



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



ANNEE : 2021

THESE N° : 97

LE ROLE DE L'OFFICINALISTE DANS LA PRISE EN CHARGE DU VITILIGO

THESE

Présentée et soutenue publiquement le / /2021

PAR

Mme KHALOUFI Fatima-Zahra

Née le 20 Mars 1997 à Rabat

*Pour l'obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

MOTS CLES : Vitiligo - mélanine- Traitement - dermocorticoïdes

Membres du Jury :

Monsieur Rachid ELJAOUDI

Professeur de toxicologie

Président

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de toxicologie

Rapporteur

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de pharmacie clinique

Juge

Monsieur Imane ZAKARIYA

Professeur de pharmacognosie

Juge



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur 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

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

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

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-physiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-physiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-physiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
[Khalifa](#)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh](#)

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

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

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie

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 *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

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

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

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétiq
Neurologie
Ophtalmologie

Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAYDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

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

Novembre 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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 *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI 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 *
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 *

Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
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

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	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 <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	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 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ [٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DEDICACES

A DIEU

Le Tout Puissant, le très Miséricordieux

Source de toute connaissance

Qui m'a toujours guidé et qui m'a donné la santé et la volonté d'étudier.

Louange à ALLAH d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

C'est grâce à lui que ce présent mémoire a vu le jour.

A MA TRES CHERE MERE,

Source inépuisable de bonheur, de tendresse et de sacrifice.

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

Tu as guetté mes pas et m'as couvé d'affection.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours

Pour mener à bien mes études.

Le fait que tu sois fière de moi me comble de joie.

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon dévouement, mon respect et ma reconnaissance.

Tu es toute ma vie, je te dois tout...

Je t'aime.

Puisse Dieu le tout puissant te donner longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRES CHER PERE,

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes

Soient-elles ne sauraient exprimer

Ma gratitude et ma reconnaissance.

Pour toutes les leçons que tu m'as apprises, pour tous les conseils

En or que tu m'as donné et qui ont forgé ma personnalité

Pour me préparer comme une guerrière à recevoir les coups de la vie.

Je te dois ce que j'étais hier, ce que je suis aujourd'hui, ce que je serai demain et

je te promets de rester sur cette voie

Et ne jamais te décevoir.

Merci d'être un pilier important dans ma vie

Merci de m'avoir épaulé du mieux que tu as pu depuis ma tendre enfance.

Je t'aime d'un amour inconditionnel.

Que Dieu te bénisse.

A MA SŒUR CHERIE,

Merci de me suivre et de m'encourager dans mes projets,
Ton support fait une grande différence dans ma vie.
Tout mon respect et mon affection vont dans ta direction.

A MON TRES CHER GENDRE

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Que Dieu te garde et protège ta petite famille.

A MON TRES CHER FRERE,

Saches que je suis tellement chanceuse de t'avoir comme frère, tout
m'émerveille en toi.
Je t'aime de tout mon cœur.

A MA GRAND-MERE MATERNELLE

Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que
tu n'as jamais cessé de formuler dans tes prières.
Que Dieu te donne bonne santé et longue vie parmi nous.

**À LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS
ET MON GRAND-PERE MATERNEL**

J'aurais souhaité votre présence mais le destin
Ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble.
Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière
pour vos âmes.

**A MES ONCLES ET MES TANTES
ET LEURS PETITES FAMILLES,**

en témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression
de mes sentiments les plus chaleureux.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.
Puisse Dieu vous procurer santé et bonheur.

A MERYAM DRISSI,

Une cousine et amie de cœur, Je ne pourrais jamais oublier les moments
agréables que nous avons passés ensemble. Plus qu'une amie tu as été une sœur,
une confidente, une complice.

Tu restes la personne dont je me sens la plus proche.
Par ce travail je te témoigne mon amitié et mon affection.
Que notre amitié sera éternelle...

A MES AMIS,

Qui ont été à mes côtés pendant toutes ces années et qui ont été d'un soutiensans faille. Merci de m'avoir accompagné et soutenu.

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite et de bonheur.

UN SPECIAL REMERCIEMENT A

Issam Kettani, Rime Benneftah, Hamza Goura, kenza Benothmane,

HindSlimani, Ayoub Chami...

Qui m'ont motivé et soutenu dans toutes les situations possibles.

A LA MEMOIRE DE

BACHIR M'HIN ET KHALID MOLATO

J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous partagiez

Ce bonheur. Puisse Dieu vous réserver sa démenche à sa bien

large miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis

auprès des prophètes et des saints.

A LA MEMOIRE DE

MON ONCLE,

Qui nous a quitté trop tôt, que Dieu le tout puissant

T'accueille dans son paradis.

A TOUS MES PROMOTIONNAIRES

(HAMZA-AMINE-NASSIM-ALI-REDA-YASSIR...)

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET DONT J'AI OMIS DE CITER LE NOM.

A TOUS MES MAITRES, DEPUIS LA MATERNELLE JUSQU'A LA FACULTE,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect.

ET ENFIN

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible

tâche de soulager l'être humain et d'essayer

de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

EL JAUDI RACHID

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse.

Votre compétence professionnelle incontestable

Ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration

et le respect de tous.

Veillez, cher maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre

haute considération, de notre grande reconnaissance

et de notre profonde gratitude.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

BOUSLIMAN YASSIR

Je vous remercie pour la qualité de votre
Encadrement exceptionnel, pour votre patience,
Votre rigueur et votre disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.
J'ai eu la chance que vous soyez mon encadrant.
Je vous prie, professeur de trouver dans ce travail, la marque de mon estime et
mon admiration pérenne.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR

TADLAOUI YASMINA

J'ai eu l'honneur de travailler avec vous
et de m'encadrer dans ce travail.

Vous êtes le professeur qui a réussi à nous inspirer.

Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances

Et de nous avoir guidé durant toutes ces années.

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.

Ce travail, c'est le vôtre, il serait incongru de vous en remercier.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR

IMANE **ZAKARIYA**

Nous vous remercions sincèrement
pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi cet honorable jury.
Nous vous exprimons notre profonde admiration
Pour La sympathie et la gentillesse
qui émanent de votre personne.
Soyez assuré, cher maitre, de notre haute
vénération et notre grande estime.

NOS REMERCIEMENTS S'ADRESSENT EGALEMENT
A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET
DE PHARMACIE DE RABAT,

Pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré
leurs charges académiques et professionnelles.



INTRODUCTION

CHAPITRE-1

I- PHYSIOPATHOLOGIE

- 1- Historique et Définition du vitiligo
- 2- Epidémiologie
- 3- Diagnostic
- 4- Types du vitiligo

II- PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

- 1- Phénotypes
- 2- Histologie
 - a. L'épiderme
 - b. Le derme
 - c. L'hypoderme
- 3- Physiologie du mélanocyte
- 4- La mélanogenèse
 - 4.1 La tyrosinase
 - 4.2 Les mélanines
 - 4.3 Formation des mélanosomes

CHAPITRE-2

I- LA PATHOGENESE

- 1- L'origine génétique
- 2- La théorie auto-immune
- 3- Stress oxydants et radiations UV
- 4- L'origine neurogène
- 5- La mélanocytorrhagie
- 6- Défaut d'adhésion des mélanocytes
- 7- Inhibiteurs de mélanogenèse
- 8- La théorie biochimique

II- PATHOLOGIES ASSOCIEES AU VITILIGO

- 1- Les affections thyroïdiennes
- 2- Le diabète insulino-dépendant
- 3- La maladie de Biermer (anémie pernicieuse)
- 4- La maladie d'Addison
- 5- Le lupus érythémateux disséminé

CHAPITRE-3

I - LES TRAITEMENTS DU VITILIGO

1- Les traitements médicamenteux

- 1-1 Les corticoïdes
- 1-2 Les injections intra lésionnelles de corticoïdes
- 1-3 Les corticoïdes par voie systémique
- 1-4 Les immuno- modulateurs topiques (Tacrolimus, Pimécrolimus)

II-LES ANALOGUES DE LA VITAMINE

- II-1 Le calcipotriol
- II-2 La vitaminothérapie

III - LA PHOTOTHERAPIE

IV – AUTRES THERAPIES

- i- Homéopathie
- ii- Phytothérapie

CHAPITRE-4

I- CONSEIL ET SUIVI DU VITILIGO AU SEIN DEL'OFFICINE

A- Les conseils relatifs aux traitements

- 1- La corticothérapie
- 2- Les immunosuppresseurs topiques

B- Les conseils en dermo- cosmétiques

- 1- Vitiligo et soleil
- 2- Vitiligo et frottements

C- Photoprotection et recommandation de bon usage

D- Autres solutions

- 1- Make-up
- 2- Tatouage médical
- 3- Auto-bronzants
- 4- La dépigmentation

E- Vitiligo et Grossesse

F- La vaccination et vitiligo

G- L'impact sur la qualité de vie

- Le soutien psychologique

CONCLUSION

RESUME

REFERENCES

LISTE DES FIGURES

Figure 1 plaques blanches de vitiligo au niveau des mains	21
Figure 2 Le diagnostic repose sur la lampe Wood qui en cas de vitiligo y'a une émission de fluorescence blanche laiteuse.....	24
Figure 3 Les différents types de vitiligo illustrés du focal à l'universalis.....	26
Figure 4 illustration du vitiligo type focal.....	28
Figure 5 Le phénomène de Koebner.....	28
Figure 6 Illustration du vitiligo type segmentaire	29
Figure 7 Illustration du vitiligo type universalis.....	30
Figure 8 Vitiligo vulgaris	31
Figure 9 Vitiligo chez une fille de teint foncé	33
Figure 10 Un petit garçon et un chien tous les deux atteints de vitiligo.....	33
Figure 11 schéma de la structure de la peau.....	36
Figure 12 coupe schématique des différentes couches de l'épiderme(71).....	39
Figure 13 Vue par microscope électronique à transmission (MET) d'un mélanocyte (MC) dans la couche basale de l'épiderme de la peau humaine	41
Figure 14 1) Un mélanocyte (MC) humain observé par microscopie électronique à transmission dans une peau humaine (x10000) 2) un MC humain montrant les mélanosomes (x20000).....	42
Figure 15 schéma qui montre les réactions de transformation de la tyrosine en mélanine.....	43
Figure 16 Les 3 étapes clés de la mélanogenèse	45
Figure 17 La molécule de mélanine	47
Figure 18 Formation des mélanosomes vue au ME	48
Figure 19 une cellule normale subissant un stress oxydatif ce qui l'endommage et lui fait perdre sa fonctionnalité	55
Figure 20 Les mécanismes photo- biologiques déclenchés par l'exposition de la peau aux rayonnements du soleil.....	56

Figure 21 Le neuropeptide Y	58
Figure 22 vue antérieure de la glande thyroïde	67
Figure 23 structure chimique du clobetasol propionate	77
Figure 24 Une suspension stérile d'acétonide de triamcinolone de 5ml	81
Figure 25 Pommade Protopic tube 30g	84
Figure 26 structure chimique du tacrolimus	87
Figure 27 les tâches de vitiligo chez une patiente ayant et après traitement par tacrolimus.....	87
Figure 28 structure chimique du Calcipotriol- formule chimique C ₂₇ H ₄₀ O ₃	89
Figure 29 Elidel (pimécrolimus) crème 1% à usage topique	96
Figure 30 patiente ayant le vitiligo, avant et après camouflage.....	96
Figure 31 Résultat d'une pigmentation dermique sur une peau vitiligineuse.....	96
Figure 32 structure chimique du Dihydroxyacétone	96

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	L'acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	L'acide ribonucléique
CAPM	Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc)
CAT	La catalase
CL	Cellules de Langerhans
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
CSI	Corticostéroïdes intra-lésionnels
DC	Dermocorticoïdes
DHI	5,6-dihydroxyindole
DHICA	DHI-2-carboxylic Acid
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanine
FDA	Food and Drug Administration
FPS	Facteur de protection solaire
GP	La glutathion peroxydase
GZMB	Granzyme B
HLA	Human leucocyte antigen
HQ	L'Hydroquinone
ILCS	Injections intra lésionnelles de corticoïdes
IP	Indice de protection
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
KC	Kératocyte
MART	L'antigène de mélanome reconnu par les cellules T 1
MBEH	L'ester éthylique de monobenzone

MC	Mélanocyte
MET	Microscope électronique à transmission
MTAI	Maladie thyroïdienne auto-immune
NADPH	La nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NBUVB	Narrowband UVB
NFAT	La translocation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés
NOS	L'oxyde nitrique synthase
NPY	Le neuropeptide Y
OMP	La thérapie orale par mini-pulsations
PUVA	Psoralène et UVA
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SOD	La superoxyde dismutase
SPA	Syndromes poly glandulaires auto-immuns
SPF	Sun protection factor
TA	Acétonide de triamcinolone
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TREG	Les cellules T régulatrices
TRIF Tir	Domain-containing adaptor inducing interferon-beta
TRP	Tyrosinase-related protein
TYR	Tyrosinase
UV	Ultra-violets
UVA	Ultraviolet A
UVB	Ultraviolet B
VNS	Vitiligo non segmentaire
VS	Vitiligo segmentaire
%	Pourcentage

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 classification des types de peau (55)	35
Tableau 2 La classification des DC en fonction du niveau d'activité anti-inflammatoire(180) .	74
Tableau 3 Modification retentissant sur la solubilité ou la pénétration	78
Tableau 4 La totalité des symptômes et les médicaments homéopathiques couramment utilisés pour les traiter (218).....	95

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La peau est la barrière physique par excellence du corps humain. En effet, elle lui sert de bouclier luttant contre les agressions externes. Elle représente également un vecteur sensoriel et un régulateur homéostatique (1).

Mais son rôle ne se limite pas exclusivement à ces fonctions puisqu'elle est aussi un support identitaire porteur de sens et le témoin de notre histoire.

Le vitiligo est un trouble courant de dépigmentation mélanocytopenique observé dans le monde entier. Il se caractérise par des macules dépigmentées de couleur blanc laiteux de taille et de forme variables. Bien qu'il n'entraîne pas de restriction de la capacité de travail ou de l'espérance de vie, le défigurement cosmétique résultant du vitiligo peut entraîner un traumatisme psychosocial pour le patient et peut avoir un impact important sur la vie de celui-ci.

Il faut donc adopter une approche positive en expliquant au patient la nature du processus de la maladie, le pronostic probable et la manière de la traiter avec les résultats attendus est recommandés.

Malgré qu'il n'existe pas encore de véritable remède miracle pour le vitiligo, de nombreuses options peuvent conduire à des résultats satisfaisants chez la plupart des patients.

Les patients atteints de vitiligo doivent pouvoir accéder facilement à des informations crédibles sur leur maladie. En outre, les effets psychologiques du vitiligo peuvent causer une morbidité importante pour les personnes affectées.

Malheureusement, ces questions ne peuvent pas toujours être abordées lors d'une visite typique au cabinet. Un manque d'information sur la maladie et de soutien psychologique peut conduire à une mauvaise observance, et entraîner des résultats insatisfaisants (2).

Quelle est donc la place du pharmacien d'officine dans le suivi de cette dermatose ? et, que doit-il faire pour répondre aux besoins des patients atteints ?

Heureusement, les patients peuvent être orientés vers une variété de ressources pour les aider dans leur partenariat avec leur pharmacien dans la gestion de leur maladie.

Le présent travail consiste en une revue de littérature actualisée, traitant le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du vitiligo.

CHAPITRE 1

GENERALITES

I- Physiopathologie 1—

Historique et définition

1.1-Histoire

Etymologiquement, le terme « vitiligo » pourrait émaner des mots latins « *vitium* » faisant référence à un manque ou à une carence. Il n'existe cependant pas de consensus quant à son premier usage. En effet, si certains l'attribuent à l'Antiquité, d'autres affirment que les travaux du médecin *Celsus De Medicina*¹ en sont l'origine (4).

Dès le XVI^e siècle, le praticien italien Mercurialis² s'est intéressé aux dermatoses dépigmentantes et a édité son premier ouvrage scientifique à ce sujet. Mais ce n'est qu'en 1819 que Giosuè Sangiovanni³ pourra élaborer une description des mélanocytes chromatophores. Puis, vers la fin du XIX^e siècle, le rôle du stress dans l'apparition de cette pathologie a été prouvé. Par ailleurs, en 1903, Nels Ryberg Finsen a conçu un dispositif permettant d'optimiser l'exposition aux rayons du soleil de façon ciblée qui lui a valu le prix Nobel de médecine (4,8).

Dès le début du XX^e siècle, les travaux de recherche se sont intéressés à la mélanogenèse⁴. En effet, en 1917, le rôle régulateur de la tyrosinase dans le processus de production de la mélanine a été prouvé. Ensuite vers la moitié du siècle dernier, le rôle de la génétique a également été soulevé puisque l'apparition fréquente du vitiligo au sein d'une même famille a été notifié (4).

Finalement, si la science évolue et lève le voile sur les ambiguïtés inhérentes à cette pathologie, la société ne suit pas cette cadence puisque l'acceptation et le respect de cette différence peinent à être au rendez-vous (4).

¹ Le noble romain *Cornelius Celsus* (25 av. J.-C.) a écrit une encyclopédie générale (*De Artibus*) traitant de nombreux sujets, dont certains avaient un contenu médical (*De Medicina*), un compendium en huit volumes, il est le document médical le plus important après les écrits d'Hippocrate (3).

