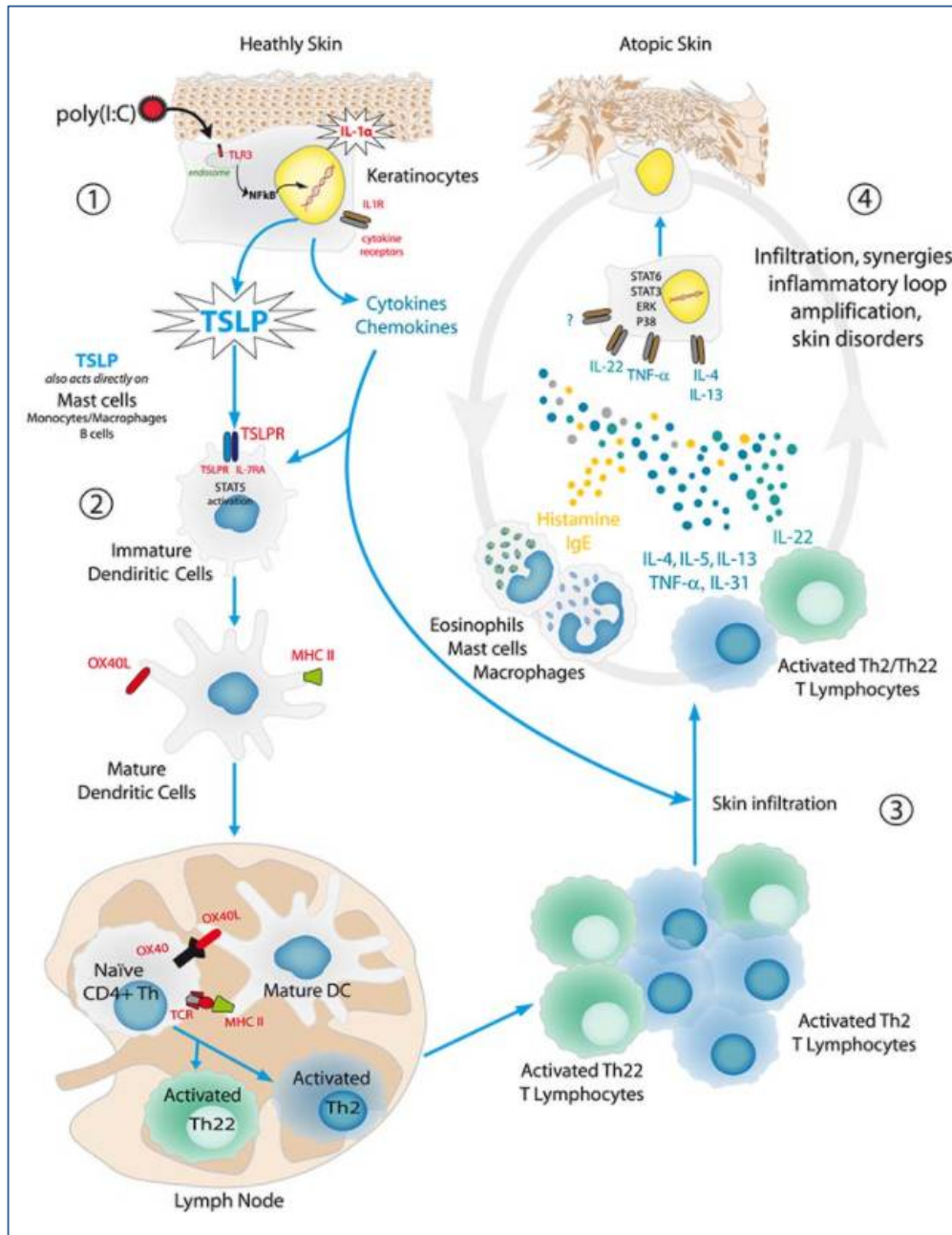
#### **4. Les facteurs environnementaux**

Plus de 85 % des patients atteints de la DA sont sensibilisés par des IgE aux acariens de la poussière de maison. En plus de la variation saisonnière qui caractérise la DA, on pense que les agents environnementaux jouent un rôle dans la pathogenèse de la maladie.[140] Bien que le rôle exact des allergènes aéroportés dans la DA reste sujet à controverse, une étude récente, en double aveugle et contrôlée par un placebo, a démontré que les adultes atteints de la DA, sensibilisés aux allergènes de graminées et exposés au pollen de graminées, présentaient une aggravation de leurs symptômes cutanés, avec des taux sériques élevés d'IL-4 et de CCL17/22, indiquant une réponse Th2.[141] Chez les enfants, les allergènes alimentaires peuvent jouer un rôle dans les poussées de la DA.[140]

Même chez les patients qui ne présentent pas de taux élevé d'IgE ou d'allergie clinique, les acariens de la poussière de maison peuvent être problématique car ils sont connus pour déclencher des lésions de type DA par des mécanismes non allergiques. Le traitement d'une lignée de kératinocytes humains avec un extrait des acariens de la poussière de maison pendant 48 et 72 heures a montré que ces derniers augmentent la prolifération des kératinocytes.[142]

Dans cette même étude, les acariens de la poussière de maison ont augmenté la production d'IL-22 par les cellules T, ainsi que l'expression de TARC activée par l'IL-22Ra et de la dans la lignée de kératinocytes. [142] D'autres études [143,144] ont montré que le principal allergène des acariens de la poussière de maison, la cystéine protéase Der p1, induit directement l'expression du (TSLP) in vitro dans les cellules épithéliales bronchiques humaines.

L'influence du climat sur la DA, en particulier chez les enfants, montrent que la prévalence de la maladie est plus faible lorsque les précipitations sont plus faibles, le chauffage intérieur moins élevé, les températures moyennes plus élevées et l'humidité relative plus élevée [145] . D'autres facteurs environnementaux influençant la DA sont l'utilisation de savons alcalins, le régime alimentaire occidental, la petite taille de la famille, le niveau d'éducation élevé et la résidence en milieu urbain [146].



**Figure 15:** les étapes de la pathogénèse de la dermatite atopique : l’initiation, l’activation des cellules dendritiques, la polarisation des lymphocytes Th2/Th22 ainsi que l’activation des autres acteurs de la dermatite atopique (mastocytes...) et, l’installation d’une boucle inflammatoire entre le kératinocyte et ces cellules infiltrantes, conduisant à une peau pathologique . [147]

## C. Diagnostique de la dermatite atopique

### 1. Les caractéristiques cliniques

L'aspect de la lésion cutanée individuelle de la dermatite atopique ne diffère pas de celui d'autres eczémas tels que l'eczéma de contact. Par conséquent, l'approche diagnostique repose sur d'autres caractéristiques telles que la distribution de l'eczéma ainsi que les caractéristiques associées du patient.

Le patient typique atteint de dermatite atopique est une personne qui présente :

Une apparition précoce d'un eczéma prurigineux localisé sur des sites typiques tels que les flexions des coudes et des genoux avec une atopie ou une prédisposition familiale à la maladie atopique.

Les critères de diagnostic de la dermatite atopique les plus largement utilisés ont été élaborés par Hanifin et Rajka en 1980, puis révisés par l'Académie américaine de dermatologie. [148]

Cet ensemble de critères est principalement utile dans la pratique clinique .

La gravité de l'eczéma peut être évaluée selon plusieurs systèmes de notation tels que SCORAD (Annexe 2) [149] et EASI (Annexe 3) [150].

#### a. Forme clinique classique

La DA se caractérise par une dermatite chronique, récidivante et prurigineuse, qui débute dans les 5 premières années de la vie chez 90 % des patients (mais pas dans les premières semaines de la vie, comme c'est le cas dans le syndrome autosomique dominant d'hyper-IgE), et présente généralement une distribution caractéristique selon l'âge.

## a.1 Chez le nourrisson

La dermatite atopique débute communément dans les premiers mois de la vie, le plus souvent vers le troisième mois, mais parfois dès le premier mois. Elle se manifeste à cet âge par le prurit et les lésions d'eczéma.

### ➤ *Le prurit*

Le prurit est généralement très marqué, entraînant des troubles du sommeil dès les premiers mois.

En absence de grattage manuel, le prurit se révèle dès le deuxième mois par l'agitation et les secousses des membres et du tronc, le frottement des joues contre les draps et les vêtements...

### ➤ *Les Lésions de l'eczéma*

L'eczéma du nourrisson est souvent localisé sur les convexités céphaliques (cuir chevelu, front, joues, menton), Les plis des poignets et les faces dorsales des mains sont souvent atteints, L'atteinte est globalement symétrique avec localisations privilégiées des convexités des membres mais il peut aussi être généralisé.

Les lésions sont caractérisées par un érythème aigu exsudatif, des papules, des vésicules, des excoriations, un suintement et la Formation de croûtes.

On remarque souvent des intertrigos rétro et sous-auriculaires (un bon marqueur de DA) avec des fissures suintantes, surinfectées, douloureuses et persistantes.

Les sites de prédilection de la DA changent ensuite entre un et deux ans : ils sont représentés en premier lieu par le segment céphalique, puis par le cou et les zones des plis de flexion.

La face externe des bras est plus affectée que la face interne.



**Figure 16:** eczéma sur les convexités céphaliques  
(*Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat*)

## a.2 Chez l'enfant

L'eczéma peut apparaître spontanément à cet âge ou, plus fréquemment, il suit l'évolution d'un eczéma du nourrisson.

Les lésions d'eczéma ont tendance à se déplacer, de sorte qu'elles sont souvent confinées aux flexions des coudes et des genoux, ainsi qu'aux poignets et aux chevilles, bien qu'elles puissent apparaître à n'importe quel endroit.

En général, l'eczéma devient plus sec et lichénifié avec des excoriations, des papules et des nodules.



**Figure 17:** une dermatite atopique au niveau des chevilles  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)

### a.3 Chez l'adolescent

La DA se manifeste par une période de poussée à l'adolescence, parfois à l'occasion de conflits psycho-affectifs ou de stress. L'atteinte lichénifiée des plis de flexion est fréquente. Des formes sévères étendues peuvent être observées, allant du prurigo lichénifié prédominant sur les membres à l'érythrodermie.

#### *i. Signes cliniques mineurs associés*

Certains patients peuvent présenter plusieurs autres affections cutanées courantes et bénignes, par exemple :

- La xérose cutanée est constante : la peau est sèche, finement écaillée, parfois ichtyosique .
- Le pityriasis alba : se caractérise par des plaques arrondies sèches, finement squameuses et pâles (dépigmentées) sur le visage et les membres .
- La kératose pilaire : se manifeste par de petites papules kératosiques rugueuses, notamment sur les faces d'extension des membres qui présentent un aspect râpeux en « chair de poule », chez l'enfant noir elle est diffuse et atteint le tronc .
- La dermatite plantaire sicca : est une affection généralement observée chez les enfants d'âge scolaire, caractérisée par un eczéma symétrique sur les zones d'appui de la plante des pieds.
- L'eczéma du lobe de l'oreille et l'eczéma du mamelon peuvent être particulièrement gênants et comportent souvent une infection à staphylocoques.
- La chéilite touche surtout la lèvre supérieure, elle est souvent associée à une perlèche .
- Signe de Dennie-Morgan correspond à un épaissement des plis sous-palpébraux avec aspect de doublement . Ce signe peut être quasiment isolé dans des DA mineures. [151]
- Le kératocône et la cataracte compliquent parfois la dermatite atopique.



**Figure 18:** dermatite atopique périlabiale  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)



**Figure 19:** dermatite atopique périorbitaire  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)

## 2. Diagnostic positif

Le diagnostic de l'eczéma atopique repose sur l'évaluation des caractéristiques cliniques car il n'existe pas de marqueur de laboratoire ou de test définitif permettant de diagnostiquer cette affection. Les critères de diagnostic de l'eczéma atopique ont été élaborés à l'origine pour tenter de standardiser le type de patients recrutés dans les études de recherche.

Les premiers critères de ce type, publiés en 1980 par Hanifin et Rajka, classaient les signes et les symptômes en quatre critères majeurs et plus de 20 critères mineurs (tableau 9) ; un diagnostic d'eczéma atopique exigeait la présence d'au moins trois critères des deux catégories.[152] Les critères ont été approuvés par consensus, et leur validité et leur répétabilité par rapport au diagnostic d'un clinicien sont inconnues.

En 1994, un groupe de travail britannique (UK Working Party) a publié une liste réduite de critères pour diagnostiquer la dermatite atopique (tableau 10), qui étaient dérivés des critères de Hanifin et Rajka.[153]

**Tableau 9:** Critères diagnostiques de la dermatite atopique, d'après Hanifin et Rajka.

<p><b>Critères majeurs (3 critères sont nécessaires )</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurit</li> <li>- Aspect et topographie typiques</li> <li>- Évolution chronique et récidivante</li> <li>- Antécédents d'atopie familiaux ou personnels</li> </ul>
<p><b>Critères mineurs (3 critères sont nécessaires )</b></p>	<p>Âge de début de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge précoce de survenue</li> <li>-</li> </ul> <p>Symptômes cliniques objectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xérose</li> <li>- Ichtyose, kératose pilaire</li> <li>- Chéilite</li> <li>- Eczéma des mamelons</li> <li>- Plis antérieurs du cou</li> <li>- Pityriasis alba</li> <li>- Dermite des mains et des pieds</li> </ul> <p>Symptômes cliniques subjectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques</li> </ul> <p>Anomalies immunologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgE totales sériques élevées</li> <li>- Réactions cutanées immédiates positives</li> </ul> <p>Infections cutanées</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tendance aux infections cutanées</li> </ul> <p>Anomalies fonctionnelles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pâleur et érythème faciaux</li> </ul> <p>Anomalies des yeux et des zones oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conjonctivites récidivantes</li> <li>- Signe de Dennie-Morgan</li> <li>- Kératocône</li> <li>- Cataracte sous-capsulaire antérieure</li> <li>- Pigmentation périoculaire</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurit à la transpiration</li> <li>- Renforcement périfolliculaire, surtout en peau noire</li> <li>- Intolérance alimentaire</li> <li>- Aggravation par les émotions</li> <li>- Dermographisme blanc</li> </ul>

**Tableau 10:** Critères diagnostiques de la dermatite atopique de l'United Kingdom Working Party

Le diagnostic est posé si le critère obligatoire est associé à trois autres critères ou plus.

Critère obligatoire	- Dermatose prurigineuse
Autres critères	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion et / ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans.</li> <li>- Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins / antécédents d'asthme, de dermatite atopique, ou de rhinite allergique chez l'un des parents au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans).</li> <li>- Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année.</li> <li>- Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans.</li> <li>- Apparition des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère uniquement utile chez les enfant plus de 4 ans seulement).</li> </ul>

### 3. Diagnostique différentiel

Un certain nombre de maladies peuvent se présenter sous forme d'éruptions eczématiformes et peuvent être diagnostiquées à tort comme des DA .

- La dermatite de contact .
- La dermatite séborrhéique .
- Les réactions aux médicaments .
- Le psoriasis infantile .

- La gale .
- Les carences nutritionnelles : zinc/biotine .
- L'acrodermatite entéropathique .
- L'ichtyose vulgaire .
- Peeling skin disorder, type B .
- Syndrome hyperéosinophilique à variante lymphocytaire (HES) .
- Lymphome cutané à cellules T .
- Maladies immunodéficientes primaires et syndrome d'Omenn .
- Le syndrome de la dermatite sévère, des allergies multiples .

Plusieurs maladies d'immunodéficience primaire s'accompagnent d'une inflammation allergique importante, de taux d'IgE totaux élevés, d'une éosinophilie et d'une éruption eczématiforme qui peut être confondue avec une DA typique.

- Le syndrome autosomique dominant d'hyper-IgE présente une éruption eczématiforme dans les premières semaines de vie, ce qui est atypique pour la DA [154].
- Le déficit en DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8 gene), qui est une immunodéficience combinée avec une sensibilité virale cutanée importante, est associé à une éruption cutanée qui est généralement plus dramatique que celle observée dans la DA typique [155].
- Le déficit en PGM3, un trouble congénital de la glycosylation entraînant un phénotype d'hyper-IgE avec des caractéristiques inhabituelles, notamment des anomalies neurologiques et squelettiques et une augmentation des cellules Th17 circulantes, peut également présenter une éruption eczématiforme .[156]
- Le syndrome de Wiskott-Aldrich, dans lequel la dermatite est variable, est caractérisé par une thrombocytopénie avec de petites plaquettes.[157]

- Le syndrome IPEX (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X linked) se manifeste au cours des premières semaines de vie par une inflammation et une dermatite allergiques importantes, puis par une maladie auto-immune [158].
- Le syndrome de Netherton est une maladie génétique qui affecte principalement la fonction de la barrière de la peau et se caractérise par une ichtyose, une érythrodermie diffuse, une atopie sévère avec des taux d'IgE totaux élevés, une éosinophilie et un trichorrhexis invaginatium.[159]
- Enfin, des anomalies génétiques de la cornéodesmosine (CDSN) et de la desmogléine-1 (DSG1) ont également été signalées et sont associées à une dermatite eczémateuse, des taux d'IgE élevés et à une maladie allergique clinique [160,161].

Dans tous ces cas, bien que la dermatite eczématiforme diffuse, les taux élevés d'IgE, l'éosinophilie et les maladies allergiques soient présents, il existe des caractéristiques "syndromiques" distinctives propres à chaque maladie qui peuvent aider au diagnostic.

Une atteinte cutanée sévère et étendue, commençant en particulier près de la naissance ou à la naissance, peut suggérer la présence d'une cause génétique de la maladie.

Les caractéristiques associées significatives qui nécessitent généralement des examens cliniques supplémentaires sont les infections récurrentes ou sévères, en particulier des abcès, une lymphadénite ou une pneumonie récurrentes .

L'apparition tardive de la maladie (après la deuxième décennie de vie), l'absence de maladie allergique concomitante et une éosinophilie sanguine persistante (nombre absolu d'éosinophiles >1000 cellules/mL), en particulier dans le cadre de soins cutanés appropriés, doivent également inciter à des examens complémentaires.

Les maladies clonales, y compris le lymphome cutané à cellules T et la variante lymphocytaire d'hyperéosinophilie, doivent être envisagées chez les patients qui présentent des éruptions eczémateuses diffus après l'âge de 5 ans, mais ces maladies sont rares chez les enfants.

Parmi les autres éléments à prendre en compte dans le diagnostic différentiel figurent la dermatite de contact, en particulier chez les enfants plus âgés présentant des éruptions eczémateuses qui commencent à la fin de l'enfance et à l'adolescence, les carences nutritionnelles, la gale, qui se distingue par une distribution caractéristique, la dermatite séborrhéique et le psoriasis.

## **D. Prise en charge thérapeutique**

### **1. Le but du traitement**

La dermatite atopique n'est pas guérissable, et de nombreux patients connaîtront une évolution chronique de la maladie. En conséquence, le traitement de la dermatite atopique vise à :

- a. Minimiser le nombre des exacerbations de la maladie (poussées) .
- b. Réduire la durée et le degré de la poussée, si elle se produit.

Le premier objectif concerne principalement la prévention, le second objectif concerne le traitement.

### **2. Les moyens thérapeutiques**

La meilleure prévention consiste à essayer de réduire la sécheresse de la peau, principalement par l'utilisation quotidienne de crèmes ou d'émollients hydratants pour la peau et en évitant les irritants spécifiques et non spécifiques tels que les allergènes et les vêtements sans coton. Lorsque la sécheresse est réduite, l'envie de se gratter diminue et le risque d'infection cutanée diminue.

Éviter les bains longs et chauds permet de prévenir davantage la sécheresse cutanée, mais lorsqu'un bain est pris, il convient d'appliquer un émollient juste après pour garantir un épiderme humide et augmenter la fonction de barrière cutanée. La réduction de la poussée est justifiée lorsqu'un véritable eczéma apparaît ou lorsque l'eczéma intermittent léger s'aggrave. La prise en charge d'une exacerbation de l'eczéma nécessite un traitement médical souvent sous forme de crèmes corticostéroïdes.

En plus du traitement topique, l'eczéma aigu ou chronique nécessite souvent des immunosuppresseurs systémiques ou une photothérapie (ultraviolets, UV).