² Mercuriale était un expert de la littérature médicale ancienne, dont il traduisit de nombreux ouvrages du grec en latin. Il est le plus célèbre pour son *De arte gymnastica*(5) en six volumes (1569), et le plus tristement célèbre pour avoir nié l'épidémie de peste de Venise de 1575 (6).

³ Giosuè Edoard Sangiovanni (15 janvier 1775 - 17 mai 1849) était un zoologiste italien, le premier professeur d'anatomie comparée en Italie et un des premiers représentants de l'évolution (7).

⁴ Voir chapitre 1 (page 43) de la présente thèse.

1.2 Définition

Qu'est-ce que le vitiligo ?

Le vitiligo est une dermatose dont les symptômes sont visibles. En effet, elle se manifeste par l'apparition de plaques blanches sur la peau. Celles-ci résultent d'une carence en mélanocytes qui sont responsables de la pigmentation de la peau par le biais de la mélanine (9).

Il est à noter cependant que les zones de la peau atteintes de vitiligo ne causent pas de sensations de démangeaison, de douleur ou de brûlure et ne sont en aucun cas contagieuses (9).



(10)

Figure 1 plaques blanches de vitiligo au niveau des mains

2 Epidémiologie

Le vitiligo est la dermatose la plus répandue à l'échelle mondiale. En effet, la prévalence du vitiligo représente environ 0,5 % et 2 % de la population mondiale (11). Par ailleurs, sa fréquence est estimée entre 0,1 et 2% (12).

En outre, le vitiligo ne fait aucune discrimination en fonction de l'âge, du genre, de l'origine ou encore de la pigmentation de la peau (18). Cependant, les femmes ont plus tendance à avoir recours à des consultations médicales en raison de la pression sociale liée à leur apparence physique (13).

Les premières manifestations du vitiligo se font chez la majorité des patients avant la trentaine. Enfin, près de la moitié des sujets affectés, ont été touchés par cette pathologie avant leur vingtaine (16 ; 17). L'âge moyen de présentation est de 22-24 ans (2,11,14).

3 Le diagnostic

La perte de mélanine épidermique dans les lésions de vitiligo produit une fenêtre à travers laquelle l'auto fluorescence induite par la lumière du collagène dermique peut être observée, ce qui donne lieu à un éclat bleu-blanc brillant (15,16).

La dermoscopie par rapport à l'histopathologie de routine dans le diagnostic des lésions évolutives de vitiligo peut éviter la nécessité d'une biopsie cutanée dans les cas douteux (15).

Elle est aussi utile pour distinguer d'autres lésions hypo pigmentées. L'utilité de la dermoscopie dans le diagnostic du vitiligo est maintenant bien établie. Chuh et Zawar ont noté un modèle de dépigmentation avec des réservoirs résiduels de pigment périfolliculaire signifiant un vitiligo actif ou repigmentant (17). Meng et al. ont étudié 176 patients présentant divers types de dépigmentation, dont 97 avaient un vitiligo. Ils ont observé une pigmentation périfolliculaire résiduelle chez 57 (91,9%) des 62 patients présentant un vitiligo progressif et 22 (62,9%) des 35 patients présentant un stable(18). Cependant, la pigmentation résiduelle périfolliculaire était absente chez les 79 patients présentant une dépigmentation sans vitiligo. La présence de télangiectasies, de réservoirs précoces de pigmentation et d'une hyperpigmentation péri lésionnelle était liée au stade du vitiligo et à l'histoire du traitement des patients (19).

Le diagnostic du vitiligo se fait de façon clinique à travers l'observation de macules acquises, d'un blanc crayeux (20).

Un outil reste indispensable pour favoriser la précision de ce diagnostic. Il s'agit de la lampe de Wood qui permet de vérifier la dépigmentation des zones actuellement blanches et de déterminer celles qui le deviendraient potentiellement. Et ce, à travers l'émission d'un rayonnement UV à grande longueur d'onde, également appelé lumière noire, équipé d'un filtre qu'on appelle " filtre Woods" (2).



(21,22) Figure 2 Le diagnostic repose sur la lampe Wood qui en cas de vitiligo y'a une émission de fluorescence blanche laiteuse

4 Les types du vitiligo (fig.3)

Le vitiligo est une dermatose qui se présente sous l'aspect d'une dépigmentation progressive de la peau. Cette achromie s'explique par la perte des mélanocytes qui synthétisent normalement la mélanine, le principal pigment colorant la peau (23).

Le vitiligo est actuellement classé en vitiligo non segmentaire (VNS), vitiligo segmentaire (VS) et vitiligo indéterminé/non classé (24,25).

Formes localisées :

- a. Focale
- b. Forme segmentaire
- c. Forme muqueuse

Formes généralisées :

- a. Universalis
- b. Vulgaris
- c. Acrofaciale
- d. Mixte

- On parle de **vitiligo universalis**, lorsque les tâches s'étendent sur l'ensemble du corps humain. C'est une dépigmentation acquise complète ou presque complète de la peau (26). En outre, le terme « **leucotrichie**⁵ » fait référence à la dépigmentation des poils.
- On parle de **vitiligo mucosal**, lorsque les dépigmentations sont localisées uniquement au niveau des muqueuses (28) .

⁵La leucotrichie signifie la blancheur des cheveux dans une circonscrite région (27).

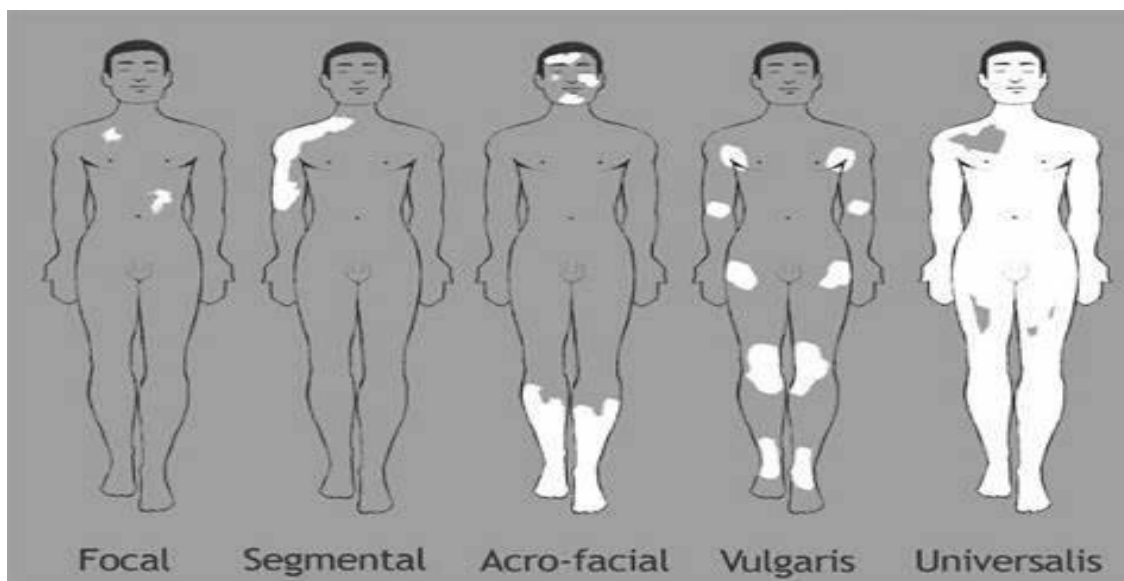


Figure 3 Les différents types de vitiligo illustrés du focal à l'universalis

(29)

La classification clinique du Vitiligo se fait selon trois types

1- Vitiligo focal (Fig.4)

Également appelé « vitiligo localisé », le vitiligo focal est un sous-type de vitiligo non classé qui se distingue par la manifestation aléatoire sur le corps d'une tâche de taille restreinte sur une partie limitée de la peau, sans que celle-ci ne se développe davantage au bout de 2 ans (2,30). En revanche, ces lésions peuvent se développer avec le temps et tendre vers un autre type de vitiligo (segmentaire ou non segmentaire) (2,30) et peuvent être dues au phénomène de Koebner*(31) (32).

Une revue de littérature nous a permis d'identifier deux enquêtes qui ont essayé de suivre le développement éventuel du vitiligo focal au fil du temps. Les deux ont révélé qu'au bout des deux premières années de suivi, le vitiligo focal pouvait évoluer vers un vitiligo non segmentaire (30,33). Par ailleurs, au-delà des deux ans, ce risque de mutation vers un vitiligo non segmentaire n'est pas écarté, même après une période de plus de 2 ans de stabilisation puisqu'il n'y a aucun moyen clinique prédictif (30,33).

***Qu'est-ce que le phénomène de Koebner ?**

Le phénomène de Koebner⁶ se produit lorsqu'un traumatisme de la peau provoque une lésion cutanée. La quantité de traumatisme nécessaire peut être très faible, parfois, il suffit de frotter la peau pour qu'une lésion se développe.

Il a été décrit pour la première fois par Heinrich Koebner⁷ en 1876 (35). Il désigne l'apparition de nouvelles lésions d'une dermatose qui existait auparavant sur des zones lésées au niveau d'une peau par ailleurs saine. Il est également connu sous le nom de phénomène de Köbner et de réponse isomorphe (36)(Fig.5).

⁶ Il est défini par la répartition préférentielle de la dépigmentation sur les zones subissant fréquemment des microtraumatismes. Ceci peut donc expliquer l'apparition soudaine du vitiligo (32)

⁷ Heinrich Koebner n'est pas seulement connu pour être le "père" du phénomène Koebner, mais aussi en tant que fondateur de la clinique universitaire de dermatologie et pionnier de la dermatologie à Breslau (34).

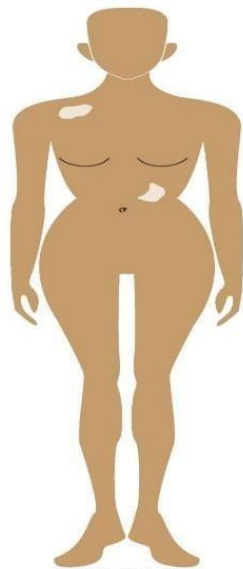


Figure 4 illustration du vitiligo type focal



Figure 5 Le phénomène de Koebner (36)

2- Vitiligo segmentaire (VS)

Le VS représente 10 à 15% de tous les types de vitiligo (20). Il est caractérisé par des macules dépigmentées impliquant strictement un ou plusieurs segments du corps. Ces lésions ne traversent jamais la ligne médiane. L'atteinte des poils du corps est plus fréquente dans le cas du VS que dans le cas du VNS. Le VS a un début rapide et progressif, mais seulement jusqu'à 6-24 mois après lesquels une extension supplémentaire peut rarement être observée. Il peut être uni-, bi- ou plurisegmentaire selon le nombre de lésions (2).

En outre, ce type de vitiligo est défini comme unilatéral ou en forme de bande (vitiligo asymétrique). Dans le VS, l'implication précoce du réservoir de mélanocytes folliculaires est fréquente et la maladie se stabilise rapidement en quelques mois. Les données épidémiologiques montrent également un âge d'apparition plus précoce (20,37).

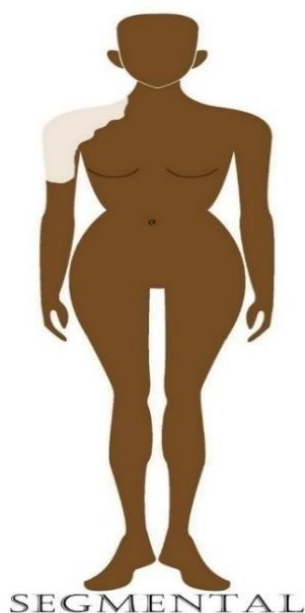


Figure 6 Illustration du vitiligo type segmentaire

3- Vitiligo non-segmentaire (VNS)

Le VNS est la variante la plus courante du vitiligo, et représente près de 80 % de tous les cas. Le VNS se caractérise par des macules asymptomatiques, bien circonscrites, blanc laiteux impliquant plusieurs parties du corps, généralement de manière symétrique (20). La maladie peut débuter à n'importe quel endroit du corps, mais les doigts, les mains et le visage sont souvent les sites initiaux (20).

Au sein du VNS, plusieurs sous-phénotypes ont été bien décrits, notamment acrofaciale, muqueuse, généralisée, universel, mixte, et les formes rares (20).

Il convient de noter que des chevauchements entre ces formes peuvent se croiser ; par exemple, le VNS peut initialement présenter une forme acrofaciale, avec une évolution ultérieure vers la forme généralisée(20,38).

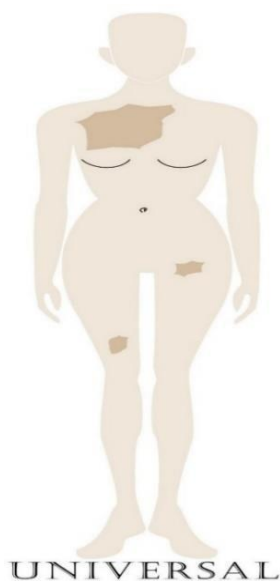


Figure 7 Illustration du vitiligo type universalis



(39)

Figure 8 Vitiligo vulgaris

4- Vitiligo pédiatrique

Le vitiligo pédiatrique désigne toute macula hypopigmentée qui survient chez l'enfant avant l'âge de 10 ans. Ces lésions peuvent même apparaître très tôt dans les premiers mois suivant la naissance du bébé (40).

Pour les peaux peu pigmentées (types clairs I à III), les premières lésions de vitiligo deviennent visibles après la première exposition au soleil, ce qui met en évidence le contraste entre peau saine et lésions leucoplasiques.

Le VS et le VNS ont été retrouvés, car la forme la plus fréquente chez l'adulte reste le VNS, mais le VS est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.

Le VS se caractérise par des lésions unilatérales qui ne dépassent pas la ligne médiane, généralement le long de la ligne de Blaschko⁸. La position la plus courante reste la forme adulte, avec le visage suivi du tronc, du cou et des membres. Certains individus développent un blanchiment total des cheveux, cils et sourcils. L'atteinte de la muqueuse orale est possible mais plus rare que chez l'adulte (0 à 13,3 %) [(42)(43)].

L'extension du vitiligo est très variable selon les patients. Handa et Dogra ont montré que 96,4 % des enfants avaient moins de 20 % de la surface corporelle atteinte et que 89,7 % avaient moins de 5 % de la surface corporelle atteinte (42). En général, l'atteinte cutanée dans le VNS est plus étendue que dans le VS (37).

Vitiligo Pédiatrique et maladies associées

Le vitiligo peut concerner des enfants ayant une histoire d'atopie, mais il n'est pas clairement démontré que cette association soit significative. Lorsque les deux maladies sont associées, il est parfois difficile de différencier les lésions de vitiligo de celles correspondant à une hypopigmentation post-inflammatoire secondaire à la dermatite atopique (44).

⁸ Les lignes de Blaschko sont des motifs cutanés non aléatoires et normalement invisibles sur la peau et des phanères, mais qui (extrêmement rares) peuvent devenir visibles chez l'être humain (41).



Figure 9 Vitiligo chez une fille de teint foncé

(45)



Figure 10 Un petit garçon et un chien tous les deux atteints de vitiligo

II- La physiologie de la peau

1- Les phototypes de la peau

L'expression de la couleur de la peau humaine est tributaire de plusieurs génotypes⁹. Le nombre des combinaisons possibles étant indéfini, les phénotypes susceptibles de s'exprimer le sont également, variant du brun le plus foncé aux teintes les plus claires (48). Environ 130 gènes de pigmentation ont été identifiés (44).

L'exposition au soleil altère la couleur naturelle de la peau en l'assombrissant. En effet, les rayons ultra-violet (UV) stimulent la production de la mélanine pour mieux protéger la peau contre ces irradiations chez les sujets dont le génome favorise la production d'eumélanines (49,50).

Actuellement, le test de typage cutané de Fitzpatrick, également appelé échelle de phototype de Fitzpatrick¹⁰, est utilisé en masse par les praticiens afin d'évaluer la réaction des sujets aux traitements du visage mais aussi la probabilité d'avoir un cancer de la peau (52,53).

⁹ Un même gène contient différentes informations codées au niveau de ses allèles, c'est-à-dire de ses séquences structurales. Chaque gène comporte en effet deux allèles hérités de chaque parent. De fait, le génotype peut être défini comme l'ensemble de cette composante génétique doublement sourcée et propre à chaque individu. Elle traduit certains traits particuliers d'un individu (47).

¹⁰ a été établie en 1975 par le dermatologue Thomas Fitzpatrick de la Harvard Medical School pour classer le teint d'une personne en fonction de sa tolérance à la lumière du soleil (51).

Tableau 1 classification des types de peau (54)

Echelle de Fitzpatrick - Classification des types de peau

Type de peau	Couleur de peau	Couleur des cheveux (claire à foncée)	Couleur des yeux (plus commune)	Description
I	Blanc ou très pâle	Blond	Bleu, gris, vert	Toujours brûlée, jamais bronzée
II	Teint pâle avec teint beige	Roux ou blond foncé	Bleu	Toujours brûlée, parfois bronzée
III	Beige à brun léger (olive)	Brun foncé	Brun foncé	Parfois brûlée, toujours bronzée
IV	Brun léger ou modéré	Noir	Brun	Rarement brûlée, toujours bronzée
V	Brun à brun foncé	Noir	Brun noir	Rarement brûlée, bronzée plus que la moyenne
VI	Brun foncé à noir	Noir	Noir	Jamais brûlée

2- L'histologie de la peau

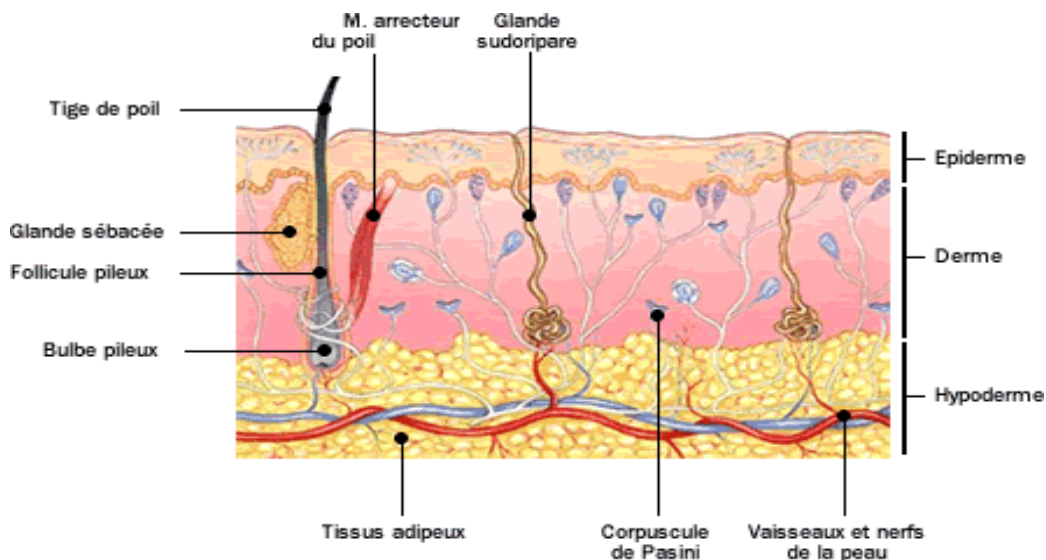
La peau, avec une surface de 1,5 à 2m² et un poids de 3,5 à 10 Kg est le plus grand organe du corps humain (55). Elle est la première ligne de défense contre les risques environnementaux externes. Ses principales fonctions sont :

- Protection du corps contre les agressions de l'environnement
- La réception des sensations du monde extérieur
- La régulation de l'équilibre hydrique et de la température corporelle
- Le stockage d'énergie dans le tissu adipeux, principalement sous la forme de triglycérides (56).
-

La structure de la peau est complexe, elle comporte deux couches principales (fig.11). La couche la plus élevée est l'**épiderme**. Il s'agit d'un épithélium stratifié squameux kératinisé.

Le derme est la deuxième couche, un tissu fibreux-collagène-élastique sous-jacent qui abrite des vaisseaux, des nerfs et des récepteurs sensoriels, il soutient l'épiderme.

L'hypoderme est la couche la plus profonde qui, dans la plupart des cas, est constituée en grande partie de coussinets d'adipocytes (57,58).



(59) Figure 11 schéma de la structure de la peau

L'épiderme

Il couvre la partie externe de la peau. Quatre cellules évidentes composent l'épithélium stratifié squameux kératinisé de l'épiderme. Les kératinocytes (KC) sont les plus fréquents (60). D'autres cellules moins abondantes et non épithéliales sont intercalées entre les KC à des endroits spécifiques. Ces cellules sont les mélanocytes (MC) producteurs de mélanine, les cellules de Merkel tactiles (61) et les cellules de Langerhans présentant des antigènes (fig. 12) (58,62).

L'épiderme est composé de deux couches :

- **La couche basale** : elle se situe en profondeur de l'épiderme composée de cellules formant une seule rangée de cellules dites basales (29). Elle contient plusieurs couches cellulaires : des kératinocytes, des mélanocytes, et elle est responsable du renouvellement cellulaire de la peau.
- **La couche cornée** : elle est en contact direct avec l'extérieur. Elle contient des cellules vieilles de kératinocytes provenant de la couche basale (fig.11) (63). Les cellules de la peau se renouvellent environ tous les 30 jours et ce rythme ralentit avec l'âge.

Les fonctions de l'épiderme

La fonction principale et la plus importante de la peau est de maintenir un environnement sûr qui permet à un organisme de protéger son ADN et de le reproduire. Cette fonction de barrière est principalement assurée par l'épiderme et fonctionne de manière bidirectionnelle comme une barrière physique en empêchant les éléments nocifs d'entrer et les éléments nécessaires à son bon fonctionnement de sortir.(58) . Par exemple, cette barrière empêche la perte de liquide, d'électrolyte et de protéine, et protège également contre les infections, les produits chimiques toxiques et les rayons ultraviolets (58,64).

Les cellules spécialisées de l'épiderme contribuent également à protéger le corps :

→ **Les cellules de Langerhans (CL) / Protection contre la pénétration microbienne/(fig.12)**

Les (CL) de l'épiderme et des épithéliums pluristratifiés appartiennent au système immunitaire. Ces cellules ont un éventail de fonctions très différentes, avec des implications qui vont bien au-delà de la peau, en raison de leurs propriétés de migration qui leur permettent d'informer les lymphocytes T dans les ganglions drainants (65). Elles agissent comme des gardes et alertent l'organisme lorsqu'elles détectent des substances étrangères, telles que des bactéries qui ne se trouvent pas habituellement sur notre peau. Cela active notre système immunitaire, qui envoie des anticorps et d'autres cellules pour combattre l'infection (66).

→ **Mélanocytes / Protection face aux rayons UV /(fig.12)**

Ces cellules contiennent un pigment appelé mélanine ce dernier est responsable de la pigmentation de notre peau. Les mélanocytes épidermiques peuvent varier en taille et en forme en fonction de leur densité de population. Dans une zone où il y a peu de mélanocytes, ils ont des dendrites très longues et le corps cellulaire ressemble aux cellules ramifiées de la zone centrale. Plus nous avons de mélanine, plus notre teint est foncé. La lumière du soleil peut augmenter dans une certaine mesure la quantité de mélanine produite dans les mélanocytes. C'est ce qui provoque un bronzage.

Les mélanocytes jouent une multitude de rôles dans la protection de la peau, dont le plus important est la filtration des rayons (UV) du soleil qui peuvent d'ailleurs être à l'origine de cancer de la peau. Les personnes ayant un teint plus foncé ont systématiquement plus de mélanine, ce qui leur permet de filtrer davantage de rayons UV et de réduire le risque de cancer de la peau et de rides.

Le derme

Cette couche profonde correspond à la couche la plus épaisse. Le derme est la couche qui soutient, nourrit, et lie l'épiderme à l'hypoderme. Il possède un support résistant tissufibro-élastique. Les faisceaux de collagène et les autres éléments du tissu conjonctif du derme se mélangent à ceux de l'hypoderme, créant ainsi une frontière floue, contrairement à la jonction épidermique-dermique définitive via la lame basale (67–69).

L'hypoderme

L'hypoderme est la plus profonde et la plus épaisse de la peau. Il est également connu sous le nom de couche sous-cutanée ou de tissu sous-cutané.

Le tissu sous-cutané est situé sous la couche réticulaire du derme et constitué d'un tissu conjonctif plus lâche. En général, il se transforme en tissu adipeux sous-cutané. Les cellules adipeuses forment une couche d'épaisseur variable. En effet, le tissu adipeux contribue à l'isolation thermique et au stockage de l'énergie, et il agit comme un amortisseur de chocs. Il relie de manière lâche les aponévroses profondes sous-jacentes, et permet à la peau de glisser facilement sur eux (68,70).

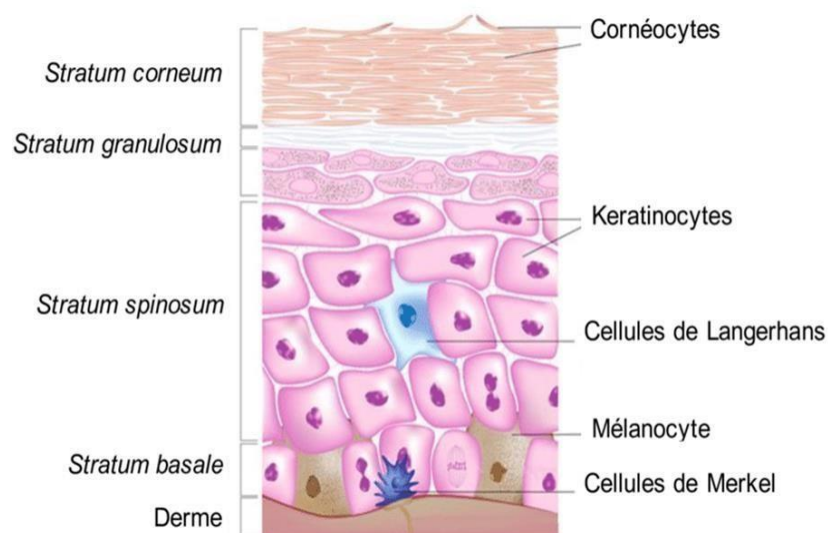


Figure12 coupe schématique des différentes couches de l'épiderme(71)

3 La Physiologie du mélanocyte

Les mélanocytes, y compris les cellules dendritiques de la peau, ont une activité dopa oxydase et assurent ainsi la production de mélanine. Dans la peau, les mélanocytes sont uniformément répartis dans la couche basale de l'épiderme, situés sur la partie en entonnoir du follicule pileux et au-dessus de la papille dermique. Les variations ethniques de la pigmentation ne sont pas dues à des différences dans le nombre de mélanocytes (72).

Les mélanocytes répartissent la mélanine qu'ils fabriquent sur environ 36 kératinocytes voisins et forment avec eux une unité fonctionnelle appelée unité de mélanine épidermique. Au microscope électronique (ME) (fig. n° 13), les mélanocytes contiennent un cytoplasme transparent, sans filaments de tension ni desmosomes, mais renferment plusieurs organes et microfilaments spécifiques, ainsi que des mélanosomes à divers stades de maturité, elles contiennent aussi une enzyme spécifique, la tyrosinase, qui catalyse les événements initiaux de la mélanogénèse, à savoir la conversion de la tyrosine en dopaquinone (72).

Cette dernière est une oquinone très réactive chimiquement et, une fois produite, elle peut donner lieu à une série de transformations spontanées, y compris des réactions d'oxydo-réduction, la cyclisation intramoléculaire, la liaison covalente avec les groupes nucléophiles des composants cellulaires et les polymérisations oxydatives. Vu sous cet angle, la formation de la mélanine semble n'être qu'une partie d'une série plus complexe de réactions chimiques qui peuvent aboutir au métabolisme de la tyrosine dans les mélanocytes (72,73).

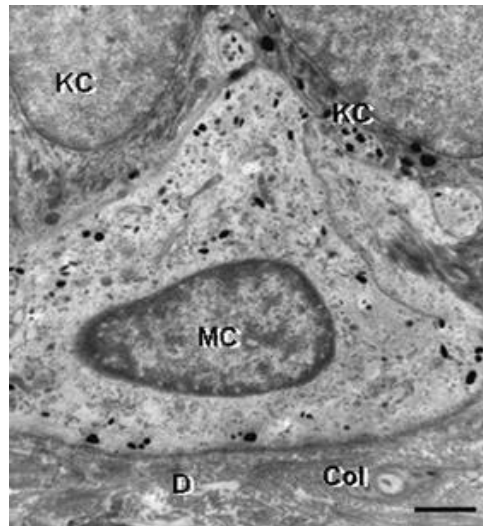


Figure 13 Vue par microscope électronique à transmission (MET) d'un mélanocyte (MC) dans la couche basale de l'épiderme de la peau humaine.

NB : présence de granules de mélanine dans le cytoplasme clair d'un mélanocyte, qui est en apposition proche de deux kératinocytes (KC). Un KC contient plusieurs granules de mélanine transférés. D, derme ; Col, collagène. Barre d'échelle= 1,3 μ M.(74)

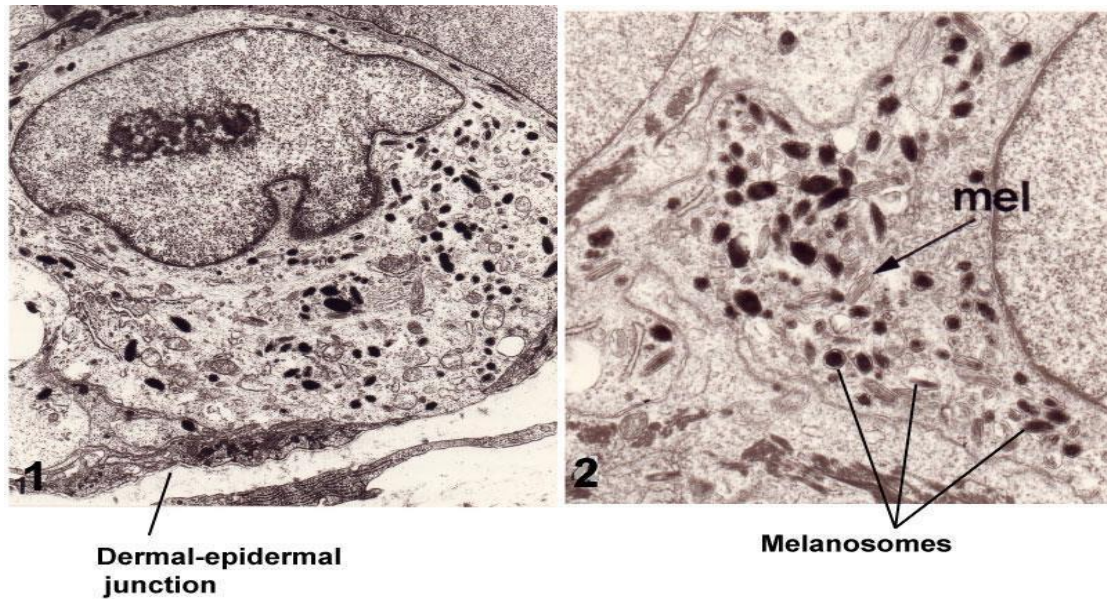


Figure 14 1) Un mélanocyte (MC) humain observé par microscopie électronique à transmission dans une peau humaine (x10000) 2) un MC humain montrant les mélanosomes (x20000).

2) On note la présence de mélanosomes à différents stades de différenciation, l'absence de desmosomes avec les kératinocytes voisins et le contact avec la jonction dermique et épidermique (75).

4 La mélanogénèse

Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans des organites spécialisés appelés les mélanosomes. Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP1 et la TRP2. Ces trois enzymes possèdent environ 40 % d'homologie dans leur séquence en acides aminés, en particulier dans des régions importantes pour leur fonction. La séquence dans les deux sites de liaison du cuivre, les deux régions riches encystéine, le peptide signal et le domaine transmembranaire sont très conservés. Bien que ces enzymes possèdent des homologies de structure et des caractéristiques communes, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes (76).

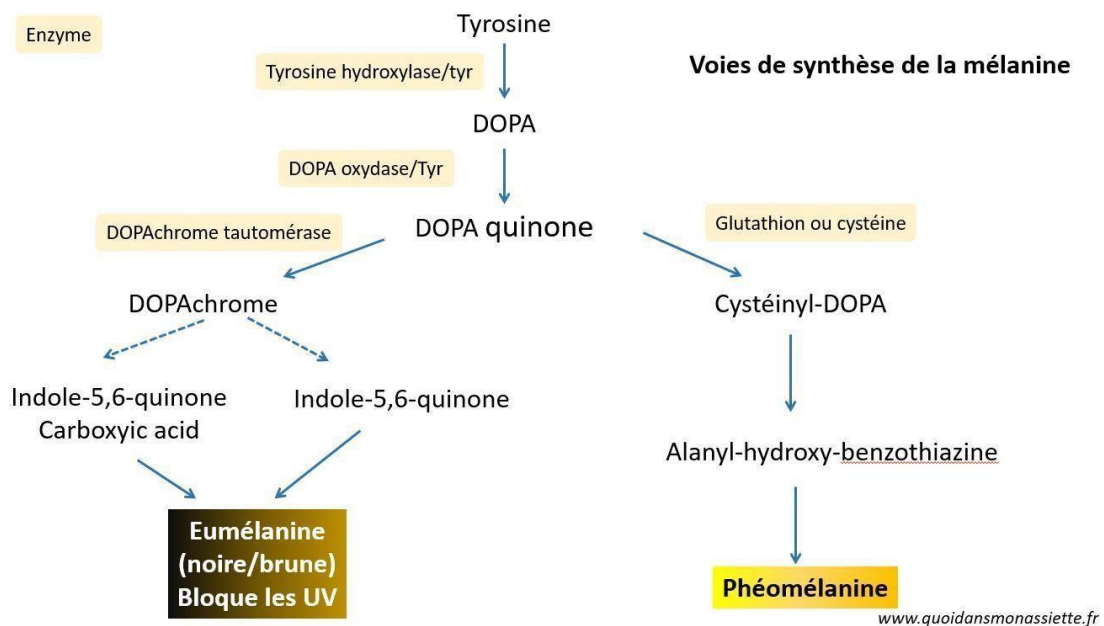


Figure 15 schéma qui montre les réactions de transformation de la tyrosine en mélanine (77)

Deux types de mélanine sont produits¹¹ :

En résumé, la mélanine humaine est un mélange d'eumélanine et de phaeomélanine dans des proportions différentes.