#### **a. Emollients**

Maintenir une barrière cutanée intacte. L'utilisation d'émollients dans la prise en charge de la dermatite atopique est essentielle. Ils doivent être appliqués plusieurs fois par jour, et il a été démontré qu'une utilisation systématique réduisait le besoin de crèmes corticostéroïdes [162,163]. La principale raison de l'utilisation intensive d'un émollient est sa capacité à augmenter l'hydratation de l'épiderme, principalement en réduisant l'évaporation, car il agit comme une couche occlusive sur le dessus de la peau. En tant que tels, les émollients n'ont pas d'effet direct sur l'évolution de l'eczéma. Cependant, l'apparence de la peau est améliorée et les démangeaisons sont réduites. D'autres hydratants ont des modes d'action plus complexes puisqu'ils agissent en restaurant les composants structurels (lipides) des couches externes de la peau, réduisant ainsi les fissures et les crevasses.

D'autres agissent en attirant les molécules d'eau de l'air afin d'hydrater la peau. Le choix de l'émollient dépend de chaque patient. Il est généralement recommandé d'utiliser une crème ou une pommade épaisse (à forte teneur en graisse) pour les peaux les plus sèches, tandis que les crèmes et lotions à forte teneur en eau ne sont utilisées que pour les eczémas très légers. Ces crèmes doivent être appliquées plusieurs fois par jour en raison de leur absorption rapide par la peau. Il est important de recommander

un émollient sans parfum ou autre allergène potentiel, car ils peuvent provoquer une sensibilisation allergique secondaire. Les personnes souffrant d'eczéma chronique et sec bénéficient de préparations à base de goudron sous forme de crèmes et de bandes occlusives. sous forme de crèmes et de pansements occlusifs.

### **b. Corticostéroïdes topiques**

Les corticostéroïdes topiques constituent le pilier du traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Les corticostéroïdes sont regroupés hiérarchiquement en différentes classes en fonction de leurs capacités vasoconstrictrices. Pour plus de facilité, quatre classes sont considérées : préparations légères, modérées, fortes et très fortes .

#### ➤ Le mode d'application des corticostéroïdes

La plupart des patients bénéficient d'un traitement avec des préparations de corticostéroïdes légers ou modérés, alors que seul un petit sous-groupe (ceux qui ont une maladie grave) a besoin de préparations puissantes ; les préparations très fortes sont rarement nécessaires.

Les crèmes corticostéroïdes légères et modérées sont réservées aux enfants, tandis que les adultes peuvent être traités avec des préparations plus fortes.

Les corticostéroïdes légers et modérés doivent être utilisés principalement pour traiter l'eczéma sur les parties du corps où la peau est mince, notamment le visage, les aisselles, les aines et la région anogénitale, tandis que les corticostéroïdes forts doivent être utilisés pour traiter l'eczéma sur le reste du corps. Contrairement aux médicaments utilisés pour traiter l'asthme et la rhinite allergique, les crèmes réservées pour la dermatite atopique ne sont pas préparées avec une quantité fixe de médicament libéré par cycle d'utilisation. Au lieu de cela, la "règle de l'unité du bout du doigt (FTU)" doit être appliquée. Une unité du bout du doigt est la quantité de crème ou de pommade pressée d'un tube standard le long du bout du doigt d'un adulte.

- le bout du doigt va de l'extrémité du doigt jusqu'au pli distal du doigt. Une FTU est suffisante pour traiter une surface de peau deux fois plus grande que le plat d'une main d'un adulte, doigts joints .

Comme une FTU équivaut à environ 0,5 g de crème, la quantité nécessaire pour traiter correctement une surface corporelle entière d'un adulte en une seule fois est de 20 g, alors qu'un enfant de 1 à 2 ans, par exemple, a besoin d'environ 7 g.

➤ Traitement proactif et réactif

Les crèmes corticostéroïdes sont utilisées à la fois pour traiter les poussées aiguës de la dermatite atopique et pour le traitement d'entretien, c'est-à-dire la prévention des rechutes de la maladie lorsque la poussée aiguë est maîtrisée.

Pour traiter les poussées aiguës, il est recommandé d'appliquer une fois par jour la crème la moins puissante jugée suffisante pour faire disparaître l'eczéma en une à deux semaines [164]. Lorsque la poussée d'eczéma est bien contrôlée, c'est-à-dire lorsque l'éruption cutanée est calme et surtout lorsque les démangeaisons ont considérablement diminué, l'utilisation de la crème corticostéroïde doit être réduite à deux ou trois applications hebdomadaires pendant une ou deux semaines supplémentaires. Une autre approche consiste à utiliser une crème moins puissante quotidiennement pendant une à deux semaines. Cependant, les patients peuvent trouver cette approche légèrement plus difficile à gérer.

En théorie, le traitement peut être interrompu à la fin de la période de diminution progressive si la poussée est suffisamment maîtrisée, mais chez de nombreux patients, l'eczéma rechute et un nouveau cycle de traitement est nécessaire. Si c'est le cas, il est préférable de poursuivre le traitement d'entretien, en appliquant la crème corticostéroïde deux à trois fois par semaine sur les sites (par exemple, les plis du coude) susceptibles de redevenir actifs si le traitement est interrompu.

Cette stratégie est appelée stratégie de traitement proactif, par rapport à la stratégie réactive, qui recommande l'utilisation intermittente de la préparation corticostéroïde selon l'activité de l'eczéma. La stratégie de traitement proactif est de plus en plus préconisée car la quantité globale de crème corticostéroïde utilisée est plus faible que celle utilisée avec la stratégie de traitement réactif . de plus, le risque d'exacerbation de l'eczéma est plus faible avec la stratégie de traitement proactif.

➤ Effets secondaires

Les patients comme les médecins craignent les effets secondaires cutanés et systémiques de l'utilisation des corticostéroïdes topiques. Cependant, bien que les corticostéroïdes topiques puissent provoquer un amincissement de la peau, des téléangiectasies et des vergetures, lorsqu'ils sont utilisés correctement, le risque d'effets secondaires est très faible. Il est essentiel que les médecins s'efforcent de rassurer les parents d'enfants atopiques et les patients eux-mêmes, et qu'ils expliquent que cette crainte des effets secondaires ne doit pas empêcher le traitement. Car une utilisation insuffisante peut entraîner une aggravation de l'eczéma.

**c. Inhibiteurs de la calcineurine**

La crème de pimecrolimus et la pommade de tacrolimus, également appelées inhibiteurs topiques de la calcineurine, sont des formulations plus récentes utilisées à la fois pour le traitement des poussées aiguës et pour le traitement d'entretien de la dermatite atopique [165].

Le pimecrolimus a la puissance d'une crème corticostéroïde légère, tandis que le tacrolimus correspond à un corticostéroïde topique modéré à fort.

Les effets secondaires des corticostéroïdes, tels que l'amincissement de la peau, ne sont pas observés avec les inhibiteurs topiques de la calcineurine, ce qui permet un traitement quotidien pendant de plus longues périodes. Les inhibiteurs topiques de la calcineurine peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de traitement proactive.

#### **d. Photothérapie**

L'eczéma généralisé bénéficie du traitement par la lumière UV.

La lumière UVB à bande étroite est particulièrement adaptée au traitement des adultes souffrant d'eczéma récalcitrant. La lumière UVA à large bande et une combinaison de lumière UVA et de psoralène, un médicament photosensibilisant, peuvent également être utilisées pour traiter l'eczéma récalcitrant grave.

La dermatite atopique difficile à traiter disparaît souvent avec une photothérapie de 1 à 2 mois, trois à cinq fois par semaine, de préférence associée à des corticostéroïdes topiques.

Néanmoins, comme la photothérapie provoque un vieillissement prématuré de la peau et augmente le risque de cancer cutané à long terme, elle doit être prescrite avec prudence.

#### **e. Traitements immunosuppresseurs systémiques**

Un traitement progressif à court terme par corticostéroïdes oraux est recommandé en cas de poussées aiguës de dermatite atopique grave et étendue, de préférence en association avec des corticostéroïdes topiques. Comme les infections à staphylocoques déclenchent souvent de telles poussées, des antibiotiques oraux doivent être prescrits simultanément. En raison du risque d'effets secondaires, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement par corticostéroïdes oraux. Il faut plutôt procéder à une diminution progressive tout en introduisant un deuxième médicament immunosuppresseur, par exemple l'azathioprine, le méthotrexate ou la ciclosporine A, pour les dermatites atopiques très sévères, chroniques et récidivantes [166]. Ce traitement doit être administré dans des cliniques spécialisées ou, de préférence, dans les services de dermatologie des hôpitaux.

## **f. Autres médicaments**

L'immunothérapie spécifique chez les patients atteints de dermatite atopique a principalement un effet sur les symptômes des voies aériennes supérieures si le patient a une rhinite allergique concomitante, alors que l'effet sur l'activité de l'eczéma est négligeable.

Les antihistaminiques oraux sont recommandés pour les démangeaisons mais n'ont aucun effet sur l'activité de l'eczéma. Les antihistaminiques non sédatifs doivent être utilisés, mais lorsque les démangeaisons nocturnes interfèrent avec le sommeil, les antihistaminiques sédatifs sont recommandés.

## **E. Vitamine d et dermatite atopique**

Les options thérapeutiques traditionnelles de la DA sont les antihistaminiques et les agents immunomodulateurs, notamment les corticostéroïdes topiques/oral et les inhibiteurs de la calcineurine topiques/oral .

Ces traitements classiques sont axés sur la réduction de l'inflammation cutanée [167], mais leurs effets secondaires potentiels et la faible adhésion des patients montrent l'importance de trouver de nouvelles options thérapeutiques. Des études récentes ont suggéré que la supplémentation en vitamine D pourrait être un traitement alternatif sûr et efficace de la DA. Une revue de la commission Cochrane a fourni des preuves de l'efficacité des compléments alimentaires en vitamine D comme traitement de la DA en 2012 [168].

Il semble que la vitamine D puisse jouer un rôle important dans la pathogenèse de diverses maladies allergiques, et notamment que le taux de vitamine D soit corrélé au niveau de sévérité de la DA [169].

## 1. Le mécanisme d'action de la vitamine d

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée courante qui est influencée par des facteurs génétiques et autres, notamment les conditions environnementales, l'alimentation, les infections et le stress.

Plusieurs rapports récents indiquent que la vitamine D joue un rôle dans la pathogenèse de nombreuses maladies, dont la DA.[170,171,172] Considérant les mécanismes immunologiques présumés qui contribuent à la DA, il est possible que la vitamine D puisse influencer cette maladie par ses effets immunomodulateurs sur les systèmes immunitaires inné et adaptatif.[173,174,175,176]

Il a été prouvé que l'activation du VDR (un membre de la famille des récepteurs nucléaires [177], se trouve sur un large ensemble de cellules immunitaires, comme les macrophages et les lymphocytes T et B) sur les cellules dendritiques modulait la tolérance de ces cellules présentatrices d'antigènes dans les réponses immunitaires adaptatives.

En détail, la réponse des cellules Th2 est renforcée non seulement par l'inhibition des Th1, mais aussi par le basculement de la balance vers les Th2 [178] ; un effet sur la différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 a également été noté [179].

En cohérence avec ce qui précède, Boonstra et al. [180] ont démontré que la vitamine D inhibe la production d'IFN- $\gamma$  et favorise la production d'IL-4, IL-5 et IL-10 dans un échantillon de souris.

Ces études suggèrent que des carences en vitamine D favoriseraient la prédominance de la réponse Th2 et que la présence de vitamine D, en supprimant les effets Th1, favorise également les réponses Th2. En revanche, des données limitées ont montré que la vitamine D pourrait atténuer, plutôt que promouvoir, les réponses Th2.

Schauber et al [181] ont démontré que la forme active de la vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>] augmente l'expression des peptides antibactériens et prévient ainsi les infections cutanées. Liu et al [182,183] ont démontré un lien entre l'activation des récepteurs Toll-like par la vitamine D, la production de cathelicidine et la diminution de la sensibilité aux infections bactériennes.

La vitamine D stimule la production et la régulation des peptides antimicrobiens de la peau, tels que les cathélicidines [184] .

Parmi les mécanismes hypothétiques, une action sur le récepteur Toll-like 2 semble être principalement impliquée.

Les peptides antimicrobiens présentent à la fois une activité antimicrobienne directe et une réponse cellulaire de l'hôte induite, entraînant la libération de cytokines, une inflammation et une angiogenèse.

Vu ce qui précède, une carence en vitamine D pourrait prédisposer les patients atteints de DA à une surinfection cutanée par *Staphylococcus aureus* ou ses superantigènes. [181]

Selon la concentration, la vitamine D peut stimuler ou inhiber la prolifération et la différenciation des kératinocytes.[185] La présence de CYP27B1, responsable de la production de la forme active de la vitamine D dans les kératinocytes .[186] De plus, la vitamine D est impliquée dans la formation de la barrière de la couche cornée, par le biais de la synthèse de protéines (comme la filaggrine) .[187] Par conséquent, une carence en vitamine D pourrait exacerber la DA par le biais d'une perturbation de la fonction de barrière épidermique et d'un dérèglement immunologique, avec pour conséquence une déficience de la défense contre les infections.



## 2. L'efficacité de la vitamine d

Le rôle de la supplémentation des nourrissons par la vitamine D pour la croissance et les défenses immunitaires n'est plus à démontrer.

Son rôle dans la DA pose cependant toujours question.

Une étude, monocentrique et prospective, a tenté de corrélérer la sévérité de la DA à la concentration plasmatique de vitamine D [190]. Elle a concerné 37 enfants atteints de DA légère (SCORAD < 25), modérée (SCORAD = 25-50) et sévère (SCORAD > 50) âgés de 8 mois à 12 ans, régulièrement supplémentés par de la vitamine D pendant 6 mois.

La mesure du taux plasmatique de vitamine D et des IgE sériques antistaphylocoques et antiMalassezia furfur a été réalisée une fois. La concentration plasmatique en vitamine D était inversement corrélée au SCORAD de manière significative. La présence d'IgE antistaphylocoques était plus fréquente dans le groupe DA sévère. Les auteurs ont suggéré que la vitamine D, par sa participation à la synthèse de peptides antimicrobiens et la régulation qu'elle exerce sur le système immunitaire, pourrait expliquer ces résultats [191]. Cette étude, dont la taille de cohorte était faible et dont l'apport quantitatif en vitamine D n'était pas communiqué, paraît assez limitée en termes de prise en compte des résultats [191]. Elle permet d'évoquer la vraisemblable utilité d'un apport régulier de vitamine D après la petite enfance, en particulier chez les enfants atteints de DA.

### 3. La Modalité de prescription

#### a. Supplémentation en vitamine D

Une enquête nutritionnelle [192] comparant des patients atteints de la DA ( $n = 132$ ) à des témoins sains ( $n = 132$ ) a montré que les patients atteints de la DA avaient un apport alimentaire en vitamine D inférieur à celui du groupe témoin. Cependant, les taux sériques de vitamine D n'ont pas été mesurés.

A partir d'études d'observation, les essais cliniques suivants ont étudié le rôle thérapeutique d'une supplémentation en vitamine D dans le traitement de la DA.

En 2008, un essai contrôlé randomisé en double aveugle a été réalisé chez des enfants atteints de la DA survenant en hiver [193], avec un régime de 1 000 UI/jour de vitamine D pendant un mois durant l'hiver. Cinq sujets ont reçu la supplémentation contre placebo chez six sujets. Quatre des cinq enfants ayant reçu de la vitamine D se sont améliorés, alors qu'un seul des six enfants du groupe témoin s'est amélioré. L'étude était cependant limitée par le petit nombre de participants.

Il n'existe pas d'autres études bien menées ciblant exclusivement une cohorte pédiatrique ; néanmoins, un grand nombre de données sont disponibles sur des populations adultes ou mixtes.

Javanbakht et al. [194] ont mené une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur 45 patients atteints de la DA. L'amélioration clinique a été évaluée par SCORAD, qui a significativement diminué à 60 jours dans les groupes recevant de la vitamine D ou E ou les deux vitamines.

Une étude de plus grande ampleur [195] a également montré une réduction significative de SCORAD après une supplémentation en vitamine D. Un groupe de 30 patients a reçu 1 600 UI de vitamine D par jour et un autre groupe de 30 patients a reçu un placebo. Le groupe traité a connu une amélioration significative à 60 jours et ses

valeurs sériques de vitamine D ont été nettement plus élevées qu'au départ, quelle que soit la gravité initiale de la DA. Dans le groupe placebo, l'amélioration n'était pas significative.

En outre, Hata et al. [196] ont testé une supplémentation de 3 semaines avec 1000 UI/jour de vitamine D chez 14 sujets atopiques atteints de DA modérée à sévère, montrant une augmentation significative de l'expression des cathélicidines dans la peau lésionnelle.

Mallbris et al. [197] l'ont confirmé en montrant que la vitamine D entraîne la production et l'activation des cathélicidines dans les kératinocytes. Les données ci-dessus peuvent expliquer pourquoi les infections cutanées sont plus fréquentes en hiver, lorsque les kératinocytes sont moins stimulés par la vitamine D pour produire des peptides antimicrobiens.

Cependant, malgré toutes les preuves ci-dessus, aucune différence significative dans la sévérité de la DA après une supplémentation en vitamine D par rapport au placebo n'a été trouvée dans une revue systématique de la littérature de 2012 [198].

Pour tenter de clarifier cette problématique, en 2013, Samochocki et al. [199] ont réalisé une étude dans laquelle 20 des 95 patients ont été sélectionnés pour une supplémentation en vitamine D (2000 UI de cholécalférol oral par jour) ; les concentrations moyennes de 25(OH)D étaient très faibles, entre 4 et 15 ng/mL. Après la supplémentation, (le SCORAD objectif moyen) et (l'indice SCORAD) étaient significativement plus bas qu'avant. De même, après la supplémentation, tous les paramètres SCORAD, à l'exception de la lichénification, ont été significativement moins importants. Après 3 mois de supplémentation, le taux de vitamine D de la plupart des patients est passé de <10 ng/mL à 10- 20 ng/mL. Pour l'ensemble du groupe supplémenté, le paramètre subjectif d'évaluation globale du patient était

compris entre 0 et 3 points (moyenne de 1,9). Après 3 mois de supplémentation, le taux moyen d'IgE totales était significativement plus bas qu'avant.

En complément, Borzutzky et al. [200] ont rapporté en 2014 un cas de rachitisme par carence en vitamine D chez un adolescent atteint de DA sévère. Son taux sérique de 25(OH)D était de 4,8 ng/mL. Une supplémentation en vitamine D a augmenté son taux de 25(OH)D à 17,6 ng/ml, avec une normalisation de la phosphatase alcaline, de l'hormone parathyroïdienne et du calcium, ainsi qu'une amélioration notable de la gravité de la DA. Ce rapport, ainsi que l'observation de Samochocki et al. [199], suggère que l'amélioration peut être plus évidente en cas de carence sévère en vitamine D.

### **b. Héliothérapie**

Différentes études ont porté sur l'effet de l'héliothérapie à la fois sur les taux de vitamine D et sur la gravité de la DA.

Vähäviuhet al. [201] ont évalué 23 patients atteints de DA provenant de pays nordiques avant et après une héliothérapie quotidienne en janvier ( $n = 11$ ) ou en mars ( $n = 12$ ). Avant l'héliothérapie, 17 des 23 patients présentaient une carence en vitamine D ; après 2 semaines de traitement, seuls 4 patients restaient carencés. Il est à noter qu'une corrélation positive a été mise en évidence entre l'augmentation du taux de vitamine D et la diminution de l'indice SCORAD en mars mais pas en janvier. Les mêmes auteurs ont réalisé une étude ultérieure (202) sur 18 patients atteints de la DA. Parmi eux, 16 présentaient une carence en vitamine D et ont été soumis à 15 séances d'UVB à bande étroite. Cette thérapie a entraîné une augmentation significative des niveaux de vitamine D dans le sérum.

De plus, une diminution significative du SCORAD moyen a été enregistrée.