1- Eumélanines : Ce sont des mélanines brunes ou noires, qui se forment par la polymérisation de plusieurs radicaux phénoliques, oxydés en une fonction quinone, et cyclisés pour produire un corps chimique qui absorbe complètement la lumière, leur couleur est par conséquent noire ou foncée.

2- La phaeomélanine est en revanche caractérisée par une couleur jaune orangé, elles renferment de l'azote et du soufre, résultant de la polymérisation oxydative de la cystéyldopa.

L'eumélanine et la phaeomélanine sont issues de la transformation enzymatique de la tyrosinase en dopa puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Par la suite, la voie de synthèse diverge, faisant intervenir les enzymes tyrosinase-related protein (TRP) 1 et TRP2. Sous l'action des rayons UV, la production de mélanine se renforce et son transfert vers les kératinocytes s'accélère. La mise en production de mélanine est la réponse adaptative de l'organisme à une exposition prolongée au soleil. Par conséquent, après avoir été soumis à une activation par les rayons ultraviolets, les mélanocytes génèrent une pigmentation facultative, qui se traduit par la capacité à bronzer, qui est un mécanisme de protection naturel de la peau. La mélanine est le principal agent de protection contre la lumière. Elle peut en effet absorber plus de 90 % des rayons ultraviolets qui franchissent le stratum corneum. En dépit du processus d'absorption, environ 15 % des rayons UVB parviennent encore à la couche basale de l'épiderme et 50 % des rayons UVA parviennent au derme. Les rayons UVB engendrent la mise en place de dimères dans la chaîne de l'acide désoxyribonucléique ADN, entraînant des anomalies métaboliques (sénescence), la destruction des cellules ou l'acquisition de propriétés de prolifération désordonnées (cancer) (72).

¹¹ Voir page 47.

Les 3 étapes clés de la mélanogénèse

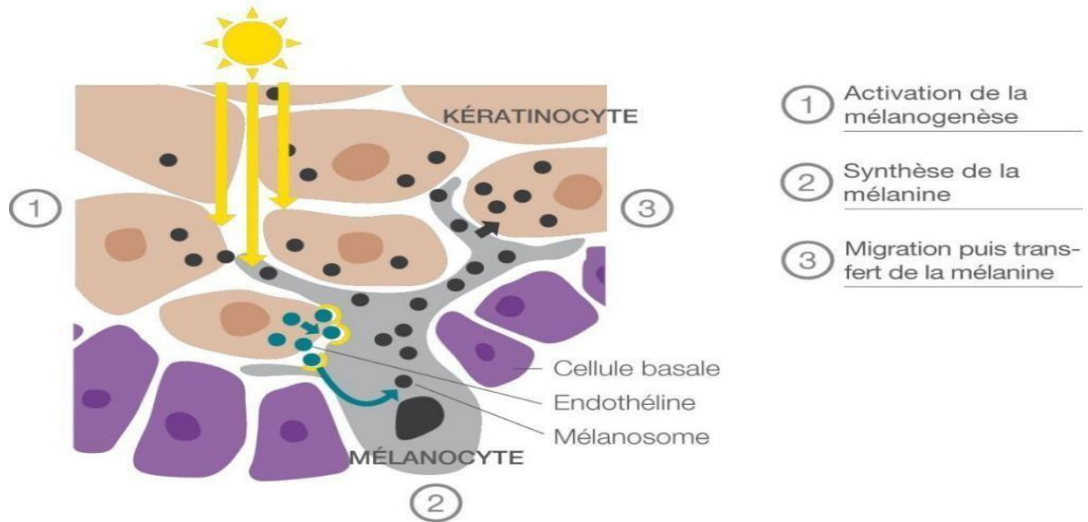


Figure 16 Les 3 étapes clés de la mélanogénèse

(78)

La tyrosinase

La tyrosinase est une enzyme contenant du cuivre qui peut catalyser deux réactions distinctes :

- L'hydroxylation d'un monophénol (activité hydroxylase)
- la conversion d'un o-diphénol en o-quinone correspondante (activité oxydase).

Les deux activités enzymatiques sont intimement couplées et sont également appelées activités crésolase ou phénolase et catécholase ou diphénolase, respectivement. Bien qu'il existe d'autres enzymes capables d'effectuer ces transformations séparément, il n'existe apparemment aucune enzyme capable de catalyser les deux réactions comme la tyrosine (79).

Les mélanines

Les mélanines sont des pigments biologiques que l'on trouve dans la peau humaine sous deux formes : l'eumélanine noire/brune et la phéomélanine rouge/brune (80).

La mélanine a plusieurs rôles :

- 1- Capturer les rayons UV
- 2- Neutraliser les radicaux libres
- 3- Colorer la peau et les tissus.

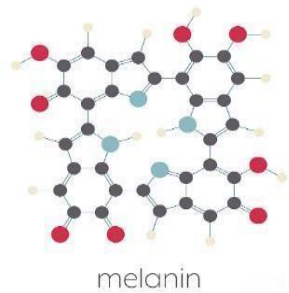


Figure 17 La molécule de mélanine (81)

Il existe deux types de mélanine :

L'eumélanine- polymère insoluble brun-noir ou foncé - et **la phéomélanine** - polymèresoluble rouge-jaune formé par la conjugaison de la cystéine ou du glutathion (82–85)

- **L'eumélanine** est le type principal chez les individus à la peau et aux cheveux foncés et protège davantage contre les rayons ultra-violets (UV).
- **La phéomélanine** se trouve principalement chez les individus cheveux roux et les phototypes de peau I et II, chez qui les tumeurs cutanées sont plus fréquentes. (84–86)

4-3 La formation des mélanosomes

C'est dans les mélanocytes, et plus précisément dans les organites dérivés des vésicules golgiennes et du réticulum endoplasmique rugueux, appelés mélanosomes que se produit la synthèse des mélanines.

Pendant de leur maturation, les mélanosomes synthétisant les phaeomélanines conservent leur forme ronde tandis que ceux synthétisant les eumélanines deviennent plates.

Au fil de l'évolution du mélanosome, celui-ci devient progressivement opaque à cause de l'augmentation de la mélanine (87).

FORMATION OF MELANOSOMES

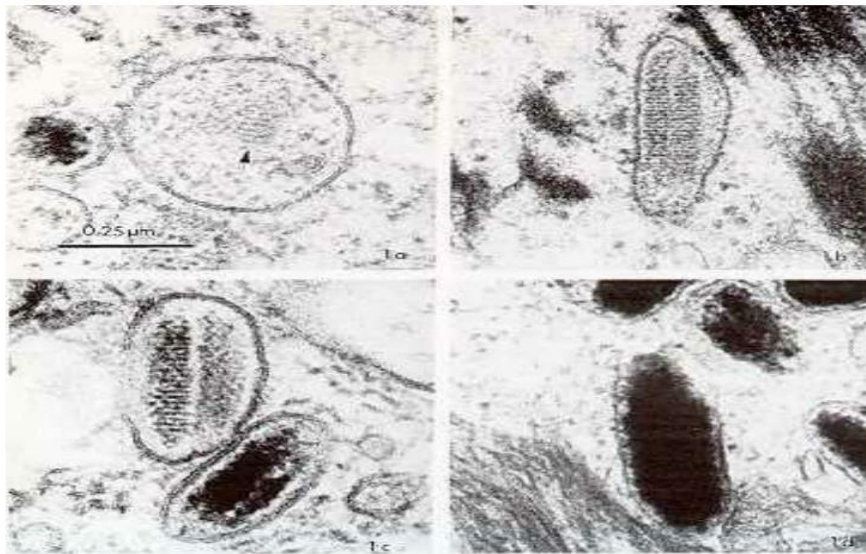


Figure 18 Formation des mélanosomes vue au ME

(88)

CHAPITRE 2

LA

PATHOGENESE

I- La pathogenèse

La complexité de la pathogenèse du vitiligo revient au fait qu'elle dépend de plusieurs paramètres. Cependant, la pathogénie exacte n'est pas encore clairement définie. Le milieu du siècle dernier a vu l'essor de plusieurs tentatives d'expliquer la pathogenèse du vitiligo. Ainsi, la théorie neuronale a d'abord été proposée. Ensuite, le modèle des espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'hypothèse auto-immune et l'hypothèse de la mélanocytorrhagie sont venus enrichir la réflexion (89,90).

D'autres hypothèses ont également été suggérées parmi lesquelles on peut citer : la théorie génétique, le stress oxydants et radiations UV, l'origine neurogène et la théorie biochimique (91).

1- L'origine génétique

L'observation que le vitiligo était plus répandu chez les proches des patients atteints de vitiligo a fourni les premières preuves de son hérédité. Alors que le vitiligo touche ~1% de la population générale (92), le risque qu'un frère ou une sœur d'un patient développe la maladie est de 6%, et pour un jumeau identique, il est de 23% (11). En outre, les patients atteints de vitiligo et leurs proches présentent un risque accru de développer d'autres maladies auto-immunes, notamment la thyroïdite auto-immune, le diabète de type 1, l'anémie pernicieuse et la maladie d'Addison, ce qui suggère que le vitiligo est également une maladie auto-immune (93). Ces premières observations ont été confirmées par la suite par des études d'association pangénomique (GWA), 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, TRIF) et adaptatif (FOXP3, BACH2, CD80, CCR6, PTPN22, IL2R, alpha GZMB, HLA classe I et II) (94–96).

Le vitiligo est une maladie génétique complexe. 50 gènes au moins ont déjà été évalués afin d'identifier un lien avec le vitiligo. Cependant, seuls quelques gènes présentent une association claire avec le vitiligo. D'une part, il existe des gènes non HLA, notamment DDR1, XBP1, NLRP1, PTPN22 et COMT (96,97) ; d'autre part, il y a les gènes associés au HLA, dont les allèles HLA-A2, HLA-DR4 et HLA-DR7 (97–99). La DDR1 participe à l'adhésion des mélanocytes à la couche basale par l'intermédiaire des intégrines CCN3. En effet, il a été montré que des mutations de ce gène réduisent l'adhésion des mélanocytes à la membrane basale (97,100,101). Le gène XBP1 est impliqué dans l'expression des gènes du CMH de classe II. Certaines variantes de NLRP1 sont associées au risque de Vitiligo universalis et à plusieurs maladies auto-immunes associées à cette dermatose (97,102). Le gène PTPN22 a récemment été reconnu comme un facteur de risque génétique du vitiligo universalis (97,99,103). La COMT est associée à une augmentation du stress oxydatif dans le vitiligo. Du fait de son implication dans le métabolisme de certaines catécholamines (97,104).

Néanmoins, de multiples études ont estimé que la preuve de cette prédisposition reste à démontrer.

2- Théorie auto-immune

Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ?

Les maladies auto-immunes sont des maladies causées par une réponse immunitaire anormale à une partie fonctionnelle de l'organisme. La cause est toujours méconnue.

Il est largement connu que le vitiligo peut être associé à plusieurs maladies auto-immunes, notamment les maladies thyroïdiennes auto-immunes, l'alopécie et la maladie d'Addison. En effet, dans la littérature, une association a été rapportée entre le vitiligo et les maladies auto-immunes affectant jusqu'à 20% des patients caucasiens (11,97,105).

En outre, il a été démontré que les maladies thyroïdiennes auto-immunes, en particulier la thyroïdite de Hashimoto, sont les troubles associés au vitiligo les plus fréquents (11,97). Par ailleurs, le vitiligo peut être présent dans tous les syndromes poly glandulaires auto-immuns (SPA), en particulier l'APS-3 (97,106).

Enfin, il a été signalé que la maladie d'Addison, le lupus érythémateux disséminé et les maladies intestinales inflammatoires de l'intestin étaient toutes associées au vitiligo, bien qu'elles soient peu fréquentes (11,97).

Bien que le rôle des anticorps anti-mélanocytes dans le vitiligo ne soit pas encore bien connu, des niveaux élevés d'anticorps circulants dans le vitiligo ont été observés notamment contre la tyrosinase 1 et 2 (TRP-1 et TRP-2) (97,107,108).

Cependant, leur détection pourrait être liée à l'endommagement des kératinocytes et des mélanocytes (97,109). En ce sens, d'autres protéines antigéniques ont été détectées dans le vitiligo, notamment la glycoprotéine 100 (gp100) et l'antigène de mélanome reconnu par les cellules T 1 (MART-1) (97,110).

Plusieurs articles ont montré la présence de lymphocytes CD4+ et CD8+ dans la jonction dermo-épidermique des zones de peau proches d'une lésion de vitiligo, soulignant l'activation de l'immunité à médiation cellulaire (111,112).

Une étude in vitro récente a identifié la présence de lymphocytes T cytotoxiques, qui tuent les mélanocytes dans la peau péri lésionnelle (113), et on sait maintenant que les lymphocytes T CD8+ spécifiques des mélanocytes, limités par HLA-A2, détectés chez les patients atteints de vitiligo sont liés à l'activité de la maladie (114). En plus, la littérature contient plusieurs rapports sur les cellules T régulatrices (TREG), qui jouent un rôle important dans la pathogénèse du vitiligo.

Cependant, de nombreux points essentiels restent à éclaircir concernant la perte d'auto tolérance dans la pathogénie du vitiligo, comme l'a déjà été rapporté pour la genèse d'autres maladies auto-immunes.

Les cytokines ont également été étudiées dans le vitiligo, qui est considéré comme une maladie liée à Th1. En effet, il a été signalé une augmentation significative du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), de l'interféron- γ (IFN- γ) et de l'IL-10 (115,116).

L'IL-17 a également été retrouvée à des niveaux plus élevés dans le sang et les tissus des patients. Son activité influence la production de TNF- α , qui est également élevée dans le vitiligo (117). En outre, il a été démontré que la persistance du vitiligo est liée aux niveaux d'IL-17 (117)(118).

3- Stress oxydant et radiations UV

Le stress oxydatif est l'un des événements pathogènes possibles du vitiligo. L'excès de ROS est causé par une surproduction et/ou une défense antioxydante inadéquate. Les ROS sont des espèces chimiques réactives contenant de l'oxygène, y compris le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), les anions superoxydes, les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet (103).

Elles sont produites au cours de multiples processus cellulaires. Les sources environnementales, notamment pollution et les rayonnements ionisants ou UV, entraînent une production excessive de ROS. Les ROS peuvent oxyder les composants cellulaires, ce qui conduit à la destruction des mélanocytes et à la dépigmentation qui en résulte (103).

La superoxyde dismutase (SOD) est un groupe de métalloenzymes qui protège les cellules des effets toxiques des radicaux superoxydes. Elle convertit l'anion O⁻² en O₂ et H₂O₂. Plusieurs études ont montré que l'activité de la SOD est plus élevée dans le sérum, les érythrocytes et la peau des patients atteints de vitiligo (103).

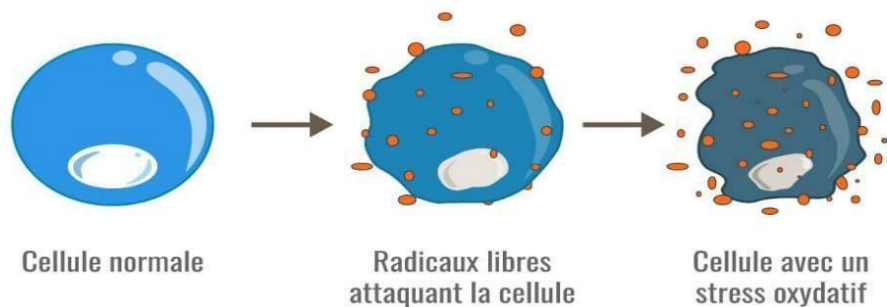
Cependant, d'autres études ont montré que l'activité SOD est plus faible dans le sérum et la peau des patients atteints de vitiligo par rapport aux contrôles sains (104).

-La glutathion peroxydase (GP) est le nom d'une famille d'enzymes qui transforme l'H₂O₂ et d'autres peroxydes en eau. L'activité de la GP dans le vitiligo est encore controversée. Certains auteurs ont rapporté une diminution significative du taux de GP dans le sérum des patients atteints de vitiligo (103), d'autres ont rapporté que l'activité de la GP dans le plasma, le sérum et les érythrocytes des patients atteints de vitiligo est augmentée par rapport à celle des témoins sains (103).

-La catalase (CAT) est une autre enzyme antioxydante endogène importante, qui prévient les dommages causés par les ROS en éliminant H₂O₂. Les mutations de la CAT jouent un rôle central en affectant l'activité enzymatique.

Plusieurs articles ont suggéré une association entre le polymorphisme de la CAT et le risque de vitiligo, bien que les résultats soient controversés (103). Plusieurs agents non enzymatiques, tels que la vitamine A, la vitamine E et la vitamine C, présentent une importante activité antioxydante. Cependant, leur rôle dans le vitiligo fait encore l'objet de débats. Bien qu'il ait été rapporté que les niveaux de vitamines E et A sont normaux dans le plasma des patients atteints de vitiligo, certains auteurs ont trouvé des niveaux inférieurs de vitamines E et C dans le plasma des patients atteints de vitiligo (103,119).