### III. VITILIGO

#### A. Epidémiologie

Le vitiligo est la pathologie dépigmentante la plus fréquente dans le monde. Il affecte environ 1 % de la population.[203] Bien qu'il soit rarement congénital, il apparaît avant l'âge de 20 ans chez environ la moitié des patients atteints et avant l'âge de 8 ans chez un quart d'entre eux.[204,205,206] La prévalence de cette affection est de 7 à 12 % chez les parents au premier degré, 6 % chez les frères et sœurs et 23 % chez les jumeaux monozygotes [207], mais une étude a suggéré la présence d'antécédents familiaux de vitiligo chez environ 30 % des patients. Comparativement à l'apparition postpubertaire (après 12 ans), l'apparition prépubertaire est associée à une plus grande probabilité d'antécédents familiaux de vitiligo et d'antécédents personnels de dermatite atopique. [208] Les troubles auto-immuns sont observés avec une incidence significativement accrue chez les membres de la famille au premier degré des personnes touchées, le plus souvent par le vitiligo lui-même . [204] mais d'autres troubles auto-immuns (en particulier l'hypothyroïdie et l'alopecie areata) apparaissent occasionnellement chez les patients pédiatriques atteints de vitiligo.[209,210,211] Des anticorps auto-immuns antithyroïdiens ont été décrits chez 11 % des patients.[209,212]

Aucune prédominance de sexe ne peut être clairement établie pour le vitiligo infantile (VI) . Des études menées en Inde, aux États-Unis, en Grèce, en France et au Brésil font apparaître une prédominance féminine de 57 à 66 %. Cependant, des études réalisées en Corée, en Chine, en Jordanie et aux États-Unis décrivent une égalité entre le nombre de patients des deux sexes. [213]

## B. Etiopathogénie du vitiligo

Le vitiligo est une maladie auto-immune courante et défigurante qui affecte négativement l'estime de soi et la qualité de vie des patients. [214,215] Les traitements existants du vitiligo, qui sont utilisés en dehors des indications, sont des immunosuppresseurs généraux et non ciblés qui n'offrent qu'une efficacité modeste. Le développement de traitements sûrs et efficaces nécessite une meilleure compréhension de la pathogenèse de la maladie afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. [216] Le vitiligo est causé par une alternance dynamique entre des facteurs génétiques et environnementaux qui initie une attaque auto-immune sur les mélanocytes de la peau.

### ❖ *La génétique*

L'observation que le vitiligo était plus répandu chez les parents immédiats des patients atteints de vitiligo a fourni les premières preuves de son caractère héréditaire. Bien que le vitiligo touche environ 1 % de la population générale, [217] le risque qu'un frère ou une sœur du patient développe la maladie est de 6 % et, pour un jumeau identique, il est de 23 %. [218] En plus, les patients atteints de vitiligo et leurs parents ont un risque accru de développer d'autres maladies auto-immunes, y compris la thyroïdite auto-immune, le diabète sucré de type 1, l'anémie pernicieuse et la maladie d'Addison, ce qui suggère que le vitiligo est également une maladie auto-immune. [219] Ces premières observations ont ensuite été confirmées par des études d'association à l'échelle du génome, qui ont identifié de nombreuses variantes génétiques communes chez les patients atteints de vitiligo, codant pour des composants du système immunitaire inné (NLRP1, IFIH1, CASP7, C1QTNF6 et TRIF) et du système immunitaire adaptatif (FOXP3, BACH2, CD80, CCR6, PTPN22, interleukine [IL]-2R, a-GZMB et HLA classes I et II) [220,221,222]

### ❖ *Le stress oxydatif*

Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que les mélanocytes des patients atteints de vitiligo présentent des défauts intrinsèques qui réduisent leur capacité à gérer le stress cellulaire (revue par Harris [223] ). Les cellules épidermiques, y compris les mélanocytes, sont constamment exposées à des facteurs de stress environnementaux, tels que les rayonnements ultraviolets (UV) et divers produits chimiques, qui peuvent augmenter la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO/RSO). Les mélanocytes sains sont capables d'atténuer ces facteurs de stress, mais les mélanocytes des patients atteints de vitiligo semblent plus vulnérables. Par exemple, les mélanocytes de la peau périlésionnelle du vitiligo présentent un réticulum endoplasmique dilaté et des anomalies dans la structure de leurs mitochondries et de leurs mélanosomes, qui sont tous caractéristiques d'un stress cellulaire élevé. Des concentrations élevées de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> épidermique et un niveau réduit de catalase, une enzyme critique qui protège les cellules des agressions oxydatives, ont été observés dans la peau des patients atteints de vitiligo [224,225,226,227,228,229,230].

### ❖ *L'environnement*

Les événements déclencheurs les plus précoces qui conduisent au vitiligo ne sont pas entièrement compris. De multiples études suggèrent qu'une combinaison de défauts intrinsèques des mélanocytes et d'exposition à des facteurs environnementaux spécifiques pourrait jouer un rôle crucial dans l'apparition de la maladie. C'est ce qu'a montré un groupe d'ouvriers d'usine qui ont développé un vitiligo après avoir été exposés à la monobenzène, (un phénol chimique organique), dans leurs gants [231]. Des études ultérieures ont confirmé que des antécédents d'exposition à d'autres produits chimiques phénoliques et catécholiques présents dans les teintures (en particulier les teintures capillaires), les résines/adhésifs et le cuir étaient associés au vitiligo[232,233].

La mélanogenèse est un processus à plusieurs étapes au cours duquel le mélanocyte produit de la mélanine. La tyrosinase est une enzyme limitant la vitesse de ce processus qui contrôle la production de mélanine par l'oxydation de l'acide aminé tyrosine, un phénol naturel (examiné par d'Ischia et ses collègues [234] ). Des études in vitro ont démontré que les phénols chimiques peuvent agir comme des analogues de la tyrosine dans le mélanocyte, précipitant des niveaux élevés de stress cellulaire. Ce stress peut inclure une production accrue de ROS et le déclenchement de la réponse aux protéines non pliées, qui à son tour active l'inflammation innée [235,236].

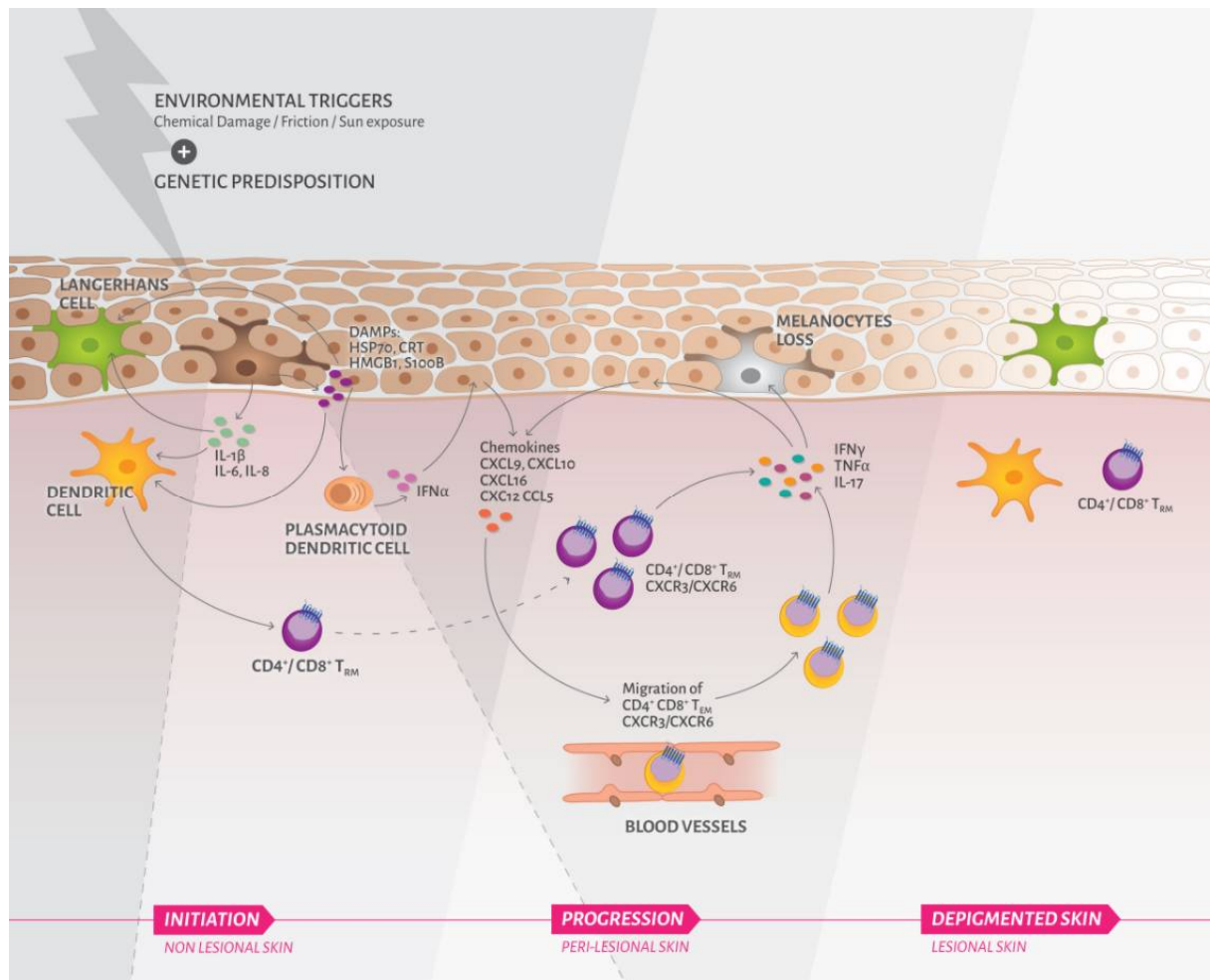
### ❖ *Les réactions immunitaires*

#### – *L'immunité innée*

Comme indiqué précédemment, les études d'association à l'échelle du génome chez les patients atteints de vitiligo ont mis en évidence de multiples loci liés aux gènes qui contrôlent l'immunité innée [220,221,222], ce qui entraîne probablement une activation innée dérégulée en réponse au stress des mélanocytes, comme en témoigne le recrutement de populations innées telles que les lymphocytes NK et la production et la libération de niveaux élevés de protéines et de cytokines pro-inflammatoires, notamment les protéines de choc thermique (HSP), l'IL-1b, l'IL-6 et l'IL-8 [237,238,239,240,241,242]. Parmi les plus grandes molécules HSP, la HSP70 inducible (HSP70i) est unique, car elle peut être sécrétée pour chaperonner des peptides spécifiques aux cellules hôtes d'origine [243]. Récemment, il a été démontré que la HSP70i était importante pour la pathogenèse du vitiligo dans un modèle de souris par l'induction de cellules dendritiques inflammatoires, qui peuvent elles-mêmes être cytotoxiques ou porter et présenter des antigènes spécifiques des mélanocytes aux cellules T dans les tissus lymphoïdes [237,238]. Il a été proposé qu'il s'agisse d'une étape clé de la diapasonie entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, conduisant à la destruction auto-immune des mélanocytes médiée par les lymphocytes T [244].

– *L'immunité adaptative*

En fin de compte, les cellules T CD8+ cytotoxiques sont responsables de la destruction des mélanocytes [245]. Les cytokines sécrétées dans la peau agissent comme un signal précoce pour aider ces cellules T autoréactives à localiser les mélanocytes stressés. Ceci est probablement important car l'épiderme n'est pas vascularisé, de sorte que des mécanismes actifs sont nécessaires pour les aider à localiser efficacement les mélanocytes.[246] Les chimiokines sont de petites protéines sécrétées qui agissent comme des chimio attracteurs pour guider la migration des cellules T. Interféron (IFN)- $\gamma$  et chimiokines induites par l'IFN- $\gamma$  (CXCL9 et le ligand 10 de la chimiokine à motif C-X-C [CXCL 10]) sont fortement exprimées dans la peau et le sang des patients atteints de vitiligo ainsi que dans un modèle de souris[247,248,249]. Récemment, une étude distincte a démontré non seulement que le taux sérique de CXCL10 était plus élevé chez les patients atteints de vitiligo par rapport aux témoins sains, mais aussi que son niveau était associé à l'activité de la maladie et diminuait significativement après un traitement réussi, ce qui suggère qu'il pourrait être utilisé comme biomarqueur pour surveiller l'activité de la maladie et la réponse au traitement [249].



**Figure 21:** Schéma synthétique des mécanismes d'immunité cellulaire et humorale impliqués dans la pathogénèse du vitiligo . [250]

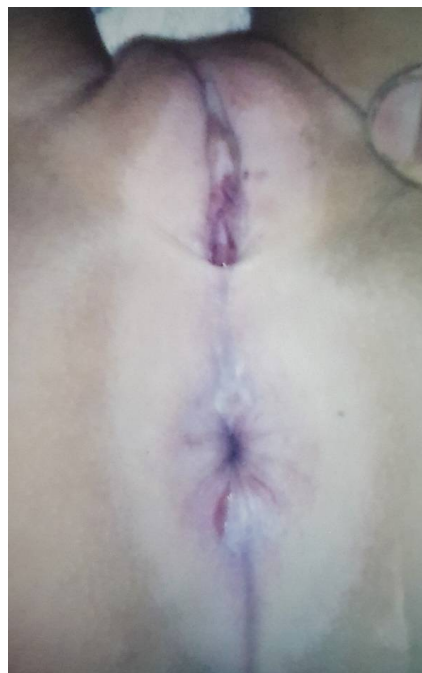
## C. Diagnostique du vitiligo

### 1. Diagnostic clinique

La présentation clinique typique du vitiligo infantile (VI) est constituée de macules ou de plaques amélaniques (blanchâtres) bien circonscrites, entourées d'une peau normalement pigmentée. Les lésions peuvent être de forme ronde, ovale ou irrégulière et leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. Les plaques de vitiligo peuvent apparaître sur n'importe quelle partie du corps, mais les sites typiques fréquemment touchés sont le visage, la face dorsale des mains et des pieds, les doigts, les coudes, les genoux, les tibias, les aisselles et la région anogénitale.



**Figure 23** : vitiligo périanal  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital  
d'enfant de Rabat)



**Figure 22** : Vitiligo au niveau de la région  
Ano-vaginale  
(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)

La maladie semble avoir une prédilection pour les endroits qui sont normalement hyperpigmentés ou soumis à des traumatismes, des frictions ou des pressions répétées [251]. Le phénomène de Koebner, caractérisé par le développement de lésions de vitiligo dans les sites de traumatisme, a été observé chez 11% [252] à 24% [253] des enfants atteints de vitiligo en Inde.

La tête et le cou sont souvent le site de présentation initiale de la maladie dans le cas de la (VI) . Des études menées en Corée [254], en Inde [252, 253] et en Grèce [255] indiquent que la maladie se manifeste dans la région de la tête et du cou chez 31 à 59 % des patients. Les paupières, en particulier, sont très souvent le premier site d'apparition de la maladie [255]. Le (VI) ne débute que rarement dans les membres supérieurs.



**Figure 24:** vitiligo périorbitaire

*(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)*

Le site de présentation initiale de la maladie a été comparé entre le vitiligo infantile et vitiligo post-infantile dans deux études [253, 255] et s'est avéré être significativement différent, avec beaucoup plus de patients atteints de vitiligo post-infantile (VPI) développant des lésions initialement dans les membres supérieurs, en particulier les mains et les doigts [255]. La raison de cette différence n'est pas claire, mais elle pourrait être liée au phénomène de Koebner, car les traumatismes professionnels des mains et des doigts des adultes sont fréquents.

La leucotrichie peut être associée au (VI) en raison de l'implication du réservoir mélanocytaire qui existe dans les follicules pileux. Des poils blancs dispersés, des taches localisées de poils blancs (poliose), voire une dépigmentation totale des cheveux peuvent apparaître sur le cuir chevelu. Sur d'autres parties du corps portant des poils, la leucotrichie peut être présente non seulement dans les zones vitiligineuses, mais aussi dans des zones où la peau est cliniquement normale [256]. La leucotrichie a été signalée chez 3,7 à 32,5 % des enfants atteints de vitiligo [257]

Deux études ont comparé la prévalence de la leucotrichie entre le (VI) et le (VPI) et n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative [253,254].

Le vitiligo est généralement une maladie asymptomatique. Cependant, des symptômes associés ont été mis en évidence dans certains cas de (VI), notamment un prurit et une sensation de brûlure de la peau.

Dans une étude en ligne basée sur un questionnaire parental concernant 350 enfants âgés de 0 à 17 ans atteints de vitiligo, des démangeaisons et des douleurs cutanées ont été signalées dans 30,1 % des cas [258]

Selon le système de classification le plus récent, le vitiligo est divisé en deux formes cliniques majeures, le vitiligo non segmentaire (VNS) et le vitiligo segmentaire (VS) [259] (Tableau 1).

**Tableau 11:** Classification clinique du vitiligo

vitiligo non segmentaire (VNS )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le vitiligo Généralisé</li> <li>- Le vitiligo Acrofaciale</li> <li>- Le vitiligo Universel</li> <li>- Le vitiligo Mucosale</li> <li>- Le vitiligo Mixte</li> <li>- Le Vitiligo ponctué</li> <li>- Le Vitiligo hypochrome/vitiligo mineur</li> </ul>
Vitiligo segmentaire (VS )	
Vitiligo indéterminé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le vitiligo muqueux pur</li> <li>- Le vitiligo focal</li> </ul>

Les termes vitiligo et VNS peuvent tous les deux être utilisés pour décrire les différents sous-types de la maladie, généralement multifocaux, qui sont tous clairement différents du VS .

Dans le cas du VNS, les macules et les taches dépigmentées varient en taille, de quelques centimètres à plusieurs centimètres de diamètre, et concernent généralement les deux côtés du corps, avec une tendance à la distribution symétrique. Le VNS évolue généralement avec le temps, que ce soit au niveau de la distribution ou de l'extension, et au fur et à mesure de la progression de la maladie, des plaques localisées de cheveux blancs peuvent apparaître sur le cuir chevelu ou, moins souvent, sur d'autres zones du corps portant des poils.

Le VNS est considérablement plus fréquent que le VS, tant dans le (VI) que dans le (VPI). Dans la (VI), 67 à 95 % des patients présentent un VNS [260].

➤ Le VNS se répartit en : [259].

Le vitiligo généralisé est la forme la plus courante de la maladie. Il se caractérise par des lésions sur plusieurs parties du corps, notamment le visage, le tronc et les extrémités, généralement distribuées de manière symétrique.

Le vitiligo acrofacial est limité au visage, à la tête, aux mains et aux pieds, tandis qu'une dépigmentation des doigts distaux et des orifices faciaux peut se produire de manière caractéristique. Le vitiligo acrofacial peut ultérieurement toucher d'autres **zones** du corps et évoluer vers un vitiligo généralisé typique.



**Figure 25:** vitiligo péribuccal

*(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)*



**Figure 26:** vitiligo périfacial (buccale et orbitaire )

*(Service de pédiatrie-P4 Hôpital d'enfant de Rabat)*

Le vitiligo universel (vitiligo universalis) est la forme la plus étendue de vitiligo et s'observe généralement chez les adultes.

C'est une dépigmentation qui se produit dans 80-90% de la BSA, tandis que l'atteinte des cheveux est également fréquente. Une certaine pigmentation peut encore être présente, notamment dans les zones exposées au soleil. Le vitiligo universel peut être le point final d'un vitiligo généralisé progressif qui a évolué vers une dépigmentation complète ou presque complète de la peau et des cheveux.

Le vitiligo muqueux est caractérisé par une atteinte des muqueuses buccales et/ou génitales. Il est inclus dans le VNS lorsqu'il est associé à une atteinte cutanée. Toutefois, en absence de lésions cutanées, le vitiligo muqueux est classé dans la catégorie des vitiligos indéterminés/non classés.