STRESS OXYDATIF



(120)

Figure 19 une cellule normale subissant un stress oxydatif ce qui l'endommage et lui fait perdre sa fonctionnalité

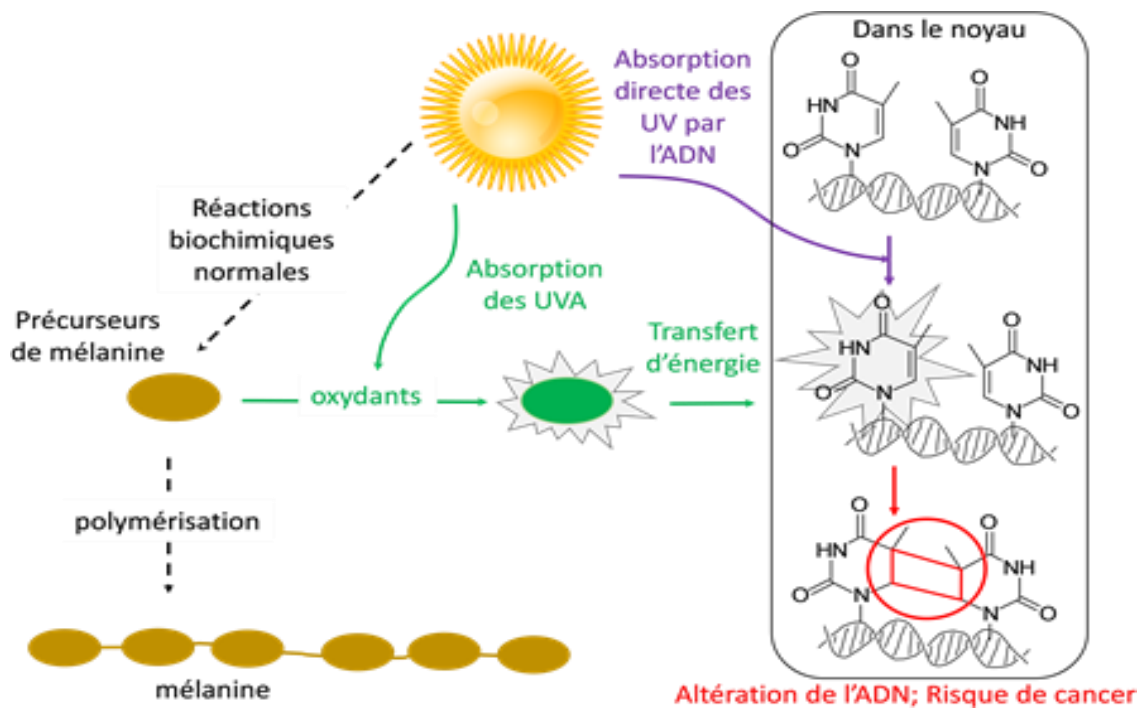


Figure 20 Les mécanismes photo- biologiques déclenchés par l'exposition de la peau aux rayonnements du soleil (121)

4- L'origine neurogène

L'hypothèse neuronale du vitiligo suggère que le vitiligo résulte de l'accumulation d'un médiateur neurochimique qui entraîne une diminution de la production de mélanine (91,123).

Les mélanocytes et les cellules nerveuses sont tous deux d'origine neuro ectodermique et tous deux utilisent la tyrosine pour produire un produit final, la mélanine ou les catécholamines. La similitude des structures de la dopa et des catéchols suggère qu'une erreur de traduction des sites récepteurs contrôlant la mélanogénèse pourrait être l'aberration dans le vitiligo et tous deux utilisent la tyrosine pour produire un produit final, la Mélanine ou les catécholamines. Le facteur neurogène consiste en la production des radicaux libres par ces catécholamines, qui peuvent causer des dommages mélanocytaires (123).

Cette élévation des niveaux de monoamine peut être la conséquence du stress, permettant ainsi d'établir une corrélation avec les facteurs psychologiques dans l'étiologie de cette dermatose. De plus, le neuropeptide Y pourrait aussi jouer un rôle dans la pathogenèse de cette maladie (122).

Le Neuropeptide Y (NPY), peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) et marqueur neuronal général (PGP) testés pour leur immuno-réactivité chez 12 patients atteints de vitiligo et 7 sujets témoins non affectés (124).

Le NPY a augmenté dans les zones marginales des lésions chez la moitié des patients par rapport à la normale, et associé à la noradrénaline exerçant un effet autonome local (124). Lazarova et al (125) ont confirmé ce résultat.

Cependant, ils ont constaté que le CGRP était également augmenté de manière non significative dans le vitiligo. Un facteur précipitant, comme le stress, produit un niveau important de neuropeptides tels que le NPY qui induisent la maladie (125,126).

Une étude de cohorte a révélé une augmentation des niveaux du facteur de croissance des nerfs (NGF) de manière significative dans le vitiligo (126).



(122) Figure 21 Le neuropeptide Y

5 - La mélanocytorrhagie

La nouvelle théorie de la mélanocytorrhagie propose que le VNS est un trouble mélanocytorrhagique primaire avec des réponses mélanocytaires altérées à la friction et peut-être à d'autres types de stress, provoquant leur détachement et une perte transépidermique ultérieure (123,124).

6- Défaut d'adhésion des mélanocytes

En 2003, Gauthier et al. ont postulé que le vitiligo non segmentaire (VNS) pouvait être causé par un détachement chronique des mélanocytes provoqué par un traumatisme, principalement un frottement mécanique de la peau saine (130).

Ce concept est maintenant connu sous le nom de "théorie de la mélanocytorrhagie".

En effet, il a été rapporté que les patients atteints de vitiligo présentaient le phénomène de Koebner dans jusqu'à 31% de la population caucasienne (131). Pour cette raison, la köebnerisation dans le vitiligo est maintenant considérée comme une migration des mélanocytes à travers la couche basale de l'épiderme (130).

De plus, Gauthier et al. ont émis l'hypothèse qu'une activation auto-immune pourrait être provoquée par des cellules dendritiques ou des cellules T à mémoire détectant des auto-antigènes pendant la migration des mélanocytes à travers la couche basale de l'épiderme (129).

Suite aux constatations ci-dessus, certaines protéines d'adhésion ont été étudiées pour expliquer la perte de mélanocytes. Le Poole et al. ont souligné que la tenascine, une molécule de la matrice extracellulaire impliquée dans l'adhésion, était augmentée chez les patients atteints de vitiligo, réduisant ainsi l'adhésion des mélanocytes.

Il a également été démontré que le récepteur-1 du domaine de la discoïdine (DDR1), qui est un domaine impliqué dans l'adhésion des mélanocytes à la peau basale, était réduit dans la peau lésionnelle du vitiligo (102).

En outre, il a également été postulé que le vitiligo est une maladie qui affecte non seulement les mélanocytes, mais aussi l'ensemble de l'épiderme. En effet, on a constaté que l'expression de DDR1 était réduite dans tous les épidermes lésionnels (102).

7- Inhibiteurs de mélanogénèse (125)

Les catéchols ou dérivés phénoliques, qui détruisent sélectivement les mélanocytes, peuvent induire une dépigmentation cutanée de type vitiligo chez l'homme ou l'animal (126).

Frenk (127) a rapporté que l'ultrastructure de la dépigmentation induite par des produits chimiques comme étant similaire à celle du vitiligo. Certains de ces agentsdépigmentants présentent une ressemblance structurelle frappante avec la tyrosine ou la dopa (126).

Brun (128) a observé deux dérivés de la tyrosine, l'acide p-hydroxycinnamique et l'acide p-hydroxyphénylpyruvique, comme étant de puissants inhibiteurs de la mélanogénèse.

La tyrosine, la dopa et le tryptophane montrent une toxicité sélective envers les mélanocytes (126).

ALBATIN n'est pas un inhibiteur de la tyrosinase, mais il rend le dopachrome stable et il évite son réarrangement en DHI (dihydroxyindole) ou en sa forme acide, le DHICA. Par conséquent, ALBATIN empêche la production de mélanine. Cette molécule entrave la production de mélanine sans interférer avec l'activité de la tyrosinase, produisant ainsi un effet synergique avec ses inhibiteurs (129).

Les inhibiteurs de la mélanogénèse inhibant la tyrosinase.

La tyrosinase étant l'enzyme clé de la voie de la mélanogénèse, la plupart des études antérieures ont porté sur l'inhibition de l'activité de cette enzyme afin de contrôler la mélanogénèse. La tyrosinase est une glycoprotéine membranaire contenant du cuivre, située dans la membrane du mélanosome. Elle possède un domaine mélanosomique interne contenant la région catalytique, un court domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique. La majorité des agents hypopigmentants agissent directement ou indirectement sur la tyrosinase et inhibent son activité via des mécanismes compétitifs, non compétitifs ou mécanismes non compétitifs (125,130).

Inhibiteurs de tyrosinase obtenus à partir de plantes.

Plusieurs molécules, telles que les phénoliques, les terpènes, les stéroïdes, les chalcones, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les acides gras à longue chaîne et les coumarines, sont dérivées de plantes 23. Ces molécules naturelles sont capables de ralentir le processus de mélanogénèse en inhibant de manière réversible ou irréversible l'activité enzymatique.

-Un grand nombre d'inhibiteurs de la mélanogénèse d'origine végétale, dont l'hydroquinone, l'arbutine et l'aloésine, sont actuellement utilisés comme agents d'éclaircissement de la peau. Après l'hydroquinone, le deuxième agent pharmacologique le plus utilisé est le rétinoïde.

Le rétinoïde était initialement utilisé en combinaison avec l'hydroquinone pour renforcer son effet (131), mais on a découvert par la suite que le rétinoïde avait son propre effet sur la pigmentation.

En particulier, les rétinoïdes, comme l'adapalène et la trétinoïne, ont été utilisés avec succès dans le traitement des lentigines (132,133). La trétinoïne et la vitamine A acide inhibent toutes deux l'activité de la tyrosinase et interfèrent avec le transfert des pigments vers les kératinocytes (134,135).

L'autre composé couramment utilisé est l'arbutine, qui est un dérivé de l'hydroquinone et que l'on trouve dans les myrtilles, les canneberges, le blé et les poires. L'arbutine provoque une inhibition réversible de l'activité de la tyrosinase(136) avec moins d'effets secondaires que l'hydroquinone.

Aloésine(2-acétonyl-8-bêta-D-glucopyranosyl-7-hydroxy-5-méthylchromone) est un autre composé naturel, obtenu à partir de l'aloé vera (*Aloe barbadensis miller*), qui inhibe de manière compétitive la tyrosinase. Ce composé est relativement sûr (137), ce qui en fait un prometteur comme agent de blanchiment de la peau pour des applications cosmétiques.

Inhibiteurs de tyrosinase obtenus à partir de micro-organismes.

Plusieurs micro-organismes, dont des bactéries et des champignons, sont connus pour produire des composés anti mélanogènes. Actuellement, de nombreuses molécules de ce type ont été découvertes et testées pour leur activité anti-mélanogène.

- **L'acide kojique** (5-hydroxy-2-hydroxy-méthyl-4H-pyran-4-one) est un métabolite naturel obtenu à partir d'Acetobacter, Aspergillus et Penicillium (138). Il est de nature hydrophile et agit comme un agent chélateur du Cu^{2+} dans le site actif de la tyrosinase. En outre, il supprime la tautomérisation du dopachrome en acide 5, 6-dihydroxyindole-2-carboxylique (138).
- **L'acide azélaïque** (acide 1, 7 heptanedicarboxylique) est un inhibiteur compétitif réversible de la tyrosinase, qui est produite par *Pityrosporum ovale*. L'acide azélaïque en combinaison avec un composé antioxydant, la taurine, inhibe la tyrosinase par l'activation de la voie ERK (139).

Inhibiteur synthétique de la tyrosinase.

En plus des sources naturelles, les inhibiteurs de la tyrosinase sont également synthétisés chimiquement ou modifiés par de nombreuses industries pharmaceutiques. Les modifications chimiques, telles que le remplacement de groupes fonctionnels, rendent ces molécules plus efficaces et plus puissantes que leur composé d'origine (140).

- **Dérivés du resvératrol** qui est un composé polyphénolique permettant de réduire l'expression de la tyrosinase, réduisant ainsi l'hyperpigmentation (141).
- **Dérivés de l'acide cinnamique** qui est un inhibiteur modéré de l'enzyme tyrosinase (125).
- **Dérivés du polyphénol** représentent un groupe important et diversifié de composés contenant un ou plusieurs composés phénoliques. La modification de la position des substituants supplémentaires sur la structure du squelette conduit à une modification de l'activité de ces composés.

- **Dérivés de l'acide kojique (KA)**, inhibe l'activité de la tyrosinase en chélatant les ions métalliques, comme le Cu^{2+} , qui sont nécessaires au fonctionnement de l'enzyme (142).
- **Dérivés du méthanol**, plus récemment, un groupe de chercheurs a conçu et synthétisé 17 dérivés du méthanol (2-substitué phényl-1,3-dithiolan-4-yl). Ces composés se sont avérés inhiber l'activité de la tyrosinase encore plus que le KA ou l'arbutine. Les dérivés du méthanol se lient au site actif de la tyrosinase et inhibent de façon compétitive son activité (143,144).

En outre, il a été constaté que l'acide tranexamique supprime la mélanogénèse et inhibe l'hyperpigmentation via l'inhibition de la tyrosinase. Cependant, l'efficacité d'une telle modalité reste à établir (129).

8- Théorie biochimique

On a supposé qu'une altération de l'équilibre redox dans la peau vitiligineuse pourrait entraîner des dommages aux mélanocytes et provoquer des macules hypopigmentées (115,145).

Il a également été démontré que les patients atteints de vitiligo avaient un niveau élevé de H_2O_2 . En effet, une augmentation de l'activité de la super oxyde dismutase (SOD) a été rapportée par plusieurs auteurs (146).

Cependant, il peut y avoir plusieurs raisons pour lesquelles une augmentation du niveau de H_2O_2 peut être élevée de plusieurs façons dans la peau vitiligineuse. Tout d'abord, une augmentation des activités de l'oxyde nitrique synthase (NOS) et de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH) oxydase (147), ensuite, une augmentation de la monoamine oxydase A (MAO-A), qui provoque une action cytotoxique directe et indirecte en augmentant la production de catécholamines (148).

Cela pourrait expliquer pourquoi le stress mental facilite l'apparition des macules de vitiligo par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Troisièmement, une augmentation des niveaux de (6R)-L-érythro 5,6,7,8-tétrahydrobioptérine (6-BH4) qui entraîne l'inhibition de l'enzyme phénylalanine hydroxylase et provoque une réduction marquée de la synthèse de la L-tyrosine, ce qui entraîne une déficience de la production de mélanine (97).

II- Pathologies associées au vitiligo

Maladies auto-immunes

Affections thyroïdiennes

Le vitiligo, le trouble de dépigmentation cutanée le plus courant, a été associé à d'autres maladies auto-immunes (149), y compris: les maladies thyroïdiennes auto immunes comme la thyroïdite de Hashimoto (150). Les patients atteints d'une maladie de la thyroïde peuvent également être testés positifs pour les anticorps anti thyroglobuline. La thyroglobuline est une protéine fabriquée par la glande thyroïde. Chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes, les cellules T CD8+ reconnaissent la thyroglobuline et jouent un rôle dans la destruction de la thyroïde (151,152).

Plusieurs études ont observé que les patients atteints de vitiligo ont une prévalence accrue de maladies thyroïdiennes auto-immunes. Dans une étude portant sur 94 patients atteints de vitiligo et 96 patients du groupe témoin, les niveaux de peroxydase antithyroïdienne ont été mesurés. Une différence significative a été notée dans les niveaux de peroxydase antithyroïdienne entre les patients atteints de vitiligo et les patients du groupe témoin ; la peroxydase thyroïdienne a été trouvée chez 18% des patients atteints de vitiligo contre 7% des patients du groupe témoin (valeur $P < 0,025$). Les chercheurs, sur la base de cette observation, ont suggéré qu'il pouvait y avoir une corrélation entre le vitiligo et les maladies thyroïdiennes (153).

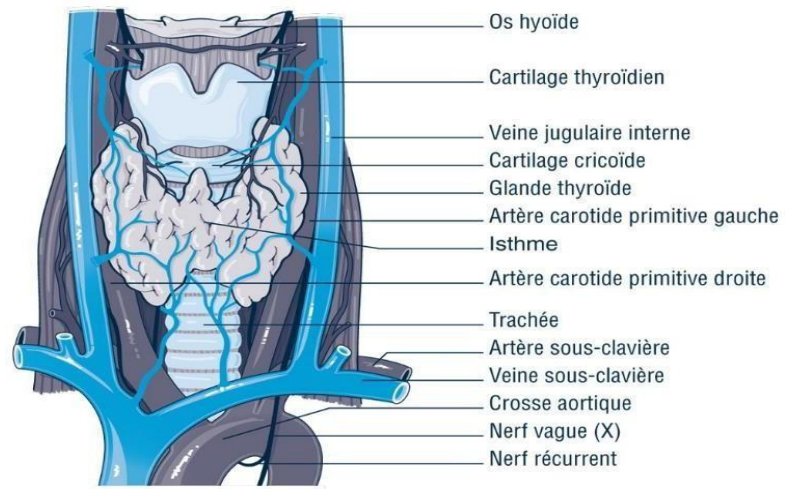


Figure 22 vue antérieure de la glande thyroïde

(154)

Diabète sucré

De nombreuses études ont identifié une corrélation possible entre le vitiligo et le diabète sucré. Environ 1 à 7 % des patients atteints de vitiligo souffrent de diabète sucré (160). L'incidence accrue du diabète sucré à l'âge adulte a été signalée chez les patients atteints de vitiligo. Dans une étude portant sur 512 patients atteints de ce type de diabète, 25 cas (4,9 %) présentaient un vitiligo (155). Une association clinique du vitiligo avec le diabète juvénile n'a pas pu être prouvée (156). Cependant, les cas rapportés de diabète juvénile associés au vitiligo ont été suggérés comme pouvant être associés au vitiligo ont été suggérés comme ayant une prédisposition génétique (157).(91)

Le Diabète type 1 (DT1) est une maladie auto-immune, et la coexistence des deux maladies apporte un soutien à la théorie auto-immune du vitiligo et à la possibilité que le vitiligo soit également une maladie médiée par les lymphocytes T. En outre, les niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires chez les patients atteints de vitiligo et de DT1 concomitant par rapport aux patients atteints de vitiligo uniquement et aux témoins suggèrent un lien inflammatoire possible entre les deux maladies (158).

De même, une étude cas-témoins réalisée par Afkhami-Ardekani et al. Portant sur 1 100 patients atteints de DT2¹² a montré une prévalence significativement plus élevée de vitiligo chez les cas par rapport aux témoins (4,9 % et 1,8 %, respectivement) (160).

Une autre étude, réalisée par Gopal et al, a recherché la prévalence de dysfonctionnement thyroïdien et de diabète sucré (type 1 et 2) chez les patients atteints de vitiligo. L'étude a révélé que sur les 150 cas de vitiligo (16 %) étaient diabétiques, alors que seulement 5 % des témoins l'étaient. En outre, ils ont trouvé une corrélation statistiquement significative entre l'étendue du vitiligo et le diabète sucré. Il y avait une prévalence plus élevée de diabète chez les patients vitiligo généralisé (19,8 %) par rapport au vitiligo localisé (9,8 %) (150,161).

¹² Dans le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète de l'adulte ou non insulino-dépendant), la sécrétion d'insuline est insuffisante car les patients ont développé une résistance à l'insuline (159).

Maladie de Biermer (anémie pernicieuse)

L'anémie pernicieuse (aussi appelée anémie de Biermer), est une maladie dans laquelle l'organisme ne peut pas produire suffisamment de globules rouges sains parce qu'il n'a pas assez de vitamine B12 (162). Cette pathologie est fréquemment concomitante au vitiligo (150).

Une étude a révélé une augmentation significative de la fréquence de l'anémie pernicieuse dans un échantillon de 300 patients atteints de vitiligo. Par ailleurs, la prévalence de l'anémie pernicieuse était de 1,3 %, ce qui est significativement supérieure à la prévalence de la population estimée à 0.15% (40,149,150).

Maladie d'Addison

Le vitiligo est associé à des maladies endocrinologiques et il est une composante du syndrome poly glandulaire de type 1 (APS1) et 2 (APS2) (11). Alkhateeb et al. ont trouvé une prévalence significativement accrue de la maladie d'Addison chez les probands caucasiens atteints de vitiligo et leurs parents (150).

Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est une pathologie chronique, multi systémique, inflammatoire, d'origine auto-immune, touchant fréquemment les jeunes femmes (163). Chen et al. (164) ont trouvé une association significative entre le vitiligo et le LED, qui était également plus prononcée chez les femmes et les patients âgés. D'autres études rapportent une prévalence accrue, notamment Sheth et al (165), Ingordo et al (166), et Alkhateeb et al (11), avec respectivement 2,2, 0,6 et 0,19%. À l'inverse, une étude de Sawicki et al.(149) n'a trouvé aucun cas de LED malgré la positivité des ANA chez près de 20 % des patients atteints de vitiligo (149).

Synthèse

A travers le courant de pensée, on peut déduire que les sujets atteints de vitiligo sont plus enclins à développer potentiellement d'autres pathologies auto-immunes, en l'occurrence celles affectant la thyroïde. Par ailleurs, les paramètres environnementaux induisant la manifestation du vitiligo, ne sont toujours pas clairement identifiés. Ainsi, on ignore comment les altérer ou les contrôler à des fins préventives ou curatives (147)(93,167,168).

CHAPITRE 3

LES TRAITEMENTS DU

VITILIGO

Les traitements du vitiligo

Pendant longtemps, les options de traitement étaient peu nombreuses et insatisfaisantes. Heureusement, des progrès ont été réalisés ces dernières années : bien que l'apparition et le développement de la maladie ne puissent être évités, une partie considérable des lésions du vitiligo peut maintenant être repigmentée. Cependant, il n'est pas rare que la dépigmentation récidive(169,170).

Il existe deux alternatives principales : des crèmes à appliquer sur les lésions et des traitements physiques par rayonnement UV (92).

- Les dermocorticoïdes et la photothérapie UVB spectre étroit sont les traitements de référence du vitiligo.
- Le tacrolimus pommade est aussi un traitement du vitiligo, mais c'est un traitement hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).
- Les greffes de mélanocytes (traitement de choix du vitiligo segmentaire stable depuis 3 ans) (171).

Quels sont les objectifs du traitement ?

De façon optimale la prise en charge doit suivre 3 objectifs complémentaire :

- 1. Stopper la perte mélanocytaire**
- 2. Induire la différenciation et la prolifération des mélanocytes**
- 3. Prévenir les récurrences**

I- Les traitements médicamenteux :

I-1- Corticoïdes

LES DERMOCORTICOIDES :

Les corticostéroïdes topiques sont utilisés dans le traitement de plusieurs affections de la peau. Ils en existent sous plusieurs formes galéniques contenant de la cortisone.

Ils ne sont pas dangereux s'ils sont appliqués à la bonne dose, le temps nécessaire. Il convient de rappeler que l'application chronique de stéroïdes topiques peut entraîner une tolérance et une tachyphylaxie¹³ (2). Dans les cas où une durée de traitement plus longue est nécessaire, une réduction progressive est requise pour éviter un rebond(2,173).

L'activité anti-inflammatoire des dermocorticoïdes est à la base de son emploi thérapeutique, sa propriété vasoconstrictrice joue un rôle important contre l'inflammation en réduisant l'érythème et l'œdème.

L'activité anti proliférative des corticostéroïdes est à l'origine de l'atrophie épidermique réversible.

L'activité immunosuppressive est utile dans le cadre de dermatoses impliquant le système immunitaire ce qui peut à long terme favoriser une infection.

¹³ La tachyphylaxie : lorsque l'effet obtenu décroît progressivement au cours d'administration successives et rapprochées ce qui mène à une résistance de la dermatose au traitement (172).

Tableau 2 La classification des DC en fonction du niveau d'activité anti-inflammatoire¹⁴(174)

	Principe actif	Spécialité	Forme galénique	%
▪ Classe 1	▪ Clobétasol (propionate) ▪ Bétaméthasone (dipropionate dans du propylèneglycol)	Derموال	Crème, gel	0,05
		Diprolène	Pommade	0,05
▪ Classe2	▪ Bétaméthasone(dipropionate) ▪ Bétaméthasone(valérate) ▪ Acéponate d'hydrocortisone	▪ <u>Diprosone</u>	Crème,	0,05
		▪ <u>Betneval</u>	pommade	0,10
		▪ <u>Efficort</u> lipophile Hydrophile	Crème, pommade Crème	0,13
▪ Classe 3	Désonide	Locapred	Crème	0,10
• Classe4	Hydrocortisone	Hydracort	Crème	0,5

¹⁴ La classification des DC est en fonction du niveau d'activité anti-inflammatoire et elle nous est utile pour apprécier le bénéfice – risque du traitement

CLOBETASOL PROPIONATE 0,05 % crème (DERMOVAL) (fig.23)

COMMERCIALISÉ sous le nom DERMOVAL 0,05 % crème

Le propionate de clobétasol

Appartient à la classe la plus puissante des dermocorticoïdes (**classe 4**) et une utilisation prolongée peut entraîner **des effets indésirables graves**.

Si le traitement par un corticostéroïde local est cliniquement justifié au-delà de 2 semaines, une préparation de corticostéroïde moins puissante doit être envisagée. Des cures répétées mais de courte durée de propionate de Clobétasol peuvent être utilisées pour contrôler les exacerbations.

❖ Ont-ils des effets indésirables ? (175)

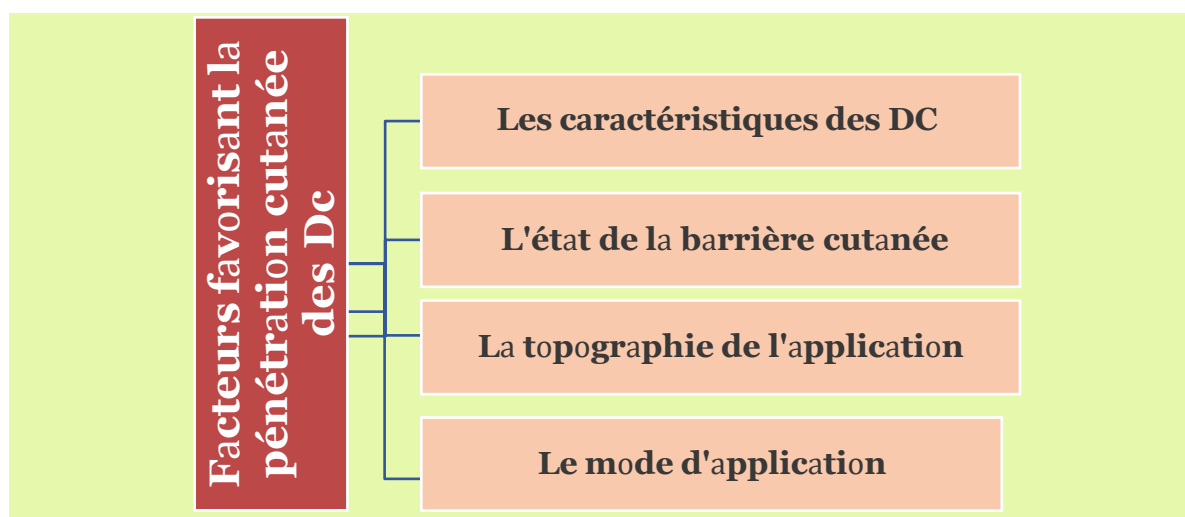
- **Atrophie cutanée**
- **Troubles pigmentaires**
- **Petits vaisseaux apparents**
- **Vergetures**
- **Acné du visage**
- **Hypertrichose**
- **Surinfections bactériennes**

Contre-indications (175)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Infections non traitées
- Lésions ulcérées
- Acné
- Rosacée
- Dermate péri-orale

Population pédiatrique

L'utilisation au long cours de propionate de Clobétasol à 0,05% doit être évitée chez l'enfant de moins de 12 ans et doit le cas échéant faire l'objet d'une surveillance médicale stricte (176).



Relation structure activité

Le propionate de clobétasol est l'ester 17-O-propionate du clobétasol. Un corticostéroïde puissant, il est utilisé pour traiter divers troubles de la peau, y compris l'eczéma et le psoriasis. Il a un rôle en tant que médicament anti-inflammatoire. C'est un stéroïde 11bêta-hydroxy, un stéroïde 20-oxo, un glucocorticoïde, un stéroïde fluoré, un stéroïde 3-oxo-Delta (1) Delta (4) - stéroïde et un stéroïde chloré. Il dérive d'un clobétasol et d'un acide propionique (177).

-Formule chimique : $C_{25}H_{32}ClFO_5$ (177)

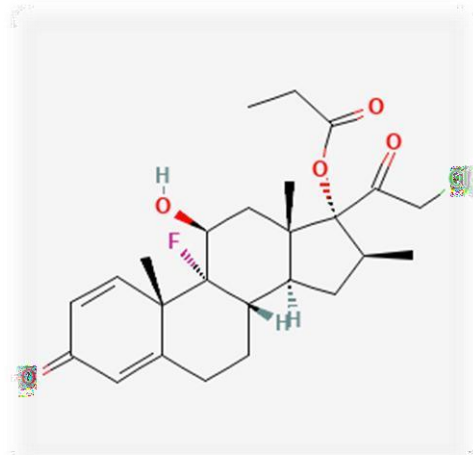


Figure 23 structure chimique du clobetasol propionate

(177)

Tableau 3 Modification retentissant sur la solubilité ou la pénétration

Modification	Activité antiinflammatoire	Activité minéralocorticoïde
Fluor en 9 α	x 10 à 20	Fortement augmentée (300 Fois)
Δ 1-2	x 4,5	Peu modifiée
Méthyle en 6 α	x 2	Peu modifiée(réduite)
Substituant en 16	x 10 à 20	Diminuée avec annulation de L'activité due au fluor en

- Amélioration de la pénétration cutanéomuqueuse ou de la liposolubilité

Pharmacocinétique

- CLOBÉTASOL - application topique

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement soit prolongé.

Absorption

Les corticoïdes locaux peuvent être absorbés par la peau saine et atteindre la circulation générale. L'importance de l'absorption percutanée des corticoïdes locaux dépend de facteurs divers, comme le véhicule et l'intégrité de la barrière épidermique. Une application sous occlusion, une inflammation et/ou d'autres processus pathologiques cutanés peuvent également augmenter l'absorption percutanée. Certains facteurs sont susceptibles d'accroître les effets systémiques.

Métabolisme

Une fois absorbés à travers la peau, les corticoïdes locaux suivent les mêmes voies pharmacocinétiques que les corticoïdes administrés par voie générale. Ils sont métabolisés principalement par le foie.

Biotransformation

Les corticostéroïdes locaux sont excrétés par les reins.

Pharmacodynamique

Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires reposant sur des mécanismes multiples ; ils inhibent la phase tardive des réactions allergiques, diminuent notamment la densité des mastocytes, la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles, diminuent la production de cytokines par les lymphocytes, les monocytes, les mastocytes et les éosinophiles, et inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique.

Effets pharmacodynamiques

Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

Interactions avec d'autres médicaments

Des troubles métaboliques comme une diminution de la tolérance au glucose sont observés lors de l'utilisation concomitante de corticoïdes locaux et d'antidiabétiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement.

I-2- Injections intra lésionnelles de corticoïdes (ILCS)

Ce type d'injections est généralement utilisé pour les lésions locales quand les médicaments topiques les plus efficaces ne suffisent pas. Leur indication principale est les cicatrices hyperplasiques. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux déjà mentionnés, mais avec l'implication du tissu sous-cutané, l'atrophie peut devenir plus prononcée.

Le traitement par corticostéroïdes intra-lésionnels (CSI) est couramment utilisé dans de nombreuses affections dermatologiques (178,179).

Il n'y a que quelques études publiées sur l'utilisation des ILCS dans le vitiligo. **L'acétonide de triamcinolone (TA)** (fig.24) est la forme la plus couramment utilisée des ILCS. Elle se caractérise par une faible solubilité, une absorption lente à partir du site d'injection, une action locale maximale, une diffusion et une propagation limitées dans les tissus, et l'absence d'effets secondaires systémiques si elle est utilisée à des doses thérapeutiques. La concentration la plus couramment utilisée en dermatologie est de 2,5 mg/ml (180).

Les effets secondaires de l'AT intra-lésionnelle (AT IL) comprennent :

Une douleur au point d'injection	Un léger saignement	Une atrophie cutanée	Une télangiectasie transitoire	Une hypo/hyperpigmentation
---	----------------------------	-----------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------

- L'infection est rare, mais il est recommandé de faire attention aux proéminences osseuses.
- Il a été démontré que l'AT à une dose totale de 20 mg n'entraîne pas de suppression surrénalienne.
- Les réactions d'hypersensibilité à l'AT ou à son véhicule, la carboxyméthylcellulose, sont extrêmement rares.



Figure 24 Une suspension stérile d'acétonide de triamcinolone de 5ml

L'acétonide de triamcinolone est un médicament corticostéroïde synthétique utilisé par voie topique pour traiter diverses affections cutanées.

Il est également injecté par voie intra lésionnelle pour traiter l'inflammation dans certaines parties du corps, notamment la peau.

(181)

I-3- Corticoïdes par voie systémique

La thérapie orale par mini-pulsations

Une étude récente a enregistré un succès dans le traitement du vitiligo en utilisant la triamcinolone orale. Au cours des décennies suivantes, plusieurs rapports ont affirmé les avantages des corticostéroïdes oraux dans la prise en charge du vitiligo dans divers groupes d'âge, mais le consensus concernant le dosage est assez obscur. Une faible dose de corticostéroïde oral et une dose élevée de méthylprednisolone en traitement pulsé ont été recommandées (mini-pulsation orale).

L'OMP s'est avéré efficace chez les patients atteints de vitiligo instable généralisé et acrofacial dans une étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo.

La prednisolone a été utilisée à raison d'une dose orale hebdomadaire de **2 mg/kg** chez 50 patients atteints de vitiligo étendu et à propagation rapide. La progression de la maladie a été arrêtée dans 93% et une repigmentation a été observée chez 88% des patients, avec seulement 3 patients développant des effets secondaires (182).

La méthylprednisolone 0,8mg/kg administrée sous forme d'OMP avec de la fluticasone topique chez des enfants pendant 6 mois a été sûre et efficace pour arrêter la progression de la maladie chez 90 % d'entre eux et produire une repigmentation variable chez 65 % d'entre eux (182).

I-4 Immunomodulateurs topiques (Tacrolimus, Pimécrolimus)

Le tacrolimus (Fig.25) et le **pimécrolimus** sont utilisés comme immunomodulateurs topiques. Ces deux molécules ont été utilisées pour traiter d'autres troubles cutanés inflammatoires et immunologiques, **dont le vitiligo**, avec des résultats encourageants (fig.27).