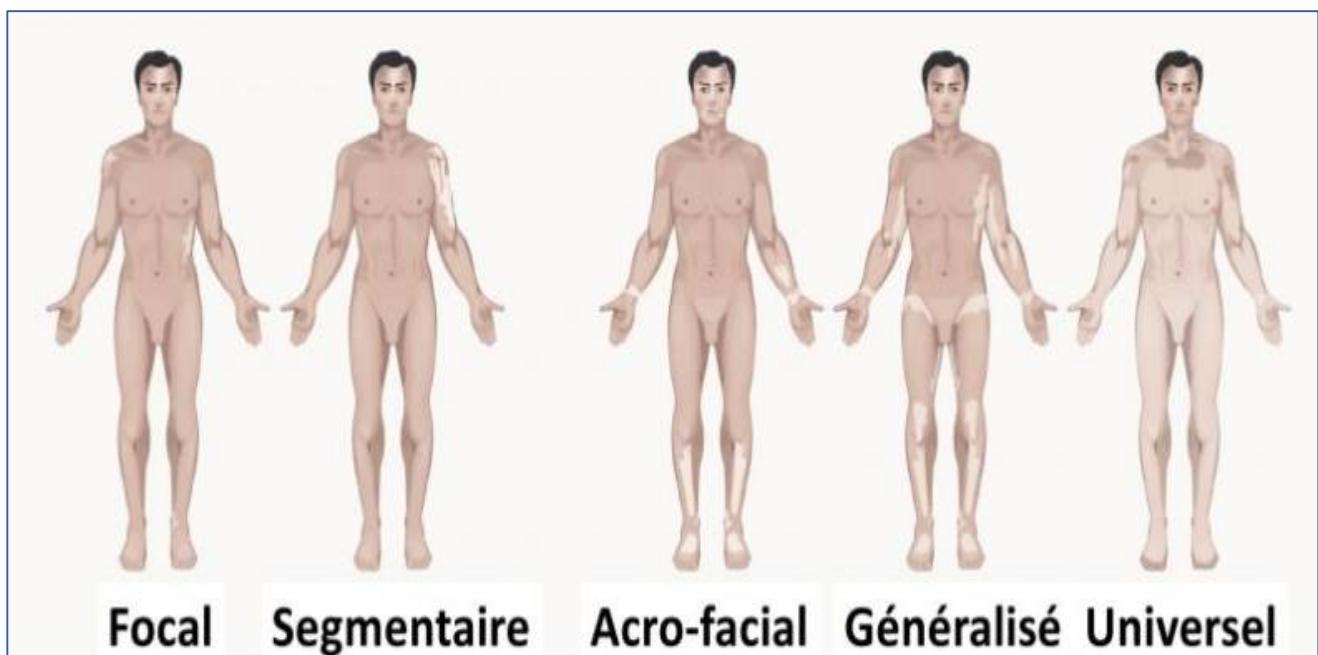
Le vitiligo mixte fait référence à la coexistence de la VS et du VNS. Dans le vitiligo mixte, la VS est généralement suivie d'une VNS, avec un délai de 6 à plus de 24 mois [261]. Les nævus de halo et la leucotrichie sont considérés comme des facteurs de risque pour la progression du vitiligo segmentaire vers le vitiligo mixte [262, 263].

Le vitiligo punctata est un type rare de vitiligo caractérisé par des macules dépigmentées multiples, petites et nettement délimitées. Ces lésions peuvent toucher n'importe quelle zone du corps et coexister avec des macules de vitiligo typiques.

Le vitiligo hypochrome (vitiligo mineur) est une autre forme rare de VNS qui semble se limiter aux individus à la peau foncée. Elle est généralement caractérisée par la présence de macules hypopigmentées seules ou en association avec des lésions complètement dépigmentées. L'aspect typique de la maladie est une atteinte séborrhéique hypopigmentée du visage et du cou associée à des macules hypopigmentées du tronc et du cuir chevelu [264]. Un examen histologique doit être réalisé pour exclure un mycosis fongoïde hypopigmenté.

➤ La VS est une forme clinique particulière de vitiligo confinée à un segment unilatéral. La mono-VS est la forme la plus courante de VS, caractérisée par une ou plusieurs macules dépigmentées qui sont distribuées sur un seul segment d'un côté du corps et ne traversent généralement pas la ligne médiane. Cependant, des lésions segmentaires multiples distribuées unilatéralement ou bilatéralement ont été décrites dans de rares cas. Ces lésions segmentaires multiples peuvent se produire de manière simultanée ou non [259]. D'autres caractéristiques cliniques typiques de la VS sont :

- L'atteinte précoce des mélanocytes des follicules pileux (leucotrichie) dans les zones affectées [265] .
  - L'âge précoce d'apparition.
- Il existe un groupe des vitiligos indéterminés/inclassés qui inclut :
- Le vitiligo muqueux pur se caractérise par des lésions des muqueuses orales et/ou génitales sans atteinte cutanée. En cas d'atteinte cutanée, le vitiligo muqueux est inclus dans le VNS.
  - Le vitiligo focal se réfère à une ou plusieurs macules dépigmentées localisées qui ne présentent pas de distribution segmentaire. Cette forme peut évoluer vers le VS ou le VNS [259].



**Figure 27:** Les aspects cliniques du vitiligo

## 2. Diagnostic positif

Le diagnostic du vitiligo est essentiellement clinique. Des examens invasifs et sophistiqués ne sont pas nécessaires pour confirmer le diagnostic. Chez les enfants à la peau claire, il peut être difficile de différencier une lésion de vitiligo de la peau normale environnante. Dans ces cas, l'examen sous la lampe de Wood est utile [266]. L'hémogramme complet et la glycémie à jeun doivent être effectués comme bilan de routine pour tous les patients. En cas de difficulté diagnostique, une biopsie de la peau peut être effectuée ; l'examen histopathologique montre une absence totale de mélanocytes dans les lésions établies de vitiligo. Dans les lésions précoces, les mélanocytes sont encore présents, mais avec de multiples anomalies telles que la vacuolisation, la dilatation du réticulum endoplasmique et les dépôts granulaires. indicateur de l'activité de la maladie [267].

Les troubles auto-immuns associés doivent être écartés dans le groupe d'âge pédiatrique. Le dépistage des auto-anticorps peut être effectué si les installations sont disponibles. Les anticorps antinucléaires peuvent être positifs même chez les enfants normaux. L'état de la fonction thyroïdienne de l'enfant est évalué en estimant les taux de T3, T4 et TSH.

La coexistence d'une thyroïdite auto-immune peut être exclue par l'estimation des anticorps antithyroglobuline (anti-Tg) et des anticorps antithyroperoxydase (antiTPO). Kakourou et al [268] ont proposé un protocole de prise en charge des enfants atteints de vitiligo et présentant des anticorps antithyroïdiens positifs .

### 3. Diagnostique différentiel

Le diagnostic différentiel du vitiligo inclut d'autres troubles hypopigmentés tels que le pityriasis alba, l'hypopigmentation postinflammatoire, le piétisme, la morphee, la lèpre, la sclérose tubéreuse et le lichen scléreux et atrophique, ainsi que le vitiligo induit chimiquement par les catéchols, les phénols alkylés et l'aldéhyde cinnamique.[269] Différencier le vitiligo de ces troubles est crucial pour le diagnostic et souvent assez simple, mais peut parfois s'avérer plus difficile. Une lampe de Wood est très utile pour caractériser l'étendue de la dépigmentation (partielle ou complète). Les bords de la ou des lésions doivent également être notés (irréguliers ou nettement délimités).[269] Le vitiligo présente une dépigmentation complète avec des bords nettement délimités. Le pityriasis alba peut ressembler à un vitiligo précoce, avec des limites plus subtiles. Le pityriasis alba peut ressembler à un vitiligo précoce avec des contours plus subtils. Le piégeage peut progresser pendant la petite enfance, ce qui peut conduire à un diagnostic erroné de vitiligo.

Une biopsie est rarement nécessaire pour le diagnostic. Si l'on obtient une histopathologie, on constate une absence de mélanocytes épidermiques et de mélanine. La peau marginale présente à la fois de la mélanine et des mélanocytes épidermiques hypertrophiés avec des processus dendritiques allongés. Une vacuolisation de la couche basale avec un infiltrat lymphohistiocytaire clairsemé peut être présent ou non. L'apparition de cellules T et de macrophages dans la peau marginale coïncide avec la disparition des mélanocytes.[269,270] La perte de mélanocytes se produit d'abord dans l'épiderme, puis dans l'arservoir folliculaire [271].

## **D. Prise en charge thérapeutique**

### **1. Le but du traitement**

Les objectifs des différentes méthodes thérapeutiques existantes sont les suivants :

- Recolorer les taches dépigmentantes soit en stimulant la multiplication des mélanocytes encore présents dans l'épiderme et les poils (traitement médical, traitement physique), soit en apportant des mélanocytes prélevés sur une zone saine (traitement chirurgical).
- Obtenir un aspect plus esthétique des taches hypopigmentées ou dépigmentées.
- Réduire l'impact social que les taches de vitiligo peuvent provoquer.

### **2. Les moyens thérapeutiques**

Le traitement du vitiligo est souvent difficile et frustrant, tant pour le patient que pour le médecin.

De nombreuses méthodes ont été et sont encore utilisées . Les thérapies suivantes et leur efficacité seront discutées : les corticostéroïdes topiques ; les immunomodulateurs topiques ; la photothérapie, y compris la PUVA, la PUVA topique, les UVB et le laser ou la lumière excimère monochromatique, ainsi que la microphotothérapie ; les options chirurgicales, y compris la greffe autologue de mini-punch, la greffe de toit vésiculaire et la transplantation de cellules épidermiques. La question du blanchiment accompli par l'hydroquinone, la monobenzone ou le laser à rubis commuté Q sera également abordée. Pour déterminer l'efficacité du traitement, une repigmentation supérieure à 75% est considérée comme un niveau de repigmentation cosmétiquement acceptable.[272]

## **a. Traitement medical :**

### **a.1 Les corticostéroïdes topiques**

Les corticostéroïdes topiques sont souvent utilisés comme traitement du vitiligo. Une méta-analyse réalisée en 1998 a révélé que les corticostéroïdes de classe 3 et 4 entraînaient une repigmentation supérieure à 75 % chez 56 % des patients atteints de vitiligo segmentaire et 55 % des patients atteints de vitiligo généralisé [273] . En 1999, le même groupe a essayé d'établir des directives basées sur des données concrètes pour le traitement du vitiligo chez les enfants et les adultes. Une autre méta-analyse de la littérature a été réalisée, qui a de nouveau montré que les corticostéroïdes de classe 3 sont la thérapie la plus efficace et la plus sûre pour le vitiligo segmentaire.[272]

### **a.2 Les immunomodulateurs topiques**

Avec l'introduction des immunomodulateurs topiques (tacrolimus et pimecrolimus), de très nombreuses personnes avaient espéré qu'ils seraient la solution miracle pour un certain nombre de troubles cutanés, dont le vitiligo. Un certain nombre d'études ont montré leur efficacité ou leur quasi-efficacité par rapport aux corticostéroïdes topiques, sans leurs effets indésirables, tels que l'atrophie.[274,275,276] Avec les nouvelles préoccupations concernant leur sécurité à long terme, les immunomodulateurs topiques peuvent être utilisés de préférence pour traiter les petites zones et/ou les zones difficiles, telles que les paupières. Un rapport intéressant d'hypertrichose focale chez un enfant lors de l'utilisation de tacrolimus topique pour traiter le vitiligo a été récemment décrit.[277]

## **b. La photothérapie**

### **b.1 PUVA systémique**

La photochimiothérapie (PUVA) a été initialement développée dans les années 1940 par un médecin égyptien pour le traitement du vitiligo. Elle a ensuite été utilisée pour de nombreux troubles cutanés différents. La repigmentation avec la PUVA est très variable et rarement 100% est obtenue. En général, les types de peau foncés ont une meilleure repigmentation que les types de peau plus pâles. Habituellement, un à trois ans de traitement sont nécessaires pour obtenir des résultats optimaux, ce qui constitue l'un des inconvénients.[278] La PUVA présente les taux les plus élevés d'effets indésirables parmi les traitements non chirurgicaux, tels que des nausées, des vomissements, des réactions phototoxiques et une augmentation théorique du nombre de lésions cutanées à long terme. et un risque théorique accru de malignité cutanée à long terme. Pour ces raisons, cette méthode n'est pas utilisée aussi souvent pour le vitiligo, en particulier aux États-Unis.

### **b.2 La PUVA topique**

La PUVA topique est une tentative de limiter la zone qui devient photosensibilisée et d'éviter certains des effets de la PUVAthérapie systémique. Cette méthode a également des effets secondaires, notamment l'érythème, la formation de cloques et l'hyperpigmentation de la peau normale adjacente. Lorsque la PUVA topique a été comparée aux UVB à bande étroite dans le traitement du vitiligo généralisé, les thérapies se sont avérées comparables, mais les UVB à bande étroite avaient moins d'effets indésirables et une dose cumulative d'UVB inférieure.[279]

### **b.3 UVB à bande étroite (nbUVB)**

Le traitement par les UVB à bande étroite pour le traitement du vitiligo généralisé chez les enfants est récemment apparu comme une thérapie prometteuse. Une méta-analyse réalisée en 1999 a montré que les UVB à bande étroite étaient la thérapie la plus efficace et la plus sûre pour le vitiligo généralisé. [272] Par la suite, un

certain nombre d'essais ouverts ont été menés chez des enfants atteints de vitiligo généralisé, avec les meilleurs résultats sur le visage et le cou et pour le vitiligo présent depuis une durée plus courte. Les mains et les pieds montrent peu de réponse. Le traitement trois fois par semaine semble avoir une réponse un peu meilleure que deux fois par semaine.[280,281,282,283]

#### **b.4 Microphotothérapie – UVB**

Une variante des UVB à bande étroite, la microphotothérapie, a été utilisée pour traiter le vitiligo segmentaire et non segmentaire. Le faisceau est focalisé uniquement sur les zones affectées par le vitiligo. Un essai ouvert d'adultes et d'enfants atteints de vitiligo segmentaire et généralisé a été traité avec cette modalité. 70 % ont obtenu une pigmentation normale dans plus de 75 % des zones traitées. Il s'agit peut-être du traitement de choix pour les patients dont la surface corporelle est atteinte à moins de 30 % et du meilleur traitement pour les enfants, car la dose cumulative de radiation est très faible et la peau non affectée ne devient pas hyperpigmentée [284].

#### **b.5 Lumière excimère monochromatique (MEL)**

La lumière excimère monochromatique (MEL) a été utilisée pour traiter des adultes atteints de vitiligo segmentaire ou généralisé. De bons résultats ont été constatés, 95 % des patients présentant une certaine repigmentation et environ 50 % une repigmentation supérieure à 75 %. De manière significative, trois patients ont répondu au MEL alors qu'ils n'avaient pas répondu aux UVB à bande étroite dans le passé.

Les résultats sont similaires à ceux obtenus avec le laser excimer ; toutefois, le MEL présente l'avantage d'une densité de puissance plus faible, ce qui réduit le risque de surexposition, la possibilité de traiter de plus grandes zones à la fois et une durée de traitement plus courte. Ces avantages peuvent permettre à cette méthode d'être utile chez les enfants, mais son efficacité est inconnue, car aucun enfant de moins de 15 ans n'a été traité dans cette étude [285].

## **c. Traitement chirurgicale :**

### **c.1 La greffe d'épiderme (greffe autologue de mini-punch, greffe de toit de cloque)**

Les méthodes chirurgicales offrent d'autres options dans le traitement du vitiligo. Le vitiligo segmentaire est la meilleure indication pour la repigmentation chirurgicale et ces patients sont de bons candidats pour la greffe d'épiderme.[286,287,288] Une série de cas rétrospective de 143 patients traités par greffe d'épiderme par aspiration de cloques a montré les meilleurs résultats dans les sous-types segmentaires et chez les patients de moins de 20 ans. Cependant, aucun enfant de moins de 10 ans n'a été inclus dans l'étude. De manière significative, la localisation de la zone vitiligineuse n'a pas affecté le résultat du traitement, comme c'est souvent le cas dans les thérapies médicales telles que la photothérapie UVB à bande étroite.[289]

Une comparaison entre la greffe par mini-punch et la greffe de peau fendue dans le vitiligo segmentaire chronique et stable a montré de meilleurs résultats avec la greffe de peau fendue, en particulier sur le visage et les extrémités. Dans cette étude, qui incluait des enfants aussi jeunes que 10 ans, la technique chirurgicale était suivie de trois mois de PUVA.[290]

### **c.2 La transplantation de cellules épidermiques**

Il y a des limites à la greffe autologue de mini-punch et à la greffe de toit de cloque, principalement une apparence de pavé et une zone de traitement limitée par session. Par conséquent, la transplantation de cellules épidermiques a été étudiée comme option de traitement.[291] Une étude récente sur la transplantation de cellules épidermiques a révélé que les meilleurs résultats sont observés dans le vitiligo segmentaire, avec une certaine amélioration pour ceux qui ont un vitiligo généralisé. Dans cette technique, une suspension riche en mélanocytes est appliquée sur la zone affectée, puis on la laisse se greffer. Les meilleurs résultats sont observés lorsqu'un seul site est concerné. Le principal avantage de cette technique est qu'un seul traitement est nécessaire, en cas de succès.[291]

#### d. Couvertures cosmétiques

Si tous les traitements ont échoué, si le patient ne souhaite pas suivre de traitement ou si le traitement est en cours, les couvertures cosmétiques peuvent être très utiles. Une étude récente a examiné la qualité de vie des patients atteints de vitiligo et l'effet de l'utilisation du camouflage. Cette méthode, en particulier pour le visage, la tête et le cou, a amélioré la qualité de vie des patients, notamment en ce qui concerne les "sentiments d'embarras et de conscience de soi" et le "choix des vêtements".

### E. Vitamine D et vitiligo

#### 1. Mécanisme d'action

On observe une hyperpigmentation lorsque les lésions psoriasiques sont traitées par le calcipotriol . À la suite de cette constatation, les chercheurs ont mis au point de nouvelles modalités thérapeutiques pour le traitement du vitiligo.

Des études récentes in vitro ont révélé que la vitamine D3 augmente la biosynthèse de la mélanine en stimulant l'absorption défectueuse du calcium et en augmentant l'activité de la tyrosinase [292].

Les mélanocytes exprimant des récepteurs de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 [163].et donc, la vitamine D3 pourrait activer directement les mélanocytes par l'intermédiaire de ces récepteurs.

##### *i. La régulation par la vitamine D du $Ca^{2+}$ nécessaire à la pigmentation*

Un transport insuffisant du calcium ( $Ca^{2+}$ ) a été mis en évidence dans les kératinocytes et les mélanocytes obtenus à partir d'échantillons de peau vitiligineuse[294].

Le  $\text{Ca}^{2+}$  contrôle l'activité de la thiorédoxine réductase associée à la membrane plasmique et cytosolique. Une diminution du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire entraîne des niveaux élevés de thiorédoxine réduite, le produit de la thiorédoxine, qui inhibe l'activité de la tyrosinase et entraîne l'inhibition de la synthèse de la mélanine. De plus, il a été démontré que les mélanocytes expriment des récepteurs de la 1,25 dihydroxyvitamine D3, qui participent à la régulation de la synthèse de la mélanine [295,296].

Il est probable que le calcipotriol puisse jouer un rôle dans la régulation du  $\text{Ca}^{2+}$  par les récepteurs de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 sur les mélanocytes. [297]

*ii. Effets de la vitamine D sur le vitiligo en diminuant l'expression des cytokines*

Il a été signalé que l'expression accrue de cytokines pro-inflammatoires et pro-apoptotiques, telles que l'IL-6, l'IL-8, l'IL 10, l'IL-12, l'INF- $\alpha$  et le TNF- $\alpha$ , provoque le vitiligo et joue un rôle dans la pathogenèse du vitiligo[298,299] La vitamine D pourrait exercer des effets immunomodulateurs en inhibant l'expression de l'IL-6, de l'IL-8, du TNF- $\alpha$  et du TNF- $\gamma$  [300]. Il a été démontré que les dérivés de la vitamine D ont des effets modulateurs sur la maturation, la différenciation et l'activation des cellules dendritiques dans des systèmes de culture cellulaire humains et de souris,[301] probablement par le biais d'une voie dépendante du VDR[302].

*iii. Mécanisme moléculaire de la repigmentation par la vitamine D*

La vitamine D protège l'unité de mélanine épidermique et restaure l'intégrité des mélanocytes par deux mécanismes principaux :

En contrôlant l'activation, la prolifération, la migration des mélanocytes et les voies de pigmentation en modulant l'activation des cellules T, qui est apparemment corrélée à la disparition des mélanocytes dans le vitiligo.

Les multiples effets de la VDR sur les cellules immunitaires conduisent à reconnaître que la vitamine D pourrait être un puissant immunomodulateur. La coordination de l'activation des cellules T s'exerce principalement par l'inhibition de la transition des cellules T de la phase G1 précoce à la phase G1 tardive et par l'inhibition de plusieurs gènes de cytokines, tels que ceux codant pour l'INF- $\alpha$  et le TNF- $\gamma$  . [303]

Le mécanisme par lequel la vitamine D exerce ses effets sur les mélanocytes n'est pas encore totalement compris. La vitamine D serait impliquée dans la physiologie des mélanocytes en coordonnant les cytokines mélanogènes [très probablement l'endothéline-3 (ET-3)] et l'activité du système SCF/c-Kit, qui est l'un des régulateurs les plus importants de la viabilité et de la maturation des mélanocytes[303].

En outre, un mécanisme proposé impliquant la vitamine D dans la protection de la peau vitiligineuse est basé sur ses propriétés antioxydantes et sa fonction régulatrice vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène qui sont produites en excès dans l'épiderme du vitiligo.