Le tacrolimus est un antibiotique macrolide fabriqué par *Streptomyces tsukubaensis* avec une activité immunosuppressive T-spécifique très forte. Plusieurs études ont été menées et qui ont démontré l'effet positif du tacrolimus sur la croissance et la migration des mélanocytes (183). Ces médicaments sont très bien tolérés chez l'enfant et l'adulte et peuvent être utilisés de manière prolongée sans risque d'atrophie cutanée.

Le Tacrolimus bloque la fonction des cellules T et des mastocytes en se liant à l'immunophiline et en inactivant la calcineurine, inhibant ainsi la synthèse et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Concernant la repigmentation des taches du vitiligo, l'efficacité du tacrolimus a été initialement rapportée dans une étude publiée en 2002 chez 6 patients atteints de leucoplasie. Résumé : 5 de ces 6 patients ont atteint un taux de recoloration d'au moins 50 % (184).

L'exposition aux rayonnements solaires raisonnable et avec une crème solaire d'indice 50 est recommandée pendant la période de traitement par Tacrolimus (185).



Figure 25 Pommade Protopic tube 30g (186)

Caractéristiques du produit (187)

- Dénomination du médicament : tacrolimus monohydrate 0,03% pommade
- Composition qualitative et quantitative 1g de Protopic 0,03% pommade contient 0,3g de tacrolimus exprimé en tacrolimus monohydrate (0,03 %).
- Excipient à effet notoire : Butylhydroxytoluène (E321) 15ug de pommade
- Forme pharmaceutique : Pommade– pommade blanche à légèrement jaunâtre
- Structure chimique voir (figure26)

Caractéristiques pharmacocinétiques du médicament

L'absorption du tacrolimus est variable (la variabilité de l'absorption chez les patients adultes est de 6 à 43 %).

La biodisponibilité du tacrolimus est en moyenne de 20 à 25 %. La biodisponibilité, ainsi que le taux et l'étendue de l'absorption du tacrolimus, lorsqu'il est pris simultanément avec de la nourriture, sont réduits. La nature de la sécrétion biliaire n'affecte pas l'absorption du médicament.

La distribution du tacrolimus dans le corps humain après administration intraveineuse est biphasique. Dans la circulation systémique, le tacrolimus se lie bien aux globules rouges. Une proportion significative du tacrolimus plasmatique (> 98,8 %) est à l'état lié aux protéines plasmatiques (albumine sérique, 1-glycoprotéine acide).

La T_{1/2} du tacrolimus est durable et variable. Chez les personnes en bonne santé, la T_{1/2} moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures.

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie, principalement avec la participation de l'isoenzyme CYP3A4. Le métabolisme du tacrolimus se produit intensément dans la paroi intestinale.

Contre-indications

- Grossesse
- Période de lactation (allaitement)
- Enfants et adolescents jusqu'à 16 ans (pour 0,1% de pommade)
- L'âge des enfants jusqu'à 2 ans (pour 0,03 % de pommade)
- Hypersensibilité au tacrolimus, aux excipients, aux macrolides.

Avec soin Protopic est largement métabolisé dans le foie et, bien que sa concentration dans le sang en application externe soit très faible, la pommade doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique décompensée.

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de la pommade pour les lésions cutanées étendues, en particulier pour les cures longues, ainsi que chez les enfants.

Interactions avec d'autres médicaments

Le tacrolimus n'est pas métabolisé dans la peau, ce qui élimine le risque d'interactions médicamenteuses dans la peau qui pourraient affecter son métabolisme.

L'effet de la pommade Protopic sur l'efficacité de la vaccination n'a pas été étudié.

Cependant, en raison du risque potentiel d'efficacité réduite, la vaccination doit être effectuée avant l'utilisation de la pommade ou 14 jours après la dernière utilisation de la pommade Protopic. Si un vaccin vivant atténué est utilisé, cette période devra être étendue à 28 jours, sinon des vaccins alternatifs doivent être envisagés¹⁵.

¹⁵ Voir chapitre 4 (page 113) de la présente thèse

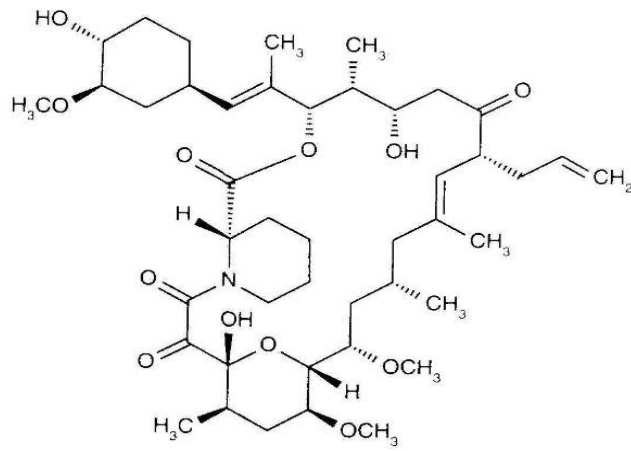


Figure 26 structure chimique du tacrolimus

(188)

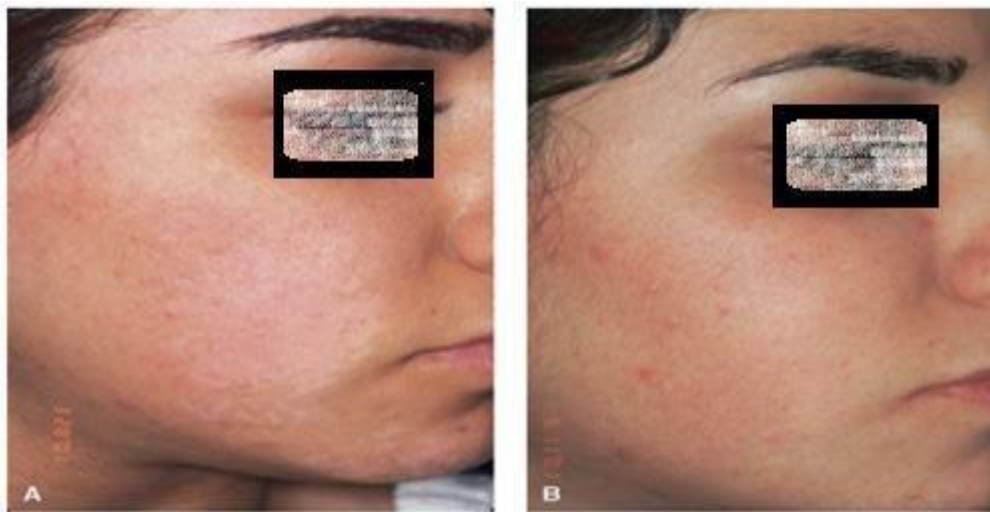


Fig 1. Patient 1. **A.** Vitiligo lesions on the right side of the face of a 24-year-old woman before treatment with 0.1% tacrolimus ointment. **B.** Vitiligo lesions on the right side of the face of the same patient after 2 months of treatment with 0.1% tacrolimus ointment.

Figure 27 les tâches de vitiligo chez une patiente ayant et après traitement par tacrolimus

(184)

II. Analogues de la vitamine

Calcipotriol

Le calcipotriol est un dérivé synthétique topique de vitamine D2 (fig.28)

Plusieurs études cliniques suggèrent qu'un analogue topique de la vitamine D3 topique, le calcipotriol, en association avec une exposition au soleil ou à des rayons ultraviolets A (psoralènes) ou à une thérapie aux ultraviolets A (PUVA) induit une repigmentation de la peau lésionnelles (189).

Le calcipotriol est efficace lorsqu'il est utilisé en association avec des TCS, en particulier dans les zones difficiles à traiter comme les paupières (170).

Les analogues topiques de la vitamine D3 sont sûrs pour les enfants et les adultes et offrent le plus grand bénéfice lorsqu'ils sont associés à des CS topiques. L'impact du calcipotriène sur la photothérapie légère est controversé et nécessite des recherches supplémentaires (190).

Le calcipotriol topique a été essayé par Parsad et al., qui pensaient qu'une perturbation de l'hémostase calcique pouvait être un facteur causal important dans la peau affectée du vitiligo.

De plus, il a été démontré que les mélanocytes présentaient des récepteurs de la vitamine D3. Katayama et al. ont réalisé un essai ouvert sur des patients atteints de vitiligo qui ne répondaient pas aux autres thérapies et ont découvert que la pommade topique à la vitamine D3 (tacalcitol) et l'irradiation solaire peuvent être utilisées comme thérapie alternative pour le vitiligo.

L'ajout d'une pommade à base de calcipotriol dans le traitement du vitiligo par UVA ou NB-UVB a montré une amélioration de la repigmentation. Cependant, Baysal et al. n'ont pas pu trouver un tel avantage par rapport à la thérapie avec la PUVA seule (26).

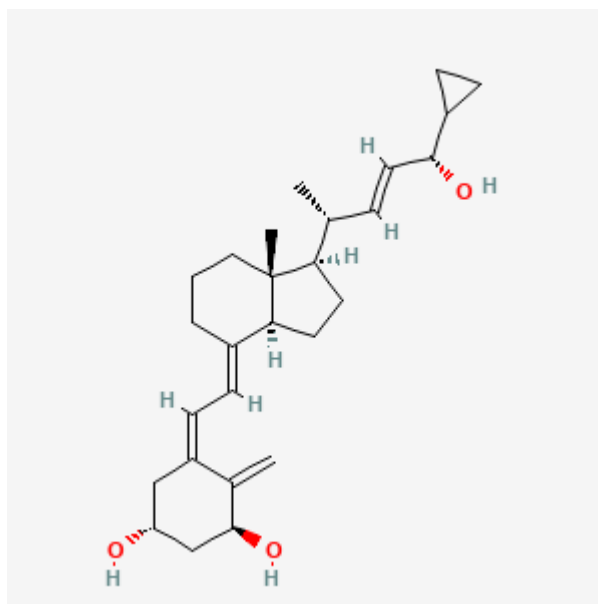


Figure 28 structure chimique du Calcipotriol- formule chimique C₂₇H₄₀O₃

(191)

II-2 La vitaminothérapie (vitamine B9 et B12)

Il existe des preuves que la consommation de vitamines peut entraîner une certaine stabilisation et, dans certains cas, une repigmentation (192). Les patients atteints de vitiligo ont montré une amélioration significative dans les études cliniques suivantes (192,193).

Une étude clinique décrit l'utilisation de suppléments vitaminiques dans le traitement du vitiligo. Une supplémentation avec de grandes quantités d'acide folique (1-10 mg. Par jour), de vitamine C (1 g. par jour) et des injections de vitamine B12 (1,000 mcg. Toutes les deux semaines), a produit une repigmentation marquée chez 8 des 15 personnes étudiées. Ces améliorations sont devenues apparentes après 3 mois, mais la repigmentation complète a nécessité 1 à 2 ans de supplémentation continue (192,194).

Dans une autre étude portant sur des personnes atteintes de vitiligo, une supplémentation en acide folique (10 mg par jour) et en vitamine B12 (2 000 mcg par jour), associée à une exposition au soleil, a entraîné une certaine repigmentation après 3 à 6 mois chez environ la moitié des participants. Ce régime combiné était plus efficace que la supplémentation en vitamines ou l'exposition au soleil seules (192).

Des chercheurs ont reconnu que la teneur en cuivre et en zinc est réduite dans la peau vitiligineuse. Un topique contenant du cuivre et du zinc a été appliqué sur la peau de 12 patients atteints de vitiligo, suivi d'une exposition aux rayons UV. Les résultats ont été encourageants. Il a favorisé la normalisation de la fonction pigmentaire de la peau (192).

L'acide pantothénique a également été attribué à la formation de nouvelle mélanine et est essentiel à l'absorption du cuivre (192).

Dans d'autres études encore, les patients atteints de vitiligo qui ont pris des vitamines ont connu une certaine amélioration. "Les suppléments d'acide pantothénique et de PABA (un composant de l'acide folique) sont efficaces pour gérer le vitiligo" (192).

III. La photothérapie

La lumière ultraviolette a été utilisée pour traiter les patients atteints de vitiligo depuis les années 1800. Son mécanisme d'action exact jusqu'à nos jours est encore méconnu.

Ils peuvent agir à la fois en tant qu'immunosuppresseur et aussi en tant qu'agent stimulateur des mélanocytes (195).

Des études in vitro ont prouvé que les photothérapies par **UVA** et **UVB** sont favorables à la croissance des mélanocytes et inhibent l'auto-immunité.

Efficacité des UVA

La photothérapie UVA (PUVA) n'est pas très satisfaisante, sauf dans le cas de petites taches ; bien que certaines personnes répondent bien, la majorité d'entre elles n'obtiennent qu'une pigmentation partielle et ne sont pas satisfaites des résultats (173,196).

La thérapie est perturbatrice, dans la mesure où elle doit être appliquée à plusieurs reprises (avec des visites individuelles au cabinet) pendant de nombreuses semaines (173).

Des psoralènes en vente libre et auto-appliqués ont été développés comme alternative. La méthode PUVA est plus efficace lorsque le vitiligo se limite à une ou deux taches bien définies, et moins utile lorsqu'il y a de multiples tâches (173).

On préconise l'administration du psoralène en conjonction avec la PUVA, car ce photosensibilisateur induit une hypertrophie des mélanocytes et des mélanosomes hyperactifs. La PUVA est approuvée par la FDA pour le traitement du vitiligo.

Efficacité des UVB

Au cours de la dernière décennie, la photothérapie par **UVB** de 311 nm NB a détrôné la photothérapie par **PUVA** dans le traitement du vitiligo, puisqu'il s'est avéré que cette thérapie est cliniquement plus efficace. Le NBUVB induit la tyrosinase, une enzyme cruciale pour la production de mélanine, et augmente la présentation de la HMB45 à la surface des mélanosomes.

Comparativement à la PUVA, la photothérapie NBUVB produit des taux de repigmentation équivalents ou supérieurs. De multiples études ont prouvé que la photothérapie NBUVB est supérieure à la photothérapie PUVA en ce qui concerne la stabilité de la maladie et la repigmentation.

Cependant, la photothérapie PUVA peut produire des résultats plus rapides.

Sécurité

Pour assurer la garantie d'une bonne dose, il est primordial d'entretenir et d'étalonner régulièrement les unités de photothérapie. En raison de la photosensibilité des plaques de vitiligo, on réclame une dosimétrie qui est plus exigeante par rapport à d'autres indications. Le recours à la photothérapie est prédestiné aux patients qui n'ont pas eu l'effet thérapeutique attendu.

La photothérapie est généralement administrée 3 fois/semaine. Elle est plus efficace si elle est commencée à un stade précoce de la maladie. Elle est utilisée comme traitement de 1^{ère} intention en cas de maladie étendue comme elle peut être utilisée en association avec des thérapies topiques telles que les corticostéroïdes, le tacrolimus ou le calcipotriol (197). La NBUVB est aussi efficace que la PUVA systémique, mais avec moins d'effets secondaires. (198), (199). Elle produit une meilleure correspondance des couleurs et souvent une repigmentation supérieure avec moins d'érythème. Les patients obtiennent une amélioration de 50 % de la SC avec le NBUVB, contre 36 % avec la PUVA 50. L'utilisation de la NBUVB avec le tacrolimus topique produit une repigmentation de plus de 50 % sur le visage, le tronc et le cou (200).

Les régions acrales et les organes génitaux, cependant, ne répondent pas aussi bien. Le temps est le principal obstacle à la photothérapie (201). Certains patients trouvent difficile de se rendre dans des centres de photothérapie. Par ailleurs, les patients ont acquis leurs propres machines à UV ou appareils portatifs, qui peuvent être dangereux en raison de l'absence de supervision et de contrôle. L'exposition non surveillée aux appareils UV peut augmenter le risque de tous les types de cancer de la peau et peut ne pas être bénéfique à long terme.

L'arrivée de mécanismes de sécurité intégrés est importante, mais des études supplémentaires sont encore nécessaires pour évaluer la sécurité de ces appareils UV domestiques. Le traitement ciblé avec un laser excimer induit l'apoptose des cellules T et stimule le développement et la progression des mélanocytes le long du follicule pileux. Les taux de repigmentation avec un laser excimer sont plus rapides que le NBUVB et sont améliorés lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec du tacrolimus topique ou des stéroïdes plutôt qu'en monothérapie (185, 202).

IV- Autres thérapies

i. Homéopathie¹⁶

L'homéopathie ne s'intéresse pas à un symptôme en particulier ou de façon isolée mais opte plutôt pour une approche holistique qui appréhende le sujet comme un cas unique et non la pathologie de façon spécifique (204).

Ainsi, pour déterminer la pathologie et le traitement qui lui est adapté, l'ensemble des paramètres pouvant influencer l'être humain sont pris en compte et analysés (205). Administré à la bonne dose, le traitement homéopathique rétablit le fonctionnement normal de l'organisme (205).

L'homéopathie est considérée comme un traitement efficace pour les tâches du vitiligo de type focal. En effet, plutôt le traitement homéopathique est adopté, plus le contrôle de la propagation des tâches peut être espéré (206).

Dès le 19^{ème} siècle, les praticiens témoignent de la difficulté de traitement du vitiligo et préconisent le Sulfure d'*Arsenicum* pour réduire et camoufler de façon éphémère les tâches qui en résultent (207–209) (Tab.4).