## **2. Efficacité de la vitamine D dans le vitiligo**

De nombreuses études ont montré que la supplémentation en vitamine D est thérapeutiquement efficace dans le traitement de diverses maladies auto-immunes sur des modèles animaux expérimentaux, comme l'encéphalomyélite allergique, l'arthrite induite par le collagène, le diabète sucré de type 1, les maladies inflammatoires de l'intestin, la thyroïdite auto-immune et le lupus érythémateux systémique. [304,305,306,307,308] Par conséquent, la supplémentation en vitamine D peut éventuellement être utilisée comme traitement dans les maladies auto-immunes telles que le vitiligo.

L'apparition d'un stress oxydatif cellulaire au cours de la progression du vitiligo justifie l'administration topique ou systémique d'antioxydants. [309]

Au cours d'une étude réalisée en 2017, [310] on a cultivé des mélanocytes épidermiques humains et on les a repérés par coloration à la L-DOPA et par coloration immunohistochimique à la HMB-45.

Le modèle de lésions oxydatives provoquées par  $H_2O_2$  a été établi et ses cellules ont été traitées au tacalcitol. On a déterminé la viabilité des mélanocytes à l'aide d'un test de coloration MTS .

Les niveaux de malondialdéhyde (MDA) et l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) ont été respectivement déterminés par les méthodes (TBA) et (WST-1) .

La viabilité des mélanocytes et l'activité de la SOD ont été nettement réduites dans le groupe  $H_2O_2$  ( $P < 0,05$ ) et augmentées dans le groupe tacalcitol ( $P < 0,05$ ) par rapport au groupe témoin.

Le taux de changement des dendrites cellulaires et les niveaux des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et de (MDA) étaient plus élevés dans le groupe  $H_2O_2$  ( $P < 0,05$ ) et plus bas dans le groupe tacalcitol ( $P < 0,05$ ) que dans le groupe témoin.

En conclusion, le tacalcitol a la propriété de réduire les dommages oxydatifs induits par  $H_2O_2$  dans les mélanocytes en inhibant la production excessive de DRO intracellulaire, à travers l'augmentation de l'activité SOD et la diminution des niveaux de MDA, ce qui réduit par conséquent l'apoptose cellulaire.

### **3. Modalité de prescription**

Il y a quelques étapes importantes à suivre lors du traitement du vitiligo par la vitamine D en clinique.

La première étape est la sélection des patients, car la variation des particularités des patients, comme l'âge ou la durée, l'étendue et le type de vitiligo, et les zones affectées, sont des considérations importantes pour déterminer l'applicabilité du traitement et peuvent entraîner des réponses variables. Comme le mécanisme d'action de la vitamine D est lent, les analogues de la vitamine D seront efficaces chez les patients dont la maladie est stable ou à propagation lente.

La deuxième étape consiste à mesurer la zone affectée par le vitiligo par une méthode standard avant et après le traitement, car il s'agit d'un facteur limitant important et il n'existe pas de système de notation uniformément accepté pour l'activité de la maladie . [311]

#### **a. Vitamine D3 en monothérapie**

Une étude de cas réalisée en 2008 a confirmé ces résultats chez une fille âgée de 11 ans qui présente depuis 8 mois une leucodermie sur les régions post-cervicales, périoculaires et péri-auriculaires . [312]

Ses cheveux sur les bords ont été colorés. Le bilan biologique de routine était normal. Les examens ophtalmologiques n'ont confirmé aucune anomalie. Nous lui avons diagnostiqué un vitiligo vulgaire.

Elle a reçu des corticostéroïdes topiques pendant plusieurs mois sans obtenir une nette amélioration. Comme elle était une élève de l'école primaire, il lui était difficile de se rendre régulièrement dans l'hôpital. En considérant son âge et le risque d'effets secondaires, ils ont proposé une thérapie combinée avec une pommade de tacalcitol à 0,0002% et une exposition au soleil au lieu de l'irradiation UV.

Les instructions étaient d'appliquer la pommade le matin, suivie de 30 minutes d'exposition matinale au soleil dans un climat tempéré. Elle ne portait jamais ses cheveux en arrière pendant l'exposition. Comme la lésion de vitiligo couverte par les cheveux n'a pas été exposée au rayonnement solaire, elle a reçu la pommade topique de tacalcitol seule. Un mois plus tard, la lésion de vitiligo a révélé une repigmentation

de la zone traitée par le tacalcitol topique et l'exposition à la lumière du soleil, mais pas les zones traitées avec le tacalcitol topique seul.

La pommade de tacalcitol à 0,0002% utilisée chez cette patiente est plus sûre que la pommade de tacalcitol ou de calcipotriol à 0,002% en raison de sa concentration plus faible en vitamine D3.

Dans l'étude de Parsad et al [313], 10 enfants (55%) atteints de vitiligo qui ont appliqué une pommade au calcipotriol et ont reçu une irradiation solaire ont montré une repigmentation marquée à complète .

Les résultats de cette étude suggèrent que la vitamine D3 et l'exposition au soleil ont peut être des effets synergiques sur le processus de mélanogénèse.

Considérant la sécurité et l'efficacité des traitements ainsi que le nombre de visites à l'hôpital, cette thérapie ajoute une autre option de traitement en ambulatoire dans les climats ensoleillés.

#### **b. Vitamine D3 en association thérapeutique :**

Certains auteurs ont rapporté que la thérapie combinée de calcipotriol et de corticostéroïdes pouvait repigmenter le vitiligo, en particulier sur la peau des paupières et du visage [314,315].

Cette association a fait l'objet de deux études :

- Travis et ses collègues [316] ont mené une étude sur 12 patients atteints de vitiligo (âge moyen de 13,1 ans) qui avaient reçu des corticostéroïdes topiques le matin et du calcipotriol topique le soir.

12 patients (83%) ont répondu au traitement, avec un repigmentation moyenne de 95 % par surface corporelle. 12 patients (83%) ont répondu au traitement, avec une repigmentation moyenne de 95% par surface corporelle. 4 des patients ayant répondu au traitement avaient déjà connu un échec avec un traitement par stéroïdes topiques seuls, tous les patients de ce groupe ont eu une repigmentation . La peau des paupières et du visage répond le plus favorablement à cette thérapie.

Les résultats que cette étude a obtenus montrent que le calcipotriène topique associé à des corticostéroïdes peut repigmenter le vitiligo, même dans les cas où la prise de corticostéroïdes topiques a précédemment échoué.

- Kumaran et al [317] ont étudié l'effet du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone administrés seuls et en association chez des patients atteints de vitiligo. Les deux médicaments, à savoir le dipropionate de bétaméthasone et le calcipotriol, utilisés individuellement, se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre dans le traitement du vitiligo, mais l'association des deux s'est avérée supérieure en termes d'efficacité et de sécurité. Elle a produit une pigmentation précoce et plus durable et a permis de réduire l'incidence des effets secondaires.

La nbUVB est actuellement le choix de première ligne pour traiter le vitiligo généralisé car :

- Elle présente moins d'effets secondaires par rapport à la PUVA .
- Elle assure une meilleure correspondance des couleurs lors de la repigmentation
- Son administration et sa gestion sont plus facile

La nbUVB entraîne une immunomodulation et entraîne une stabilisation de la dépigmentation active. Le début de la repigmentation se situe au niveau du follicule pileux, où la nbUVB déclenche l'activation, la prolifération et la migration des mélanocytes de la gaine de la racine externe vers l'épiderme adjacent. La prolifération et la migration de ces mélanocytes peuvent être favorisées par le facteur de croissance basique des fibroblastes et l'endothéline-1 que les kératinocytes exposés sécrètent. **[318]**

Gläser R. et ses associés [319] ont signalé que le calcipotriol induisait une hyperpigmentation lorsqu'il était associé à une photothérapie dans le psoriasis. et depuis cette publication, plusieurs études sur l'effet du calcipotriol dans le traitement du vitiligo ont été menées.

Le mécanisme d'action du calcipotriol repose sur ses effets immunomodulateurs qui induisent une repigmentation pendant l'exposition. Le calcipotriol a un effet photoprotecteur et par conséquent, il ne faut pas l'appliquer immédiatement avant une exposition aux nbUVB.

la pommade à la vitamine D3 peut être utilisée en combinaison avec la thérapie UV. Mais les inconvénients possibles de ce traitement combiné sont que les pommades à la vitamine D3 peuvent provoquer des irritations et que le patient doit se rendre régulièrement à l'hôpital pour recevoir une thérapie UV.



---

## ***Effets secondaires***

---



La prise orale de 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) a été initialement proposée comme une option thérapeutique possible pour le psoriasis. Cette option est limitée en raison du risque d'effets indésirables tels que l'hypercalcémie, l'hypercalciurie, la néphrocalcinose, la néphrolithiase et la réduction de la densité minérale osseuse secondaire à ses effets sur le calcium. [320]

Toutefois, l'american food and drug administration a approuvé que le calcitriol topique utilisé dans le traitement du psoriasis a des effets limités sur le sérum.

Pour prévenir ces effets calciques, des analogues de la vitamine D ont été mis au point, qui conservent les caractéristiques antipsoriasiques de la cette vitamine.

L'un de ces analogues est le calcipotriol, qui est disponible sous forme de formulation topique. Il présente moins de 0,05 % de l'effet de la 1,25-dihydroxyvitamine D sur le métabolisme du calcium, grâce à sa métabolisation plus rapide lorsqu'il entre dans la circulation et parce qu'il se lie bien avec les récepteurs nucléaires des kératinocytes mais pas aussi bien avec les autres VDR .

Des études montrent une très faible toxicité aiguë du caicipotriol. Son potentiel mutagène et/ou tératogène est nul et sa toxicité cutanée se limite à une légère irritation de la peau, mais le risque d'hypercalcémie est préoccupant. Les recommandations de l'Endocrine Society suggèrent de prendre avec une surveillance médicale des niveaux élevés de vitamine D de 2000 UI/j pour les enfants de 0 à 1 an, 4000 UI/j pour les enfants de 1 à 18 ans et 10 000 UI/j pour les enfants et les adultes de 19 ans. [321]

Des études portant sur le calcipotriol et le calcitriol administrés par voie topique ont démontré leur efficacité chez les enfants atteints de psoriasis, avec de légers effets secondaires seulement.[322] Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont l'irritation cutanée localisée et le prurit, de sorte que l'utilisation de ces préparations doit être évitée sur les zones où la peau est plus fine, notamment le visage, les organes génitaux et les zones de flexion. [323]

Les analogues de la vitamine D, tels que le calcipotriol, sont susceptibles d'induire une irritation de la peau [324], ce qui représente un "signal de danger" et peut prédisposer à une sensibilisation de la peau [325] et donc à une dermatite de contact allergique, comme cela a été décrit occasionnellement.[326,327]

le calcitriol est considéré comme moins irritant que le calcipotriène si il est utilisé dans le visage, les organes génitaux et la peau intertriginale .[328] En outre, il existe un risque d'hypercalcémie en cas d'utilisation excessive . L'absorption systémique du calcipotriol chez les patients atteints de psoriasis est inférieure à 1 % . Le métabolisme rapide du calcipotriol en métabolites inactifs annule pratiquement l'effet de cette faible absorption systémique . [329]

Une étude réalisée par C.R.DARLEY et ses associés .[330] montre que l'utilisation d'une dose allant jusqu'à 45g/m<sup>2</sup>/week de calcipotriol, chez les enfants âgés de 3 à 14 ans, ne semble pas avoir d'influence sur les niveaux de calcium ionisé sérique. Mais les analogues de la vitamine D<sub>3</sub> ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 2 ans.

Une étude à court terme de 8 semaines menée par Arnold P. Oranje et ses associés a montré que la pommade calcipotriol 50 µg/g appliquée deux fois par jour chez 77 enfants âgés de 2 à 14 ans était bien tolérée. L'étude a montré une irritation faciale chez deux patients, une irritation lésionnelle/pérlésionnelle chez 7 enfants mais aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans cette étude. En outre, les paramètres de laboratoire hématologiques ou biochimiques n'ont pas subi de modifications significatives, y compris les tests de la fonction hépatique et rénale et les taux de calcium sérique. [331]

Une autre étude, cette fois-ci une étude à long terme menée par S. B. Park et al.[332] sur 12 patients coréens atteints de psoriasis âgés de 8 à 15 ans, la pommade de calcipotriol 50 µg/g a été appliquée deux fois par jour (durée maximale de 106 semaines ; durée moyenne, 40 semaines) a une bonne tolérance et aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Une réaction irritante sur la peau psoriasique lésionnelle et périlésionnelle a été observée chez deux patients (16,6 %). Aucune aggravation du psoriasis, nécessitant l'arrêt du traitement, n'a été observée. Pendant le traitement, une exfoliation légère a été observée chez un patient (8,3 %) et des démangeaisons modérées chez un autre, qui ont été contrôlées en diminuant le nombre et la quantité d'applications.

Les résultats de laboratoire n'ont pas changé de manière significative et les taux moyens de calcium, de phosphate et de 25 hydroxyvitamine D3 sériques sont restés dans la fourchette normale pendant le traitement. [332]

Contrairement aux corticostéroïdes, la vitamine D et ses analogues ne provoquent pas d'atrophie cutanée ni de suppression surrénalienne.

Le rapport de l'IOM (Institute of Medicine) aborde la question de la surconsommation de vitamine D par certaines personnes, qui pourrait entraîner des effets secondaires indésirables. Une exposition excessive au soleil n'entraîne pas de toxicité de la vitamine D, car avec une exposition prolongée, la vitamine D3 commence à se dégrader au fur et à mesure de sa formation.[333] en revanche, les personnes qui reçoivent une exposition excessive aux rayons UV ont un risque accru de cancer. [334] Pour cette raison, les recommandations concernant l'exposition au soleil sont conçues afin d'éviter l'érythème pendant l'exposition au rayonnement solaire.

Les UVB solaires sont à l'origine de l'endommagement de l'ADN (dimères de thymine : dimères T-T) et de la synthèse de la vitamine D (25(OH)D).

Les lésions de l'ADN et l'immunosuppression sont les principales voies par lesquelles l'exposition aux UV entraîne des tumeurs cutanées malignes. [335]

Petersen et al. ont étudié les effets néfastes et bénéfiques simultanés de l'exposition solaire aux UVB, ils ont enregistré les doses d'exposition personnelle aux UVB à l'aide de dosimètres électroniques chez des SUNSEEKERS et des skieurs (n=71) pendant 6 jours. Des échantillons d'urine et de sang ont été analysés pour doser les dimères T-T et la 25(OH)D . Les volontaires ont présenté une augmentation statistiquement significative de la vitamine D. Une association forte a été observée entre l'exposition aux UVB et les niveaux de dimères T-T et de vitamine D après les 6 jours, ainsi qu'entre les dimères T-T et la vitamine D après les vacances.

Le groupe des chercheurs a conclu que la synthèse de la vitamine D induite par les UVB est associée à des dégâts considérables de l'ADN dans la peau. [336]



---

## *Conclusion*

---



La vitamine D a récemment été impliquée dans une pléthore de maladies. Un ensoleillement adéquat et un régime alimentaire riche en poissons gras et en lait enrichi sont les principales sources de la vitamine D pour l'homme. La vitamine D fonctionne comme une hormone, elle régule le métabolisme du calcium et du phosphore, ce qui explique ses effets importants sur l'intégrité du système squelettique.

La synthèse cutanée de la vitamine D et son rôle dans le traitement de certains troubles cutanés courants comme le psoriasis en a fait un sujet important en dermatologie. Les études qui mettent en évidence le rôle de la vitamine D en tant qu'immunomodulateur ont ouvert la voie à la découverte de ses effets thérapeutiques dans la dermatite atopique, le psoriasis et le vitiligo . le mécanisme d'action et les effets secondaires de la vitamine D doivent être mieux étudiés afin de rendre cette thérapie plus adaptée aux maladies ciblées.

La thérapie à la vitamine D est une option qui paraît prometteuse en raison de ses effets secondaires moins graves et de sa facilité d'utilisation par rapport à d'autres thérapies.

La vitamine D induit une stimulation de la prolifération des kératinocytes in vitro à des concentrations faibles et une inhibition de celle-ci à des concentrations plus élevées.

Le rôle de la vitamine D et de ses analogues sur la peau est multiple et complexe . Ils ont démontré leur capacité à réguler la différenciation, la prolifération et l'apoptose des cellules, mais aussi à moduler le système immunitaire cellulaire et humoral.

La génération d'un antioxydant dans les kératinocytes in vitro peut expliquer la photoprotection que la vitamine D offre contre les radicaux oxygénés nocifs induits par l'exposition aux UVB.

Le large choix de véhicules (pommade, mousse, crème... etc.) de ces agents et leurs différents modes d'action leur confèrent une place importante dans le traitement de la pathologie dermatologique. La thérapie topique permet une application directe des médicaments sur la peau avec un minimum de risque d'effets secondaires systémiques, ce qui rend la prise en charge plus facile et assure une meilleure observance, permettant une meilleure adaptation du traitement à la maladie ciblée.

Les analogues de la vitamine D, comme nous l'avons expliqué en détail dans notre travail, sont devenus les traitements topiques de choix dans la prise en charge du psoriasis, ce qui renforce l'arsenal thérapeutique face à cette pathologie chronique qui peut nécessiter un traitement intermittent à vie. Leur utilisation en monothérapie ou en association avec les stéroïdes topiques, la photothérapie UVB, le méthotrexate (MTX), la ciclosporine orale à faible dose ou le dithranol topique s'est montrée capable d'améliorer l'efficacité thérapeutique.

L'effet immunomodulateur sur les cellules de la peau (kératinocytes, mélanocytes, cellules T, etc.) et leurs effets secondaires peu visibles tels que l'atrophie de la peau ou la suppression des glandes surrénales sont les raisons pour lesquelles la plupart des études recommandent leur inclusion dans le traitement de cette maladie.

Il est maintenant admis que les analogues de la vitamine D sont efficaces et sûrs pour le traitement topique des zones de la peau qui sont habituellement difficiles à traiter et qui répondent lentement. et le traitement topique peut être poursuivi indéfiniment. Ils sont également efficaces dans le traitement des lésions cutanées psoriasiques chez les enfants et chez les patients atteints du VIH .

Les analogues de la vitamine D d'aujourd'hui sont plus efficaces que ceux d'hier, exerçant des propriétés antiprolifératives et anti-inflammatoires tout en minimisant leur activité calcique. Bien que le rôle exact de la vitamine D dans la pathogenèse et la gravité du psoriasis ne soit toujours pas clair, d'autres études explorant ce lien complexe permettront de clarifier cette relation importante.

Grâce à l'avancée rapide de la recherche et aux essais cliniques prometteurs, l'avenir de la thérapie par la vitamine D sur les maladies cutanées semble très prometteur.

Il a été suggéré que la vitamine D est capable de supprimer les réponses inflammatoires, de renforcer l'activité des peptides antimicrobiens et de promouvoir l'intégrité de la barrière épidermique.

Ces observations sont soutenues par des données de recherche fondamentale montrant que la vitamine D affecte à la fois les mécanismes immunitaires innés et adaptatifs, influence la différenciation cellulaire, module la prolifération et la différenciation des kératinocytes et qu'elle est associée à la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes .

Cependant, on ne sait pas encore comment un système aussi complexe peut se traduire en directives nutritionnelles et en conseils de supplémentation pour la population générale.

- De même, l'élaboration d'une stratégie d'utilisation de la vitamine D dans le traitement de la DA semble actuellement irréalisable pour différentes raisons :
- Les nombreuses variables confusionnelles et non identifiées apparaissent dans les études existantes, et celles-ci sont souvent limitées par le petit nombre de participants .

- La courte durée et l'utilisation d'une dose fixe sans optimisation des niveaux sériques adéquats.

Par conséquent, la supplémentation systématique en vitamine D dans la DA de l'enfant ne peut actuellement pas être recommandée, sauf pour les cas peu fréquents qui peuvent s'avérer résistants aux options thérapeutiques traditionnelles.

Le vitiligo est généralement considéré comme un trouble auto-immun. Il existe des preuves préliminaires que les patients atteints de vitiligo, ainsi que les patients souffrant d'autres troubles auto-immuns, présentent de faibles taux de vitamine D.

La vitamine D et ses analogues ont été utilisés pour traiter avec succès le vitiligo et le psoriasis. L'efficacité de la vitamine D est accrue lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec des UV ou des corticostéroïdes.

Cependant, le mécanisme exact par lequel la vitamine D affecte l'auto-immunité n'est pas connu.

L'utilisation d'analogues de la vitamine D en combinaison avec le PUVAsool pour le traitement du vitiligo a été rapportée pour la première fois par Parsad et al. Par la suite, les analogues topiques de la vitamine D ont été utilisés efficacement dans le traitement du vitiligo, à la fois en monothérapie et en combinaison avec d'autres modalités telles que les corticostéroïdes et la thérapie UV .

En dehors du psoriasis, de la dermatite atopique et du vitiligo, les analogues de la vitamine D sont susceptibles d'avoir un intérêt dans le traitement d'autres affections dermatologiques telles que le cancer de la peau, la dermatite de contact, la fibrose cutanée et l'ichtyose, ainsi que dans le traitement d'affections systémiques telles que le prurit associé à la néphropathie chronique et d'autres affections.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué comme avec tout autre traitement.

La majorité des travaux qui ont été réalisés pour évaluer la sécurité de la forme topique de la vitamine D et ses analogues montrent que cette forme a peu d'effets secondaires, à l'exception de quelques cas rapportés de dermatite allergique associée à l'utilisation du calcipotriol.

il est impératif d'être conscient du risque d'hypercalcémie lorsque les agents topiques à base de vitamine D sont utilisés au-delà de la dose standard ou chez les patients présentant des troubles rénaux ou un psoriasis grave .

Contrairement à leur forme systémique, ces analogues, même s'ils peuvent induire une augmentation du calcium sérique aux doses thérapeutiques, n'ont pas été néfastes pour l'homéostasie du calcium, en particulier pour le tacalictol .

La réglementation de ces analogues constitue un des problèmes majeurs auxquels ils sont confrontés. Entre automédication et absence de protocole d'utilisation, ils sont utilisés dans une certaine anarchie. Ce qui signifie qu'en attendant de nouvelles études plus concluantes et un examen plus sérieux, nous devons encore progresser pour les intégrer efficacement dans les thérapies dermatologiques pédiatriques.



---

## *Résumés*

---



## RESUME

TITRE DE LA THESE : Place de la vitamine D et ses dérivés en dermatologie pédiatrique .

AUTEUR : Youssef BANELHAQ

MOTS CLES : Vitamine D, pathologies dermatologiques pédiatriques, Psoriasis, Vitiligo, dermatite topique .

La vitamine D et ses dérivés constituent le sujet d'un nombre important d'études. Parallèlement à son rôle connu dans l'intégrité du système squelettique, elle occupe actuellement une bonne position dans la dermatologie pratique.

En raison de leurs propriétés antiprolifératives, anti-inflammatoires et immunomodulatrices, les analogues topiques de la vitamine D, en particulier le calcipotriol, sont efficaces dans le traitement de plusieurs maladies dermatologiques pédiatriques.

Les analogues de la vitamine D sont indiqués principalement dans le psoriasis, la dermatite atopique et le vitiligo ; ils peuvent également présenter un certain intérêt dans le traitement d'autres pathologies dermatologiques telles que le cancer de la peau, la dermatite de contact et l'ichtyose.

La prescription de la vitamine D et de ses analogues, seuls ou en association avec d'autres classes thérapeutiques telles que les corticoïdes, est possible de plusieurs manières, que ce soit sous forme de thérapie topique, de thérapie systémique (supplémentation) ou d'héliothérapie.

Même avec la tolérance évaluée du traitement topique de la vitamine D et de ses dérivés, le recours à cette classe thérapeutique peut entraîner, de rares cas de dermatite allergique. Des doses excessives peuvent augmenter le taux de calcium sérique chez les patients souffrant de troubles rénaux ou de psoriasis grave .

Le but de ce travail est de mieux éclaircir l'intérêt de cette thérapie en précisant ses mécanismes d'action, ses indications et en évaluant ses bénéfices et ses risques. Cette thérapie fait face à des problèmes auxquels il faudrait trouver une solution, tels que le manque de consensus concernant son utilisation, ainsi que le nombre insuffisant d'études réalisées sur la population infantile.

## ABSTRACT

TITLE OF THE THESIS: Place of vitamin D and its derivatives in pediatric dermatology.

AUTOR OF THE THESIS: BANELHAQ Youssef

KEYWORDS: Vitamin D3, pediatric dermatological pathologies, Psoriasis, Vitiligo, atopic dermatitis .

Vitamin D and its derivatives are the subject of a large number of studies. In addition to its known role in the integrity of the skeletal system, it currently occupies a good position in practical dermatology.

Due to their antiproliferative, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, topical vitamin D analogues, especially calcipotriol, are effective in the treatment of several pediatric dermatologic diseases.

Vitamin D analogues are indicated mainly for psoriasis, atopic dermatitis, and vitiligo; they may also have some value in the treatment of other dermatologic conditions such as skin cancer, contact dermatitis, skin fibrosis, and ichthyosis.

Prescription of vitamin D and its analogues, alone or in combination with other therapeutic classes such as corticosteroids, is possible in several ways, whether as topical therapy, systemic therapy (supplementation), or heliotherapy.

Even with the evaluated tolerability of topical treatment with vitamin D and its derivatives, the use of this therapeutic class may result, in rare cases of allergic dermatitis. Excessive doses may increase serum calcium levels in patients with renal disorders or severe erythrodermic psoriasis .

The aim of this work is to better clarify the interest of this therapy by specifying its mechanisms of action, its indications and by evaluating its benefits and risks. This therapy faces problems that should be solved, such as the lack of consensus regarding its use, as well as the number of studies carried out in the pediatric population.

## ملخص

عنوان الأطروحة: أهمية استعمال الفيتامين د و نظائره في طب جلد الأطفال

المؤلف: بان الحق يوسف

الكلمات المفتاحية: فيتامين د ، الامراض الجلدية لدى الطفل، الصدفية ، البهاق ، التهاب الجلد التأتبي .

تشكل دراسة الفيتامين د و مشتقاته موضوع بحث شائع ، فبالإضافة لدوره في نمو و حفظ الهيكل العظمي فإنه يمثل في الوقت الحاضر نقلة في أساليب العلاج في طب الجلد .

يعتبر الفيتامين د و خصوصا مشتقه المعروف بالكالسيوم تريول علاجا فعالا ضد عدة أمراض جلدية عند الأطفال . نظرا لخصائصه المضادة للتكاثر و الإلتهاب ، بالإضافة للدور المناعي الذي يلعبه

توصف نظائر الفيتامين د بشكل أساسي لمرضى الصدفية و إلتهاب الجلد التأتبي بالإضافة للمرضى المصابين بالبهاق ، قد يكون لهذه المواد استعمالات أخرى في علاج أمراض جلدية عدة كالسرطانات الجلدية ، إلتهاب الجلد التماسي و مرض السُماك.

يمكن وصف الفيتامين د و نظائره بمفرده او عن طريق مركبات دوائية مع أصناف أخرى مثل الكورتيكويدات سواء على شكل علاج موضعي أو علاج جهازي أو حتى عن طريق العلاج بأشعة الشمس .

بالرغم من السلامة المؤكدة مخبريا و تجريبيا لهته الادوية ، إلا انها كباقي الأدوية المتوفرة من الممكن ان تنتج أعراض جانبية في بعض الحالات النادرة كالتهاب الجلد التحسسي ، و قد تؤدي الجرعة المفرطة من إلى ارتفاع مستوى الكالسيوم في الدم عند المرضى اللذين يعانون من اضطرابات الكلي أو الصدفية الشديدة .

كان الهدف من هذا العمل هو توضيح الفائدة العلاجية للفيتامين د و نظائره مع محاولة لتقييم فوائد و مخاطر إستعماله على حد سواء . لكن يضل المشكل الأكبر هو عدم وجود توصيات واضحة بشأن استخدامه ، فضلا عن العدد غير الكافي من الدراسات التي أجريت على الفئات السنية للأطفال .



---

# *Annexes*

---



# ANNEXE 1
















## Score PASI

Le score PASI est un outil utilisé pour mesurer la gravité et l'étendue du psoriasis. C'est l'indice de surface et de gravité du psoriasis.

Il faut quelques minutes et de l'expérience pour calculer le score PASI avec précision.

### - Intensité

Une zone représentative du psoriasis est sélectionnée pour chaque région du corps. L'intensité de la rougeur, l'épaisseur et la desquamation du psoriasis sont évaluées comme suit : néant (0), léger (1), modéré (2), sévère (3) ou très sévère (4).

Score	Néant	Léger	Modéré	Sévère	Très Sévère
Erythème (rougeur)	 Score 0 Couleur peau	 Score 1 Rouge claire	 Score 2 Rouge	 Score 3 Rouge foncé	 Score 4 Rouge très foncé à (violet)
Épaisseur	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4
Desquamation	 Score 0 Néant	 Score 1 Squames majoritairement fines recouvrant partiellement la lésion	 Score 2 Squames plus ou moins fines, recouvrant une grande partie de la lésion	 Score 3 Grosses squames épaisses, recouvrant une grande partie de la lésion	 Score 4 Très grosses squames très épaisses; recouvrant la totalité de la lésion

### Calcul de l'intensité :

Les trois indices d'intensité sont additionnés pour chacune des quatre régions du corps pour donner les valeurs sous-totales A1, A2, A3, A4.

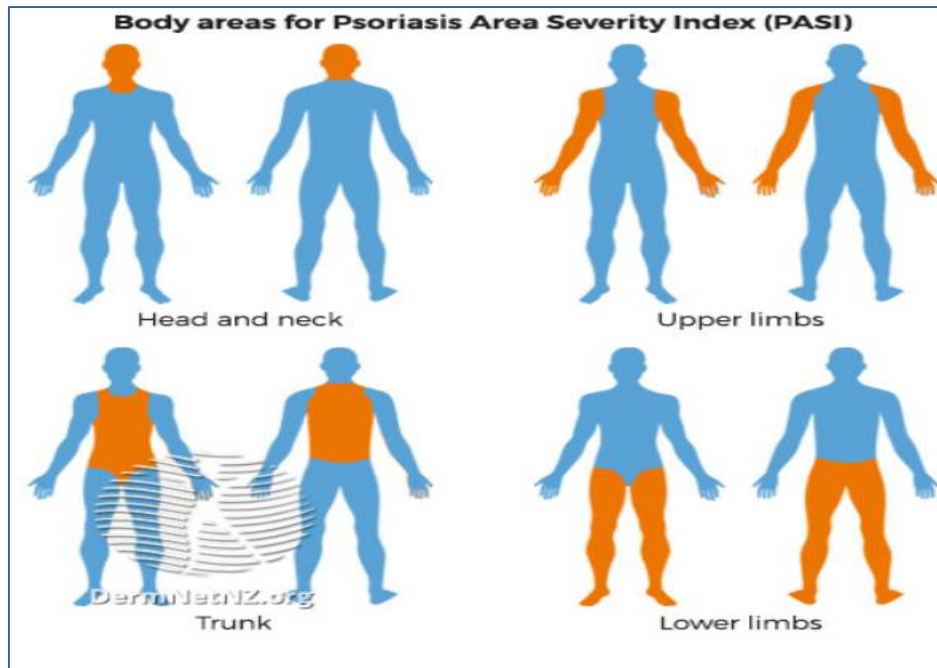
Chaque valeur sous-total est multiplié par la superficie du corps représentée par cette région .

- $A1 \times 0.1$  gives B1
- $A2 \times 0.2$  gives B2
- $A3 \times 0.3$  gives B3
- $A4 \times 0.4$  gives B4

## - région

Le pourcentage de la surface affectée par le psoriasis est évalué dans les quatre régions du corps (Tête et cou, Membres supérieurs, Tronc, Membres inférieurs).

Dans chaque région, la surface est exprimée comme suit : néant (0), 1-9% (1), 10-29% (2), 30-49% (3), 50-69% (4), 70-89% (5) ou 90-100% (6).



### Calculs pour la région

Chaque score de surface corporelle est multiplié par la surface affectée.

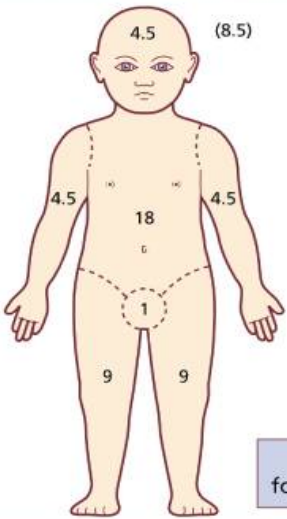
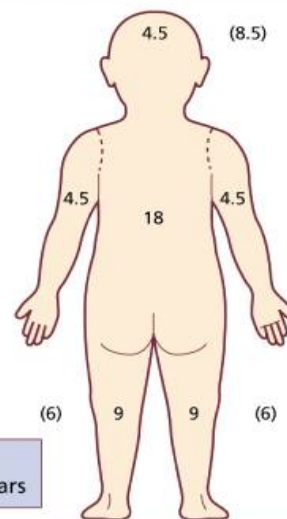
- $B1 \times (0 \text{ to } 6) = C1$
- $B2 \times (0 \text{ to } 6) = C2$
- $B3 \times (0 \text{ to } 6) = C3$
- $B4 \times (0 \text{ to } 6) = C4$

### - Le score total

Le score du PASI est  $C1 + C2 + C3 + C4$ .

## Annexe 2 : SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)

SCORAD est un outil clinique utilisé pour évaluer l'étendue et la gravité de l'eczéma (SCORing Atopic Dermatitis). Les dermatologues peuvent utiliser cet outil avant et après un traitement pour déterminer si celui-ci a été efficace.

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																													
PHYSICIAN																															
Last Name <input style="width: 150px;" type="text"/>		First Name <input style="width: 150px;" type="text"/>																													
Date of Birth <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> DD/MM/YY		Topical steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 150px;" type="text"/>																													
Date of Visit <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/>		Amount/month <input style="width: 100px;" type="text"/> (G)																													
		Number of flares/month <input style="width: 100px;" type="text"/>																													
																															
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Figures in parenthesis for children under two years</div>																															
<b>A: EXTENT:</b> Please indicate the area involved <input style="width: 100px;" type="text"/>																															
<b>B: INTENSITY</b> <input style="width: 100px;" type="text"/>		<b>C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS</b> <input style="width: 100px;" type="text"/>																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">CRITERIA</th> <th style="width: 50%;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Oedema/papulation</td><td></td></tr> <tr><td>Oozing/crust</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness*</td><td></td></tr> </tbody> </table>		CRITERIA	INTENSITY	Erythema		Oedema/papulation		Oozing/crust		Excoriation		Lichenification		Dryness*		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">INTENSITY ITEMS (average representative area)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">0 = absence</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">1 = mild</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">2 = moderate</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">3 = severe</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">*Dryness is evaluated on uninvolved areas</td> </tr> </tbody> </table>		MEANS OF CALCULATION		INTENSITY ITEMS (average representative area)		0 = absence		1 = mild		2 = moderate		3 = severe		*Dryness is evaluated on uninvolved areas	
CRITERIA	INTENSITY																														
Erythema																															
Oedema/papulation																															
Oozing/crust																															
Excoriation																															
Lichenification																															
Dryness*																															
MEANS OF CALCULATION																															
INTENSITY ITEMS (average representative area)																															
0 = absence																															
1 = mild																															
2 = moderate																															
3 = severe																															
*Dryness is evaluated on uninvolved areas																															
Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>PRURITUS</b> (0 to 10)</td> <td style="width: 50%;"><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td><b>SLEEP LOSS</b> (0 to 10)</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> </table>		<b>PRURITUS</b> (0 to 10)	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<b>SLEEP LOSS</b> (0 to 10)	<input style="width: 40px;" type="text"/>																								
<b>PRURITUS</b> (0 to 10)	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
<b>SLEEP LOSS</b> (0 to 10)	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
<b>TREATMENT:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>																															
<b>REMARKS:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>																															

## Annexe 3 : Le score EASI

Le score EASI est un outil utilisé pour mesurer l'étendue (surface) et la gravité de l'eczéma atopique (Eczema Area and Severity Index). Il faut quelques minutes et de l'expérience pour le calculer avec précision.

Le score EASI ne comprend pas de note pour la sécheresse ou la desquamation. Ne tenez compte que des zones enflammées.

- Les régions du corps

- Tête et cou

Le visage occupe 33 % (17 % de chaque côté), le cou 33 % (17 % à l'avant et à l'arrière) et le cuir chevelu 33 % de la région tête et cou.

- Tronc (y compris la zone génitale)

La partie antérieure occupe 55 % et la partie postérieure 45 % du tronc.

- Membres supérieurs

Chaque bras occupe 50 % de la région des membres supérieurs (l'avant ou l'arrière d'un bras représente 25 %).

- Membres inférieurs (y compris les fesses)

Chaque jambe occupe 45 % (l'avant ou l'arrière d'une jambe représente 22,5 %) et les fesses 10 % de la région des membres inférieurs.

- Score de sévérité

Le score de gravité est enregistré pour chacune des quatre régions du corps. Le score de gravité est la somme des scores d'intensité des quatre signes. Ces quatre signes sont les suivants

1. La rougeur (érythème, inflammation)
2. L'épaisseur (induration, papulation, gonflement - eczéma aigu)
3. Le Grattage (excoriation)
4. La Lichénification (peau lissée, sillons, nodules de prurigo - eczéma chronique).

L'intensité moyenne de chaque signe dans chaque région du corps est évaluée comme suit : aucune (0), légère (1), modérée (2) et sévère (3).

Les demi-points sont autorisés. Il peut être difficile d'évaluer la rougeur sur une peau foncée. En cas de doute, augmentez le score moyen de rougeur d'un niveau.

- Le calcul

Pour chaque région, enregistrez l'intensité de chacun des quatre signes et calculez le score de gravité.

- Score de gravité = intensité de la rougeur + intensité de l'épaisseur + intensité du grattage + intensité de la lichénification.

Pour chaque région, multipliez le score de gravité par le score de la région et par un multiplicateur. Le multiplicateur est différent pour chaque site corporel.

- Tête et cou : score de gravité x score de surface x 0,1 (chez les enfants de 0 à 7 ans, x 0,2)
- Tronc : score de gravité x score de surface x 0,3
- Membres supérieurs : score de gravité x score de surface x 0,2
- Membres inférieurs : score de gravité x score de surface x 0,4 (chez les enfants de 0 à 7 ans, x 0,3)

Additionnez les scores totaux de chaque région pour déterminer le score final de l'EASI. Le score minimum de l'EASI est de 0 et le score maximum de l'EASI est de 72.

- L'enregistrement du score EASI

Recording the EASI score								
Body region	Redness	Thickness	Scratching	Lichenification	Severity score	Area score	Multiplier	Region score
Head/neck	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.1 (If ≤7 yrs, X 0.2)	=_____
Trunk	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.3	=_____
Upper limbs	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.2	=_____
Lower limbs	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.4 (If ≤7 yrs, X 0.3)	=_____
The final EASI score: add up the 4 region scores								=_____ (0-72)



---

## *References*

---



- [1] **O’Riordan JLH, Bijvoet OLM.** Rickets before the discovery of vitamin D. Bonekey Rep. 8 janv 2014;3:478.
- [2] **Martins e Silva J.** Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. Acta Reumatol Port. 2007 JulSep;32(3):205-29.
- [3] **Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y.** Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). mai 2019;110(4):262-72.
- [4] **Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CMM, Toop L, Murphy J, et al.** The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. nov 2016;164:318-25.
- [5] **Schmitt D.** La cellule de Langerhans Cellule dendritique de l’épiderme et des muqueuses. février 89.
- [6] **Démarchez M.** La cellule de Langerhans [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article11>
- [7] **Démarchez M.** La cellule de Merkel [Internet]. [https://bi\(1\)ologiedelapeau.fr](https://bi(1)ologiedelapeau.fr). 2011 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13>
- [8] **Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier É.** Vitamine D2 ou vitamine D3 ? La Revue de Médecine Interne. 1 oct 2008;29(10):815-20.
- [9] Vishal Gupta, MD, Vinod Kumar Sharma, MD . Skin typing: Fitzpatrick grading and others . 2019 Elsevier
- [10] **E. Mahé, M. de Paula Corrêa, I. Vouldoukis, S. Godin-Beekmann, M.-L. Sigal, A. Beauchet .** Exposition solaire en milieu scolaire : évaluation du risque (dose érythémale), du bénéfique (synthèse de vitamine D) et des comportements des enfants . 2016 Elsevier Masson SAS

- [11] **Dutau G, Lavaud F.** Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. Revue française d'allergologie 2012
- [12] **Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, and Marie Courbebaisse.** "Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves." La Presse Médicale 42.10 (2013): 501–510.
- [13] **Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M.** Vitamine D: Métabolisme, régulation et maladies associées. Med Sci (Paris). déc 2006;22(12):1095-100.
- [14] **Guilland J-C.** La vitamine D. Paris: Lavoisier; 2015.
- [15] **Landrier J-F .** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d action . OCL . mai 2014 ; 21(3) : D302
- [16] **É. Cavalier .** Sommes-nous tous déficitaires en vitamine D ? . Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XV - n° 6 - juin 2011
- [17] **Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G.** Le facteur de croissance des fibroblastes 23 et son récepteur Klotho: Un nouvel axe de régulation du bilan du phosphate. Med Sci (Paris). mai 2009;25(5):489-96.
- [18] **Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA.** Vitamin D3 distribution and status in the body. J Am Coll Nutr 2009 : 28:252-6.
- [19] **Ren S, Nguyen L, Wu S, Encinas C, Adams JS, Hewison M.** Alternative Splicing of Vitamin D-24-Hydroxylase: A NOVEL MECHANISM FOR THE REGULATION OF EXTRARENAL 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D SYNTHESIS. J Biol Chem. 27 mai 2005;280(21):20604-11.
- [20] **Nesbitt T, Lobaugh B, Drezner MK.** Calcitonin stimulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase activity in hypophosphatemic mice. Evidence that the regulation of calcitriol production is not universally abnormal in X-linked hypophosphatemia. J Clin Invest. 1 janv 1987;79(1):15-9.