Pour des pathologies identifiées telles que « vitiligo » ou encore « leucodermie », bon nombre de remèdes homéopathiques reviennent de façon récurrente dans la littérature (207,208,210,211). Tels que : *Arsenicum sulphuratum*, *Graphites*, *Mercurius solubilis*, *Natrum muriaticum*, *Nitricum acidum*, *Phosphoricum acidum* (209). Par ailleurs, en dépit du recours fréquent des patients à l'homéopathie comme solution pour traiter le vitiligo, il n'y a pas d'étude prouvant l'efficacité de celle-ci (209) (Tab.4).

¹⁶ Le mot « Homéopathie » émane de la contraction des deux termes grecs « homios » (faisant référence à la similarité) et « pathos » (désignant la maladie). A travers cette étymologie, on peut d'ores et déjà déduire les principes fondamentaux de l'homéopathie. En effet, celle-ci repose sur la dilution multiple de substances provoquant des symptômes similaires à ceux inhérents à la pathologie (203).

Tableau 4 La totalité des symptômes et les médicaments homéopathiques couramment utilisés pour les traiter (212)

Nom du médicament (Nom commun)	Puissance ¹⁷ et Dosage	Symptômes associés à la "tâche blanche" pour le choix du médicament
<i>Arsenicum sulfuratum flavum</i> (Jaune sulfuré d'arsenic)	6×	Médicament spécifique chez les patients atteints de vitiligo, en particulier avec lalèvre et la variété de pointe (212).
<i>Arsenicum album</i> (Trioxyde d'acide arsenic)	30, 200, 1M	Le patient pense qu'il est inutile de prendre le médicament. Déprimé, soif accrue avec sensation de brûlure dans diverses parties du corps (212,213).
Nitricum Acidum (acide nitrique)	200, 1M	Antécédents de verrues et de tumeurs (212).
<i>Natrum Muriticum</i> (Chlorure de sodium)	200, 1M	Cause psychique de la maladie, effets néfastes du chagrin, de la peur, de la colère, veut être seul pour pleurer, émotionnel, envie de sel, visage gras et huileux (212).

¹⁷ X est la puissance à l'échelle décimale et correspond à 1/10e de la puissance précédente. M est la puissance à l'échelle centésimale, et correspond à 1/100e de la puissance précédente (212).

ii. Phytothérapie

a- Le ginkgo biloba¹⁸ (ginkgo)

Les extraits de feuilles de ginkgo biloba sont utilisés depuis longtemps pour traiter diverses affections, notamment cutanées, neurologiques, cardiovasculaires et immunologiques. Bien que le mécanisme d'action dans le cas du vitiligo soit inconnu, les propriétés immunomodulateurs, antioxydants et anxiolytiques de ses polyphénols peuvent être bénéfiques. Ces polyphénols comprennent des terpénoïdes (ginkgolides et bilobalides), des flavonoïdes et des flavonolglycosides (212,214). Seules quelques études ont évalué l'utilisation du ginkgo dans la gestion du vitiligo. Dans un essai randomisé en double aveugle, il a été rapporté que 40 mg de ginkgo biloba 3 fois/ jour pendant 6 mois ont arrêté la propagation d'un vitiligo stable chez 20 sujets sur 25 sujets, et ont induit une repigmentation de plus de 75 % chez 10 de ces sujets (212,214). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du ginkgo dans le traitement du vitiligo (212).

b- Khellin¹⁹ voir gupta

Elle s'est avérée être similaire à celle des psoralènes, notamment le 8-méthoxypsoralène (8-MOP). Lorsqu'elle est associée aux UVA (khellin plus ultraviolet A ; KUVA), provoque une photosensibilisation, cette dernière stimule la prolifération des mélanocytes et la mélanogénèse, de manière similaire à celle du psoralène (215).

En 1982, Abdel-Fattah et al. (216) ont rapporté les résultats d'une étude de 4 mois en double aveugle sur la khelline combinée à la lumière naturelle du soleil chez 30 patients égyptiens atteints de vitiligo. Parmi ces patients, 16 % et 23 % ont présenté une repigmentation de 90-100% et 50-60%, respectivement (216). La khelline orale s'est avérée encore plus efficace lorsqu'elle était associée à une irradiation UVA artificielle 3 fois/ semaine, permettant d'obtenir une repigmentation de plus de 70 % chez 41 % des patients après 100-200 séances (217). Cependant, la khelline n'a pas été approuvée par la Food and Drug Administration (USFDA) pour une utilisation aux États-Unis (212).

¹⁸ connu sous le nom de maidenhair (un arbre gigantesque unique en Chine) (212).

¹⁹ est une furanochromone naturelle, dérivée des graines de la plante Ammi visnaga, qui est originaire d'Égypte, d'Afrique du Nord et d'Asie (212).

CHAPITRE 4

LE ROLE DE L'OFFICINALISTE DANS LA PRISE EN CHARGE DU VITILIGO

I- Conseil et suivi du vitiligo à l'officine

A- Conseils relatifs aux traitements

I-1 La corticothérapie

Il s'agit d'un traitement symptomatique et non étiologique. Les patients doivent être clairement prévenus que la cure est longue et souvent fastidieuse car beaucoup arrêtent le traitement après 1 à 2 mois en ne voyant aucun résultat.

Il est recommandé d'utiliser des corticostéroïdes topiques qu'une seule fois par jour de préférence le soir, tout en appliquant délicatement sur une peau propre une fine couche au-dessus des lésions cutanées.

En cas de dommage cutané, l'application peut être appliquée 2 fois par jour. Les médecins recommandent une utilisation quotidienne de ces médicaments car ils sont connus par leur effet réservoir.

En effet, au fil du temps ces dermocorticoïdes peuvent s'accumuler dans le stratum corneum de l'épiderme et se libérer progressivement dans les couches profondes de l'épiderme et du derme.

La durée du traitement varie selon les cas, mais elle doit être la plus courte possible. Le tableau de traitement variera en fonction du profil du patient : utilisation à long terme de corticostéroïdes topiques faibles ou utilisation à court terme de corticostéroïdes topiques fortes

Les corticostéroïdes ont un large éventail d'effets secondaires, et il en existe de nombreux types. Les patients doivent être informés avant le traitement, surtout ceux qui souffrent de vitiligo pédiatrique.

Lors du traitement du vitiligo, on préconise la corticothérapie topique puisque les effets indésirables sont réduits par rapport à la corticothérapie Systémique.

Conseils associés

• Avant toute application de dermocorticoïde, on recommande de bien nettoyer la peau et se laver les mains, puis on applique une petite couche en massant légèrement la zone atteinte. Quant à la quantité à appliquer chez les enfants, il est convenable de se référer à l'unité phalangette (quantité déposée sur la dernière phalange correspondant à la surface de 2 paumes de mains).

Chronopharmacologie : aux posologies recommandées, les dermocorticoïdes n'ont pas (ou peu) d'effet systémique. Ainsi, contrairement aux corticoïdes oraux qui doivent être administrés le matin, les topiques peuvent être appliqués à tout moment dans la journée sans que cela n'influe sur leur efficacité ou leur tolérance.

Les règles de prescriptions d'un DC

Combien de fois /jour ?

Les DC sont appliqués 1/jour. Cependant, l'application 2/jour est réservée dans certains cas, de courte durée.

Durée de traitement

Le cas d'une dermatose aiguë : L'arrêt du traitement pourrait se faire au bout de quelques jours. Le cas d'une dermatose chronique : Il est impératif de réduire graduellement la fréquence d'application en passant d'une application /j à 1/2j puis 2/semaine, sinon on peut aussi substituer le traitement initial par un autre dermocorticoïde de niveau inférieur (Classe 2 en attaque ensuite Classe 3 en entretien).

Ce que le pharmacien doit expliquer à son patient !

Plus les tâches sont anciennes, plus la période de corticothérapie locale sera prolongée. En cas d'échec thérapeutique après plusieurs semaines, on fait une mise au point sur l'observance et on revoit si l'application de DC a été suffisante.

Quelle galénique ?

- La Pommade : lésions sèches – Crème : plis et lésion suintante- Lotions, gels : cuir chevelu. On préconise une classe modérée (3) : Visage ; Plis ; chez les enfants.

L'ordonnance doit mentionner

- La quantité de DC (tube de 15 ou 30 g)
 - La forme galénique (crème, pommade...)
 - La fréquence d'application /jr avec le protocole de décroissance (2/j, 1/j, 1/2j, 2/semaine)
 - Les zones d'application
 - Le nombre de tubes au total
 - L'ordonnance ne sera pas renouvelable
 - En consultation, il faut vérifier le nombre de tubes appliqués/ le patient et rechercher un éventuel sur- ou un sous-dosage en DC
- ✓ Cette question est primordiale car souvent des « échecs » surviennent suite à une application insuffisante des DC. Ce qui pousse le pharmacien à poser des questions du genre :
- « Depuis quand le tube a été ouvert ? » ou « utilisez-vous toujours le même tube ? »

Immunosuppresseurs topiques

Le tacrolimus ou FK506, est un antibiotique macrolide aux propriétés immunosuppressives (218).

Cet immunosuppresseur topique commercialisé en France sous le nom de spécialité PROTOPIC existant sous la forme galénique pommade dosée à 0,03%/ tube de 30g n'est pas commercialisé au Maroc. On l'emploie généralement hors AMM dans le vitiligo focal et le VS.

Les recommandations préconisent une application le soir pour une durée de 3 mois accompagné d'un traitement d'entretien (2 à 3 fois/ semaine) pour prévenir une dépigmentation récidivante. Une exposition aux UVB peut s'ajouter au traitement d'entretien pour stimuler la repigmentation. Cette dernière, dépend aussi du stock mélanocytaire. Par conséquent, au cas où le patient présente une intolérance aux DC, les immunosuppresseurs topiques prennent le relais.



Figure 29 Elidel (pimécrolimus) crème 1% à usage topique

Le pimécrolimus est commercialisé sous le nom d'ELIDEL aux Etats Unies. Il peut être utilisé en association avec la crème : Tacrolimus 0,03 % pour les enfants (+2ans).

B- Conseils en dermo- cosmétiques

1- Vitiligo et soleil

Une association qui peut avoir de graves répercussions sur la peau vitiligineuse, comment peut-on se protéger ?

L'organisme fabrique de la vitamine D grâce aux rayons du soleil. Pourtant, les coups de soleil peuvent avoir des risques très graves si la personne est atteinte de vitiligo. En effet, la peau produit un pigment qu'on appelle mélanine et qui sert de bouclier protecteur contre les rayons UV.

Cependant, la peau qui ne contient pas assez de mélanine, elle n'est donc pas protégée contre ces rayons. Lorsque la peau vitiligineuse est exposée au soleil, les lésions rougissent facilement au lieu de bronzer, et une exposition abusive peut aggraver cette dermatose.

2- Vitiligo et frottements

Les frottements sur la peau favorisent l'élargissement des tâches de vitiligo.

C'est pour cela des gestes s'avèrent nécessaires pour palier à ce problème :

- 1- Il est déconseillé d'utiliser des gants de gommages pendant la douche, on recommande de remplacer ce geste par un simple lavage avec un savon liquide doux.
- 2- Lors du démaquillage, l'utilisation d'une lotion micellaire reste le meilleur choix pour bien nettoyer le visage sans risque de frottements.
- 3- Lors du rasage, on préconise de se servir d'un rasoir mécanique qui suit le sens du poil, et de ne pas utiliser l'électrique qui risque d'abimer la peau.
- 4- Lors du brossage des dents, il faut faire attention à ne pas blesser la commissure des lèvres.
- 5- Lors d'une piqûre d'insecte, on recommande d'appliquer du froid afin de diminuer la sensation de brûlure et de réduire les démangeaisons.
- 6- Privilégiez des vêtements amples et évitez ceux qui sont serrés

C- La photoprotection et recommandations de bon usage

Il est très important de diriger et d'orienter les patients atteints de vitiligo en matière de photoprotection, surtout les patients ayant un phototype clair.

En effet, la repigmentation requiert une stimulation UV, et une photoprotection excessive pourrait être contre-productive.

De ce fait, il est crucial d'expliquer au patient qu'il faut :

- 1- Porter des vêtements plus épais, ou bien porter des vêtements avec un facteur de protection solaire. Ils contribuent à protéger la peau et à limiter les dommages supplémentaires. On opte pour des couleurs plus foncées, des tissus plus épais et des vêtements qui couvrent une plus grande surface pour mieux se protéger du soleil (226).
- 2- Ensuite, les produits de protection solaires tels les écrans viennent en deuxième lieu pour mener à bien la photoprotection (27). L'utilisation de produits de protection solaire a été préconisée par de nombreux praticiens de la santé comme moyen de réduire les lésions cutanées produites par les rayons ultraviolets (UV) du soleil (225). Le recours au bronzage artificiel (lit, lampes.) est à éviter. Contrairement à ce qu'on pourrait penser, ces sources de lumière ne camouflent pas les tâches plus claires mais les brûlent et abîment par conséquent la peau, favorisant ainsi l'apparition d'autres tâches (226).

PRECAUTIONS EN CAS DE VITILIGO

Les rayons UVB et UVA peuvent provoquer des dommages aux cellules de la peau de manière directe ou tout simplement en engendrant des radicaux libres (219).

Tableau 5 Les principaux effets nocifs des rayons UV à courts et à long terme

	UVA	UVB
Insolation	+	+++
Photosensibilisations médicamenteuses et cosmétiques	++	+
Lucite	++	+
Vieillessement cutané	++	+
Cancers de la peau	++	++

L'exposition de la peau humaine aux rayons ultraviolets (UV) entraîne une myriade d'effets aigus et chroniques. L'érythème, la pigmentation et l'immunosuppression sont les effets aigus les plus importants, tandis que les effets chroniques les plus importants sont la photo-carcinogénèse et le photo-vieillessement. Tous ces effets sont causés par des altérations au niveau moléculaire ou cellulaire, notamment des lésions de l'ADN, la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de médiateurs inflammatoires, la mélanogénèse et l'apoptose (220–222).

Avec l'augmentation continue d'année en année des taux de cancer de la peau (223), les dermatologues recommandent vivement l'utilisation d'écrans solaires pour aider à protéger contre les rayons UV (224).

CHOIX DU PRODUIT SOLAIRE ET RECOMMANDATIONS

Les écrans solaires sont les cosmétiques les plus importants auxquels les hommes et les femmes peuvent avoir recours. Parce qu'ils préviennent le cancer de la peau, ils sont considérés comme cosméceutiques. Ces produits sont généralement calibrés en fonction du facteur de protection solaire (FPS). La notion de FPS correspond au rapport entre la dose d'UVB nécessaire pour produire une réaction érythémateuse minimale à travers le produit de protection solaire appliqué (2 mg/cm^2) par rapport à la dose d'UVB nécessaire pour produire le même degré de réaction érythémateuse minimale sans l'écran solaire (225).

Toutefois, pour choisir sa protection solaire, le principal critère de choix est le facteur de protection solaire (FPS). Le FPS est parfois appelé IP (indice de protection) ou SPF (Sun Protection Factor).

NB : Pour pallier au risque de carence en vit D résultant d'une moindre exposition au soleil, un complément de Vit D est envisageable après consultation du médecin traitant (223).

EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDESIRABLES

Il est recommandé d'arrêter toute utilisation de produits de protection solaire qui pourrait accentuer une hypersensibilité et de le notifier au dermatologue pour procéder aux examens allergologiques dédiés. Le pharmacien quant à lui est tenu de le signaler au centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) dont la mission est de s'assurer de la sécurité d'emploi de ces produits cosmétiques.

D- Autres solutions

Camouflage :

1- Le Make-up

Le maquillage n'est pas un vrai traitement, puisqu'il ne fait que camoufler les plaques. Or, il permet aux patients souffrant de vitiligo de sortir sans être trop dévisagé.

Le procédé est souvent très long et les patients recourent souvent à des crèmes teintées autrement dits autobronzants.

Les patients dont le vitiligo affecte différentes parties du corps doivent utiliser un fond de teint de plusieurs teintes, car la couleur de la peau des patients a rarement le même ton sur tout le corps.



Figure 30 patiente ayant le vitiligo, avant et après camouflage

2- Le tatouage médical

L'objectif principal du tatouage ou de la micro-pigmentation dans le vitiligo est de dissimuler les taches blanches dépigmentées à l'aide de pigments externes qui peuvent être introduits dans les couches de la peau où ils résident de façon permanente et donner un aspect plus sombre à la peau.

Le tatouage traditionnel implante un pigment au niveau du derme moyen où les particules de pigment sont initialement englouties par les macrophages et les cellules mononucléaires. Progressivement, le pigment devient à la fois intercellulaire et extracellulaire et se dépose dans le derme profond, le tissu de soutien superficiel et les fibres de collagène. Une partie du pigment est également absorbée par le follicule pileux, les vaisseaux sanguins et les ganglions lymphatiques régionaux. Les pigments utilisés sont pour la plupart inertes, non allergènes et se trouvent généralement dans le tissu sans provoquer de granulome ou de dermatite (2,226).

- ✓ Pigmentation dermique (tatouages cosmétiques) peut être adapté pour les lèvres dépigmentées, notamment chez les personnes noires et pour les mamelons dépigmentés. Dans les autres zones de vitiligo, la prudence est recommandée (26).



Figure 31 Résultat d'une pigmentation dermique sur une peau vitiligneuse

3- Les auto-bronzants

Les personnes qui ont le vitiligo se posent souvent ces questions :

- Un autobronzant peut-il servir au camouflage des tâches de vitiligo.
- L'emploi d'autobronzants peut-il avoir des répercussions sur l'