- [21] **Fullerton A, Serup J. Topical D-vitamins: multiparametric comparison of the irritant potential of calcipotriol, tacalcitol and calcitriol in a hairless guinea pig model.** Contact Dermatitis. avr 1997;36(4):184-90.
- [22] **Calcipotriol | DermNet NZ [Internet].** [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://dermnetnz.org/topics/calcipotriol/>
- [23] **van de Kerkhof P, Barker J, Griffiths C, Kragballe K, Mason J, Menter A, et al.** Psoriasis: consensus on topical therapies. J Eur Acad Dermatol Venerol. juill 2008;22(7):859-70.
- [24] **Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, De La Brassinne M, Cambazard F, et al.** A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet<sup>®</sup> /Daivobet<sup>®</sup> /Taclonex<sup>®</sup>) in the treatment of psoriasis vulgaris: Calcipotriol/betamethasone safety study. British Journal of Dermatology. juin 2006;154(6):1155-60.
- [25] **Lind M, Nielsen KT, Schefe LH, Nørremark K, Eriksson AH, Norsgaard H, et al.** Supersaturation of Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate in a Novel Aerosol Foam Formulation for Topical Treatment of Psoriasis Provides Enhanced Bioavailability of the Active Ingredients. Dermatol Ther (Heidelb). sept 2016;6(3):413-25.
- [26] **DAIVONEX 50 µg/g pommade (calcipotriol) : à nouveau commercialisé [Internet].** VIDAL. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
- [27] **Murdoch D, Clissold SP.** Calcipotriol: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Psoriasis Vulgaris. Drugs. mars 1992;43(3):415-29.
- [28] **Résumé des caractéristiques du produit - DAIVONEX 50 microgrammes/gramme, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet].** [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62596393&typedoc=R#RpPropPharmacocinetiques>

- [29] **SPC, UK: CALCIPOTRIOL** Cutaneous solution - RxReasoner [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur:  
<https://www.rxreasoner.com/monographs/6476/pharmacology>
- [30] **ENSTILAR** (calcipotriol, bétaméthasone), antipsoriasique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2803498/fr/enstilar-calcipotriol-betamethasone-antipsoriasique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2803498/fr/enstilar-calcipotriol-betamethasone-antipsoriasique) .
- [31] Enstilar Cutaneous Foam - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur:  
[https://www.medicines.org.uk/emc/product/2139/smpc#PHARMACODYNAMIC\\_PROPS](https://www.medicines.org.uk/emc/product/2139/smpc#PHARMACODYNAMIC_PROPS)
- [32] **fda, cdcr**. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling. FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\* 1 INDICATIONS AND USAGE 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS 4 CONTRAINDICATIONS 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Flammability 5.2 Hypercalcemia and Hypercalciuria 5.3 Effects on Endocrine System 5.4 Allergic Contact [Internet]. [cité 2021 Mar 1]. Disponible sur :  
[www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)
- [33] **Nosbaum A, Nicolas J-F**. Physiopathologie du psoriasis. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2009.
- [34] **Jean-François NICOLAS \*** . Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T . Bull. Acad. Natle Méd., 2014, 198, no 1, 17-30, séance du 21 janvier 2014 .
- [35] **A. TOULON** . Repères pratiques Dermatologie . Psoriasis de l'enfant . réalités pédiatriques # 172\_Septembre 2012 .

- [36] **Netgen.** Psoriasis de l'enfant [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-109/32285>
- [37] **Özden MG, Tekin NS, Gürer MA, Akdemir D, Dođramacı Ç, Utaş S, et al.** Environmental Risk Factors in Pediatric Psoriasis: A Multicenter Case-Control Study: Özden et al. *Pediatric Dermatology*. mai 2011;28(3):306-12.
- [38] **Koca R.** Guttate Psoriasis-like Lesions following BCG Vaccination. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1 juin 2004;50(3):178-9.
- [39] **Clabaut A, Viseux V.** Prise en charge du psoriasis de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. mai 2010;137(5):408-15.
- [40] Nummular psoriasis [Internet]. Ducray. 2019 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/en-gb/psoriasis/nummular-psoriasis> .
- [41] **Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, Eve B, Montélimard N, Perrot JL, et al.** Psoriasis chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. juin 1999;6(6):669-74.
- [42] **Mahé E, Gnosike P, Sigal M-L.** Le psoriasis de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. juill 2014;21(7):778-86.
- [43] **van de Kerkhof PCM, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV.** Scalp Psoriasis, Clinical Presentations and Therapeutic Management. *Dermatology*. 1998;197(4):326-34.
- [44] **Dauendorffer J-N, Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B.** Le psoriasis génital chez l'homme. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. juin 2014;141(6-7):466-72.
- [45] **Kapila S, Bradford J, Fischer G.** Vulvar Psoriasis in Adults and Children: A Clinical Audit of 194 Cases and Review of the Literature. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. oct 2012;16(4):364-71.
- [46] **Moussadik A.; Kadiri N.; Benchikhi H.; Chiheb S.; Nejjari C.** Aspects psychosociaux du psoriasis: A propos de 53 cas. *Espérance médicale*.1998, vol. 5, no42, pp. 370- 374.

- [47] **ISABELLE GORIN.** Diagnostic : psoriasis des langes. La revue Praticien-Médecine générale 2003 ; 17 : 982.
- [48] **Lehman JS, Rahil AK.** Congenital Psoriasis: Case Report and Literature Review. *Pediatr Dermatol.* mai 2008;25(3):332-8.
- [49] **Fond. L, Michel JL, Gentil-Perret A, Eve B, Montélimard N., Perrot JL et al.** Psoriasis chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 669-74.
- [50] **Guilhou JJ.** Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-190-A-10, 2000.
- [51] **J-J GUILHOU.** Psoriasis: diagnostic et étiopathogénie. *Encycl Méd Chir, Dermatologie* 2000 ; 98-190-A : 17p.
- [52] **Morris A, Rogers M, Fischer G, et al.** Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:188-98.
- [53] **Lehman JS, Rahil AK.** Congenital psoriasis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 332-8.
- [54] **Fan X, Xiao FL, Yang S, et al.** Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(6):762–5.
- [55] **Xiao T, Li B, He CD, et al.** Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2007;34(8):573–6.
- [56] **Teran CG, Teran-Escalera CN, Balderrama C.** A severe case of erythrodermic psoriasis associated with advanced nail and joint manifestations: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:179.
- [57] **Zelickson BD, Muller SA.** Generalized pustular psoriasis: a review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127(9):1339–45.
- [58] **Chao PH, Cheng YW, Chung MY.** Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol* 2009;26(3):352–4.

- [59] **Bellet JS, Chamlin SL, Yan AC, et al.** Intertriginous pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):679–83.
- [60] **Liao PB, Rubinson R, Howard R, et al.** Annular pustular psoriasis: most common form of pustular psoriasis in children—report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19(1):19–25
- [61] **Posso-De Los Rios CJ, Pope E.** New insights into pustular dermatoses in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(4):767..+73.
- [62] **Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, Bourcier M, Carvalho AVE, Chouela E, et al.** Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 1 mars 2019;9(1):5-18.
- [63] **Raychaudhuri SP, Gross J.** A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000;17(3):174–8.
- [64] **Cordoro KM.** Topical therapy for the management of childhood psoriasis: part I. *Skin Therapy Lett* 2008;13(3):1–3
- [65] **Shah KN.** Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):195–213.
- [66] **Lebwohl M, Ali S.** Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):487–502.
- [67] **Lowe NJ, Ashton RE, Koudsi H, et al.** Anthralin for psoriasis: short-contact anthralin therapy compared with topical steroid and conventional anthralin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(1):69–72.
- [68] **de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, et al.** Dithranol therapy in childhood psoriasis: unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology* 2010;220(4):329–32.

- [69] **Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, et al.** Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135(3):390–3.
- [70] **Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al.** Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(2 Pt 1):203–8.
- [71] **van Geel MJ, Mul K, Oostveen AM, et al.** Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild to moderate pediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol* 2014;171: 363–9.
- [72] **Brune A, Miller DW, Lin P, et al.** Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007;24(1):76–80.
- [73] **Diluvio L, Campione E, Paternò EJ, et al.** Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol* 2007;24(3):332–3.
- [74] **Liang CY, Lin TY, Lin YK.** Successful treatment of pediatric nail psoriasis with periodic pustular eruption using topical indigo naturalis oil extract. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):117–19.
- [75] **Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F.** Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol* 2008;25(6):599–605.
- [76] **Pugashetti R, Koo J.** Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(2):115–20.
- [77] **Lara-Corrales I, Ramnarine S, Lansang P.** Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr* 2013;7:25–33.
- [78] **Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K.** Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. *Pediatr Dermatol* 2008;25(5):559–64.

- [79] **Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, et al.** Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(6):727–9.
- [80] **Tan E, Lim D, Rademaker M.** Narrowband UVB phototherapy in children: a New Zealand experience. *Australas J Dermatol* 2010;51(4):268–73.
- [81] **Cordisco MR.** An update on lasers in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(4):499–504.
- [82] **Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al.** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114–35.
- [83] **Gattu S, Rashid RM, Wu JJ.** 308-nm excimer laser in psoriasis vulgaris, scalp psoriasis, and palmoplantar psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(1):36–41.
- [84] **Stern RS, Nichols KT.** Therapy with orally administered methoxsalen and ultraviolet A radiation during childhood increases the risk of basal cell carcinoma: the PUVA Follow-up Study. *J Pediatr* 1996;129(6):915–17.
- [85] **Cordoro KM.** Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett* 2008;13(4):1–3.
- [86] **Marqueling AL, Cordoro KM.** Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013;31(2):267–88.
- [87] **Owen CM, Chalmers R, O’Sullivan T, Griffiths CEM.** Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001976.
- [88] **Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, et al.** Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):11–15.

- [89] **Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, et al.** Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *J Dermatolog Treat* 2014;25(6):482–6.
- [90] **Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al.** Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol* 2012;188(10):5160–5.
- [91] **de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, et al.** Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):1013–30.
- [92] **Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ.** Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):184–8.
- [93] **Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C.** Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(3):295–8.
- [94] **Rahman SI, Siegfried E, Flanagan KH, et al.** The methotrexate polyglutamate assay supports the efficacy of methotrexate for severe inflammatory skin disease in children. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):252–6.
- [95] **Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A.** Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6): 651–6.
- [96] **Brecher AR, Orlow SJ.** Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):171–82, quiz 183–6.
- [97] **Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al.** A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356(6): 580–92.
- [98] **Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C.** Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol* 2007;17(3):245.

- [99] **Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al.** Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):762–8.
- [100] **Floristan U, Feltes R, Ramirez P, et al.** Recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis treated with etanercept. *Pediatr Dermatol* 2011;28(3):349–50.
- [101] **Fraga NA, Paim Mde F, Follador I, et al.** Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. *An Bras Dermatol* 2011;86(4 Suppl. 1):S144–7.
- [102] **Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, et al.** Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1091–6.
- [103] **Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, et al.** Efficacy of switching between tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):257–62.e3.
- [104] **van de Vosse E, van Dissel JT, Ottenhoff TH.** Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(11):688–98.
- [105] **Manzoni AP, Weber MB, Nagatomi AR, et al.** Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders. *An Bras Dermatol* 2013;88(6):894–9.
- [106] **Roenigk H, Howard M. Psoriasis.** 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 1998. p. 497-505.
- [107] **Kragballe K.** Calcipotriol: a new drug for topical psoriasis treatment. *Pharm Toxicol* 1995;77:241-6
- [108] **Bagot M, Charue D, Lescs MC, Pamphile R, Revuz J.** Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol* 1994;130:424-31.

- [109] **Kragballe K.** Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1001-8 .
- [110] **Van Der Kerkhof PCM.** Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol* 1995;132:675-82.
- [111] **Holick MF, Smith E, Pincus S.** Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> . *Arch Dermatol* 1987; 123:1677-1683
- [112] **Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T.** Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>" *Endocrinology* 1983; 113:1950-1957
- [113] **Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al.** An open study of vitamin D<sub>3</sub> treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986; 115:421-429
- [114] **Henderson CA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ, Highet AS, Shamy HK, Czarnetzki BM.** A double-blind, placebo-controlled trial of topical 1,25-dihydroxycholecalciferol in psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 121:493-496
- [115] **Morimoto S, Yoshikawa K.** Psoriasis and vitamin D<sub>3</sub> : a review of our experience. *Arch Dermatol* 1989; 125:231- 234
- [116] **Siddiqui MA, Al-Khawajah MM.** Vitamin D<sub>3</sub> and psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Dermatol Treat* 1990; 1:243-245
- [117] **Kragballe K, Beck HI, Seggaard H.** Improvement of psoriasis by a topical vitamin D<sub>3</sub> analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 119:223-230
- [118] **Kragballe K.** Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989; 125:1647-1652
- [119] **Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al.** Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203–8.

- [120] **Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al.** Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26:52–60. doi:10.1111/j.1468- 3083.2012.04524.x.
- [121] **Lebwohl M, Ali S.** Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487–502. doi:10.1067/MJD.2001.117046.
- [122] **Trémezaygues L, Reichrath J.** Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2011;3:180–6. doi:10.4161/derm.17534.
- [123] **Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF.** Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;134:1070–8. doi:10.1046/j.1365-2133.1996.d01-904.x
- [124] **de Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB.** Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013–30. doi:10.1016/j.jaad.2009.06.048.
- [125] **Ståhle M, Atakan N, Boehncke W-H, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al.** Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *JDDG J Der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2010;8:812–8. doi:10.1111/j.1610- 0387.2010.07507.x.
- [126] **Bhutani T, Kamangar F, Cordero KM.** Management of Pediatric Psoriasis. *Pediatr Ann* 2012;41:e11–7. doi:10.3928/00904481-20111209-08.
- [127] **Silverberg NB.** Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:849–56. doi:10.2147/tcrm.s4908.
- [128] **PARSY A.** : Le Psoriasis : Les nouveautés physiopathologiques et les différentes stratégies thérapeutiques – 113 pages ; Th. D. : Pharmacie : Lorraine : 2015.

- [129] **Van Geel MJ, Mul K, Oostveen AM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB.** Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol* 2014;171:363–9.
- [130] **Oostveen AM, de Jong EMGJ, Donders ART, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB.** Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2015;29:1193–7.
- [131] The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering committee.. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema : ISAAC. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-332.
- [132] **Catteau B.** Dermatite atopique : épidémiologie et données cliniques actuelles. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42: 373—7.
- [133] **Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al.** The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(1):35–9.
- [134] **De Prost Y.** Dermatite atopique et théorie hygiéniste. 26e Congrès de l'Association des dermatologistes francophones. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:1S99—1S.
- [135] **Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmberg J v. B, Skadhauge LR, Steffensen I, et al.** Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: A twin study. *allergy asthma proc.* 1 sept 2007;28(5):535 9.
- [136] **Morar N, Willis-Owen SAG, Moffatt MF, Cookson WOCM.** The genetics of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* juill 2006;118(1):24 34.

- [137] **Haoli J, Michiko KO, Yi L.** IL-21R is essential for epicutaneous sensitization and allergic skin inflammation in humans and mice. *J Clin Invest* 2008;119:47—60.
- [138] **D’Auria E, Banderali G, Barberi S, et al.** Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:98–108.
- [139] **Tang TS, Bieber T, Williams HC.** Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1209–15.
- [140] **D’Auria E, Banderali G, Barberi S, et al.** Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:98–108.
- [141] **Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al.** Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:96–103.e9.
- [142] **Jang M, Kim H, Kim Y, et al.** The crucial role of IL-22 and its receptor in thymus and activation regulated chemokine production and T-cell migration by house dust mite extract. *Exp Dermatol* 2016;25: 598–603.
- [143] **Al-Ghouleh A, Johal R, Sharquie IK, et al.** The glycosylation pattern of common allergens: the recognition and uptake of Der p 1 by epithelial and dendritic cells is carbohydrate dependent. *PLoS One* 2012;7:e33929.
- [144] **Kouzaki H, O’Grady SM, Lawrence CB, et al.** Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009; 183:1427–34.
- [145] **Totri CR, Diaz L, Eichenfield LF.** 2014 update on atopic dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:466–71.
- [146] **Weidinger S, Novak N.** Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109–22.

- [147] **Dermatite atopique**, généralités et physiopathologie [Internet]. Bioalternatives. 2013 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.bioalternatives.com/dermatite-atopique-generalites/>
- [148] **J. M. Hanifin, K. D. Cooper, V. C. Ho et al.**, “Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association ‘Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines’,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 50, pp. 391–404, 2004.
- [149] **J. F. Stalder, A. Taieb, D. J. Atherton et al.**, “Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis,” *Dermatology*, vol. 186, no. 1, pp. 23–31, 1993
- [150] **J. M. Hanifin, M. Thurston, M. Omoto, R. Cherill, S. J. Tofte, and M. Graeber**, “The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis,” *Experimental Dermatology*, vol. 10, no. 1, pp. 11–18, 2001.
- [151] **Dammak A, Guillet G.** Dermatite atopique de l’enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. avr 2011;24(2):84 102.
- [152] **Hanifin JM, Rajka G.** *Acta Dermato-Venereologica*. Diagnostic features of atopic dermatitis. 1980;(Suppl 92):44–7.
- [153] **Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al.** The U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 1994;131(3):383–96.
- [154] **Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al.** STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357(16):1608–19
- [155] **Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al.** Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009;361(21):2046–55

- [156] **Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, et al.** Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5):1400–9
- [157] **Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS.** Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1054–62
- [158] **d’Hennezel E, Bin Dhuban K, Torgerson T, et al.** The immunogenetics of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 2012;49(5):291–302
- [159] **Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al.** Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25(2): 141–2
- [160] **Oji V, Eckl KM, Aufenvenne K, et al.** Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet* 2010;87(2):274–81
- [161] **Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al.** Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 2013; 45(10):1244–8.
- [162] **E. L. Simpson,** “Atopic dermatitis: a review of topical treatment options,” *Current Medical Research and Opinion*, vol. 26, no. 3, pp. 633–640, 2010.
- [163] **G. Ricci, A. Dondi, and A. Patrizi,** “Useful tools for the management of atopic dermatitis,” *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 10, no. 5, pp. 287–300, 2009.
- [164] **H. C. Williams,** “Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema,” *British Medical Journal*, vol. 334, no. 7606, article 1272, 2007.

- [165] **M. M. Y. El-Batawy, M. A.-W. Bosseila, H. M. Mashaly, and V. S. G. A. Hafez,** “Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis,” *Journal of Dermatological Science*, vol. 54, no. 2, pp. 76–87, 2009.
- [166] **G. Ricci, A. Dondi, A. Patrizi, and M. Masi,** “Systemic therapy of atopic dermatitis in children,” *Drugs*, vol. 69, no. 3, pp. 297–306, 2009.
- [167] **Eichenfield, L.F.; Tom, W.L.; Berger, T.G.; Krol, A.; Paller, A.S.;** Schwarzenberger, K.; Bergman, J.N.; Chamlin, S.L.; Cohen, D.E.; Cooper, K.D.; et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014, 71, 116–132.
- [168] **Bath-Hextall, F.J.; Jenkinson, C.; Humphreys, R.; Williams, H.C.** Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, 2, CD005205
- [169] **L. MARTIN** – Dermatite atopique et environnement. *Le pédiatre* n°244, Tome XLVII, pp. 1-8, Collège dermocosmétologie UNILEVER, Mai-juin 2011.
- [170] **Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP.** The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012;67:296-301.
- [171] **Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, Zabek J, Kontny E, McCauliffe DP, et al.** Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus* 2012;21:477-84.
- [172] **Searing DA, Leung DY.** Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30: 397-409.
- [173] **Mathieu C, Adorini L.** The coming of age of 1,25-dihydroxy vitamin D analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-9.

- [174] **Li M, Hener P, Zhang Z, Kato S, Metzger D, Chambon P.** Topical vitamin D3 and low-calcemic analogues induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11736-41.
- [175] **Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Simroldo S, Davalli AM, Adorini L.** Regulatory T cells induced by 1 alpha, 25-vitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167:1945-53.
- [176] **Taylor A, Verhangen J, Akdis CA, Akdis M.** T-regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:961-8.
- [177] **A. R. Baker, D. P. McDonnell, M. Hughes et al.,** "Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 85, no. 10, pp. 3294–3298, 1988.
- [178] **L. Adorini, G. Penna, N. Giarratana, and M. Uskokovic,** "Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases," *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 88, no. 2, pp. 227–233, 2003.
- [179] **E. S. Wintergerst, S. Maggini, and D. H. Hornig,** "Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function," *Annals of Nutrition and Metabolism*, vol. 51, no. 4, pp. 301–323, 2007.
- [180] **A. Boonstra, F. J. Barrat, C. Crain, V. L. Heath, H. F. J. Savelkoul, and A. O'Garra,** "1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect
- [181] **Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D.** Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-11.

- [182] **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al.** Toll-like receptor triggering of vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
- [183] **Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL.** Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060-3.
- [184] **J. Schaubert and R. L. Gallo,** "The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response?" *Experimental Dermatology*, vol. 17, no. 8, pp. 633–639, 2008.
- [185] **Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R.** Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 alpha,25-dihydroxy vitamin D3: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:305-9.
- [186] **Bikle DD, Chang S, Crumrine D, Elalieh H, Man MQ, Cha EH, et al.** 25-Hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004;122:984-92.
- [187] **Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergo M.** Regulation of 1,25-dihydroxy vitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124:655-60.
- [188] **Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. ISAAC** €Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-15.
- [189] **Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA.** Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008; 159:245-7.

- [190] **PERONI, D.G., et al.** Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 164, 5, pp. 1078-1082.
- [191] **HADJ-RABIA, S.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2011 ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2011, Vol. 138, S4, pp. S245-S252.
- [192] **K. Solvoll, E. Søyland, B. Sandstad, and C. A. Drevon,** “Dietary habits among patient with atopic dermatitis,” *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 54, no. 2, pp. 93–97, 2000.
- [193] **R. Sidbury, A. F. Sullivan, R. I. Thadhani, and C. A. Camargo Jr.,** “Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study,” *British Journal of Dermatology*, vol. 159, no. 1, pp. 245–247, 2008.
- [194] **M. H. Javanbakht, S. A. Keshavarz, M. Djalali et al.,** “Randomized controlled trial using vitamins e and D supplementation in atopic dermatitis,” *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 22, no. 3, pp. 144–150, 2011.
- [195] **M. Amestejani, B. S. Salehi, M. Vasigh et al.,** “Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study,” *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 11, no. 3, pp. 327–330, 2012.
- [196] **T. R. Hata, P. Kotol, M. Jackson et al.,** “Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 122, no. 4, pp. 829–831, 2008.
- [197] **L. Mallbris, L. Carlen, T. Wei et al.,** “Injury downregulates the  $\gamma$  expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis,” *Experimental Dermatology*, vol. 19, no. 5, pp. 442–449, 2010.
- [198] **F. J. Bath-Hextall, C. Jenkinson, R. Humphreys, and H. C. Williams,** “Dietary supplements for established atopic eczema,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, Article ID CD005205, 2012.

- [199] **Z. Samochocki, J. Bogaczewicz, R. Jeziorkowska et al.**, “Vitamin D effects in atopic dermatitis,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 69, no. 2, pp. 238–244, 2013. [67] **A. Borzutzky, F. Grob, C. A. Camargo Jr., and A. MartinezAguayo**, “Vitamin D deficiency rickets in an adolescent with severe atopic dermatitis,” *Pediatrics*, vol. 133, no. 2, pp. e451– e454, 2014.
- [200] **A. Borzutzky, F. Grob, C. A. Camargo Jr., and A. MartinezAguayo**, “Vitamin D deficiency rickets in an adolescent with severe atopic dermatitis,” *Pediatrics*, vol. 133, no. 2, pp. e451– e454, 2014.
- [201] **K. Vähävihi, L. Ylianttila, R. Salmelin et al.**, “Heliotherapy ” improves vitamin D balance and atopic dermatitis,” *British Journal of Dermatology*, vol. 158, no. 6, pp. 1323–1328, 2008.
- [202] **K. Vähävihi, M. Ala-Houhala, M. Peric et al.**, “Narrowband ” ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis,” *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 2, pp. 321–328, 2010.
- [203] **Krüger C, Schallreuter KU**. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51(10):1206–12.
- [204] **Castanet J, Ortonne JR**. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15(6):845–51.
- [205] **Halder RM, Chappell JL**. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28: 86–92.
- [206] **Prcic S, Djuran V, Mikov A, et al**. Vitiligo in children. *Pediatr Dermatol* 2007;24:666.
- [207] **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al**. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16(3):208–14.

- [208] **Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al.** Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in prepubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;167(3):490–5.
- [209] **Handa S, Dogra S.** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003;20(3):207–10.
- [210] **Fernandes NC, Campos MM.** Childhood vitiligo and thyroid disease. *An Bras Dermatol* 2009;84:200–2.
- [211] **Kwintar J, Pelletier J, Khambalia A, et al.** High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:236–41.
- [212] **Afsar FS, Isleten F.** Prevalence of thyroid function test abnormalities and thyroid autoantibodies in children with vitiligo. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(6):1096–9.
- [213] **Nicolaidou E, Mastrafsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D.** Childhood Vitiligo. *Am J Clin Dermatol.* août 2019;20(4):515–26.
- [214] **Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, et al.** Vitiligo. *Lancet* 2015;386(9988):74–84.
- [215] **Picardo M, Dell’Anna ML, Ezzedine K, et al.** Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1(1):1–16.
- [216] **Rashighi M, Harris JE.** Interfering with the IFN-gamma/ CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med* 2015;3(21):343.
- [217] **Taieb A, Picardo M.** Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 2009;360(2):160–9.
- [218] **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al.** Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16(3):208–14.
- [219] **Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al.** Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2): 295–302.

- [220] **Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al.** Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44(6):676–80.
- [221] **Shen C, Gao J, Sheng Y, et al.** Genetic susceptibility to vitiligo: GWAS approaches for identifying vitiligo susceptibility genes and loci. *Front Genet* 2016;7:3.
- [222] **Spritz RA.** Six decades of vitiligo genetics: genomewide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2012;132(2):268–73.
- [223] **Harris JE.** Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo. *Immunol Rev* 2016;269(1):11–25.
- [224] **Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, et al.** Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 1991;97(3):395–404.
- [225] **Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al.** In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVBactivated pseudocatalase. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4(1):91–6.
- [226] **Shalbaf M, Gibbons NC, Wood JM, et al.** Presence of epidermal allantoin further supports oxidative stress in vitiligo. *Exp Dermatol* 2008;17(9):761–70.
- [227] **Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, et al.** Oxidantantioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(4):406–9.
- [228] **Dell’Anna ML, Ottaviani M, Albanesi V, et al.** Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol* 2007;127(5):1226–33.
- [229] **Schallreuter KU, Wood JM, Berger J.** Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97(6):1081–5.

- [230] **Gibbons NC, Wood JM, Rokos H, et al.** Computer simulation of native epidermal enzyme structures in the presence and absence of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): potential and pitfalls. *J Invest Dermatol* 2006;126(12):2576–82.
- [231] **Oliver E, Schwartz L, Warren L.** Occupational leukoderma preliminary report. *JAMA* 1939;113:927–8.
- [232] **Fisher AA.** Differential diagnosis of idiopathic vitiligo. Part III: occupational leukoderma. *Cutis* 1994;53(6): 278–80.
- [233] **Wu S, Li WQ, Cho E, et al.** Use of permanent hair dyes and risk of vitiligo in women. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(6):744–6.
- [234] **d’Ischia M, Wakamatsu K, Cicoira F, et al.** Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(5):520–44.
- [235] **Toosi S, Orlow SJ, Manga P.** Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol* 2012;132(11):2601–9.
- [236] **van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, et al.** Skin-depigmenting agent monobenzone induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptentation and melanosome autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131(6):1240–51.
- [237] **Kroll TM, Bommiasamy H, Boissy RE, et al.** 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005;124(4):798–806.
- [238] **Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, et al.** Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med* 2013;5(174):174ra28.
- [239] **Levandowski CB, Mailloux CM, Ferrara TM, et al.** NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1beta processing via the NLRP1 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(8):2952–6.

- [240] **Yu R, Broady R, Huang Y, et al.** Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. *PLoS One* 2012;7(12):e51040.
- [241] **van den Boorn JG, Jakobs C, Hagen C, et al.** Inflammasome-dependent induction of adaptive NK cell memory. *Immunity* 2016;44(6):1406–21.
- [242] **Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE.** Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol* 2013;25(6):676–82.
- [243] **Vega VL, Rodriguez-Silva M, Frey T, et al.** Hsp70 translocates into the plasma membrane after stress and is released into the extracellular environment in a membrane-associated form that activates macrophages. *J Immunol* 2008;180(6):4299–307.
- [244] **Mosenson JA, Eby JM, Hernandez C, et al.** A central role for inducible heat-shock protein 70 in autoimmune vitiligo. *Exp Dermatol* 2013;22(9):566–9.
- [245] **van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellemijn TA, et al.** Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2220–32.
- [246] **Rork JF, Rashighi M, Harris JE.** Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(4):463–9.
- [247] **Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, et al.** CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci translational Med* 2014;6(223):223ra23.
- [248] **Regazzetti C, Joly F, Marty C, et al.** Transcriptional analysis of vitiligo skin reveals the alteration of WNT pathway: a promising target for repigmenting vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2015;135(12): 3105–14.
- [249] **Wang X, Wang Q, Wu J, et al.** Increased expression of CXCR3 and its ligands in vitiligo patients and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1318–26.

- [250] **INSERM U. U1035 INSERM, INSERM U1035** – Universités de Bordeaux, projets [Internet]. U1035 INSERM; 2019 [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: [https://u1035.inserm.fr/fr/projet/3.1\\_Vitiligo-et-troubles-pigmentaires-associes-a-l-inflammation](https://u1035.inserm.fr/fr/projet/3.1_Vitiligo-et-troubles-pigmentaires-associes-a-l-inflammation)
- [251] **Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al.** Vitiligo: a comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:473–91.
- [252] **Handa S, Dogra S.** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:207–10.
- [253] **Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R.** Childhood vitiligo: clinicoepidemiologic profile of 268 children from Kumaun region of Uttarakhand, India. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:348–53.
- [254] **Cho S, Kang H-C, Hahm J-H.** Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:189–93.
- [255] **Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al.** Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:954–8
- [256] **Gan EY, Cario-André M, Pain C, et al.** Follicular vitiligo: a report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1178–84.
- [257] **Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA.** Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:948–54.
- [258] **Silverberg JL, Silverberg NB.** Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:309–18.
- [259] **Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al.** Revised classification/ nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25:E1–13.

- [260] **Hu Z, Liu J-B, Ma S-S, Yang S, Zhan XJ.** Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:114–6.
- [261] **Ezzedine K, Gauthier Y, Léauté-Labrèze C, et al.** Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:965–71.
- [262] **Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al.** Halo naevi and leukotrichia are strong predictors of the passage to mixed vitiligo in a subgroup of segmental vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;166:539–44.
- [263] **Neri I, Russo T, Piccolo V, Patrizi A.** Mixed vitiligo in childhood: a study on 13 Italian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e140–1.
- [264] **Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, et al.** Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol.* 2015;172:716–21.
- [265] **Ezzedine K, Silverberg N.** A practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. *Pediatrics.* 2016;138:e20154126.
- [266] **Paller AS, Mancini AJ.** Disorders of pigmentation. In: Paller AS, Mancini AJ, editors. *Hurwitz clinical pediatric dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 265-305.
- [267] **Mazereeuw-Hautier J, Harper J. Vitiligo. In: Harper J, Oranje A, Prose N,** editors. *Textbook of pediatric dermatology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 1041-56.
- [268] **Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP.** Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:220-3.
- [269] **Schwartz RA, Janniger CK.** Vitiligo. *Cutis.* 1997; 60:239-44.

- [270] **Crowson AN, Carlson-Sweet K, Barnhill RL.** Disorders of Pigmentation. In: Barnhill RL, Crowson RL, editors. Textbook of dermatopathology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p. 359-79.
- [271] **Taieb A.** Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2000;13:41-7.
- [272] **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al.** Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16(3):208–14.
- [273] **Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al.** Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in prepubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;167(3):490–5.
- [274] **Handa S, Dogra S.** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003;20(3):207–10.
- [275] **Fernandes NC, Campos MM.** Childhood vitiligo and thyroid disease. *An Bras Dermatol* 2009;84:200–2.
- [276] **Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, et al.** High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:236–41.
- [277] **Afsar FS, Isleten F.** Prevalence of thyroid function test abnormalities and thyroid autoantibodies in children with vitiligo. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(6):1096–9.
- [278] **Silverberg NB. Pediatric vitiligo.** *Pediatr Clin North Am* 2014;61(2):347–66.
- [279] **Stierman SC, Tierney EP, Shwayder TA.** Halo congenital nevocellular nevi associated with extralesional vitiligo: a case series with review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009;26:414–24.

- [280] **Patrizi A, Bentivogli M, Raone B, et al.** Association of halo nevus/i and vitiligo in childhood: a retrospective observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(2):e148–52.
- [281] **Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, et al.** Melanocyte detachment after skin friction in nonlesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148(1):95–101.
- [282] **Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, et al.** Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer* 2003;98(10):2282–90.
- [283] **Wang H, Bright A, Xin B, et al.** Cutaneous dyspigmentation in patients with ganglioside GM3 synthase deficiency. *Am J Med Genet A* 2013;161A(4): 875–9.
- [284] **Ho N, Pope E, Weinstein M, et al.** A double-blind, randomized, placebo controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol* 2011;165(3):626–32.
- [285] **Linthorst Homan MW, de Korte J, Grootenhuis MA, et al.** Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol* 2008;159:915–20.
- [286] **Marks MS, Seabra MC.** The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(10):738–48.
- [287] **Minwalla L, Zhao Y, Le Poole IC, et al.** Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes in vitro. *J Invest Dermatol* 2001;117(2):341–7.
- [288] **Schaffer JV, Bologna JL.** The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1477–85.
- [289] **Silverberg JI, Silverberg NB.** Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2014;31(3):309–18.

- [290] **Manzoni AP, Weber MB, Nagatomi AR, et al.** Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders. *An Bras Dermatol* 2013;88(6):894–9.
- [291] **Isenstein AL, Morrell DS, Burkhart CN.** Vitiligo: treatment approach in children. *Pediatr Ann* 2009;38:339–44
- [292] **Tomita Y, Miyamura Y, Kono M et al.** Molecular bases of congenital hypopigmentary disorders in humans and oculocutaneous albinism 1 in Japan. *Pigment Cell Res* 2000;13(Suppl. 8):130–134.
- [293] **Milde P, Hauser U, Simon T et al.** Expression of 1,25- dihydroxyvitamin D3 receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991;97:230–239.
- [294] **Schallreuter-Wood KU, Pittelkow MR, Swanson NN.** Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1996;288:11-3.
- [295] **Abdel-Malek ZA, Ross R, Trinkle L, Swope V, Pike JW, Nordlund JJ.** Hormonal effects of vitamin D3 on epidermal melanocytes. *J Cell Physiol* 1988;136:273-80.
- [296] **Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Boissy RE, Rheins LA.** Pigment cell biology: An historical review. *J Invest Dermatol* 1989; 92:53-9.
- [297] **Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E.** Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001;145:472-5.
- [298] **AlGhamdi K, Kumar A.** Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:749-57.
- [299] **Dahl MV.** Imiquimod: A cytokine inducer. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S205-8.
- [300] **Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, Ohkawara A.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 1997;15:207-13.

- [301] **Penna G, Adorini L.** 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-11.
- [302] **Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R.** Dendritic cell modulation by 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: A vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6800-5.
- [303] **Birlea SA, Costin GE, Norris DA.** Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 2008;9:345-59.
- [304] **Lemire JM, Archer DC.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87:1103-7.
- [305] **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37:552-8.
- [306] **Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68-72.
- [307] **Cantorna M, Munsick TC, Bemiss C, Mahon BD.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-52.
- [308] **Van Etten E, Branisteanu DD, Overbergh L, Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C.** Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone. *Bone* 2003;32:397-404.

- [309] **Taieb A**, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus: EDF vitiligo guidelines. *British Journal of Dermatology*. janv 2013;168(1):5-19.
- [310] **Li Q-L, Wu Y-H, Niu M, Lu X-J, Huang Y-H, He D-H**. Protective effects of tacalcitol against oxidative damage in human epidermal melanocytes. *Int J Dermatol* 2017;56:232-8.
- [311] **AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N**. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):750.
- [312] **Amano H, Abe M, Ishikawa O**. First case report of topical tacalcitol for vitiligo repigmentation. *Pediatr Dermatol* 2008;25:262-4.
- [313] **Parsad D, Saini R, Verma N**. Combination of PUVA-sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-170.
- [314] **Travis LB, Silverberg NB**. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004;21:495-498.
- [315] **Kumaran MS, Kaur I, Kumar B**. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:269-273.
- [316] **Travis LB, Silverberg NB**. Calcipotriene and Corticosteroid Combination Therapy for Vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004;21:495-8.
- [317] **Kumaran M, Kaur I, Kumar B**. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2006;20:269-73.
- [318] **Wu C-S, Yu C-L, Wu C-S, Lan C-CE, Yu H-S**. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol* 2004;13:755-63.









- [319] **Gläser R, Röwert J, Mrowietz U.** Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1998;139:148–51.
- [320] **Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T.** Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>" *Endocrinology* 1983; 113:1950-1957
- [321] **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
- [322] **de Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB.** Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010
- [323] **Ståhle M, Atakan N, Boehncke W-H, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al.** Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *JDDG J Der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2010;8:812–8.
- [324] **Krayenbühl B H, Elsner P.** Allergic and irritant contact dermatitis to calcipotriol. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 78–80.
- [325] **Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A et al.** Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 1–8.
- [326] **Bruynzeel D P, Hol C W, Nieboer C.** Allergic contact dermatitis to calcipotriol. *Br J Dermatol* 1992; 127: S66
- [327] **Frosch P, Rustemeyer T.** Contact allergy to calcipotriol does exist. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 66–71.
- [328] **Shah KN.** Diagnosis and Treatment of Pediatric Psoriasis: Current and Future. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:195–213

- [329] **Sorensen H, Binderup L, Calverley M J, et al.** In vitro metabolism of calcipotriol (MC 903), a vitamin D analogue. *Biochem Pharmacol* 1990;39:391-3.
- [330] **Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N.** Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex®) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135:390–3.
- [331] **Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al.** Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203–8.
- [332] **Park SB, Suh DH, Youn J II.** A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1999;16:321–5.
- [333] **Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM.** Vitamin D in cutaneous carcinogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. nov 2012;67(5):817.e1-817.e11.
- [334] **Miller SA, Coelho SG, Yamaguchi Y, Hearing VJ, Beer JZ, de Gruijl F.** The Evaluation of Noninvasive Measurements of Erythema as a Potential Surrogate for DNA Damage in Repetitively UV-exposed Human Skin. *Photochem Photobiol* 2017;93:1282–8.
- [335] **Hanneman KK, Scull HM, Cooper KD, Baron ED.** Effect of Topical Vitamin D Analogue on In Vivo Contact Sensitization. *Arch Dermatol [Internet]*. 1 oct 2006 [cité 26 mars 2021];142(10). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx>.
- [336] **Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, Philipsen PA, Thieden E, Olsen P, et al.** Sun and Ski Holidays Improve Vitamin D Status, but Are Associated with High Levels of DNA Damage. *J Invest Dermatol* 2014;134:2806–13.

# 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.*





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 163

سنة : 2021

# أهمية استعمال الفيتامين د ونظائره في طب جلد الأطفال

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

**السيد يوسف بان الحق**

المزاد في 23 دجنبر 1993 بالقيبطرة

لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

**الكلمات الأساسية :** فيتامين د؛ الأمراض الجلدية لدى الطفل؛ الصدفية؛ البهاق؛  
التهاب الجلد التأتبي

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية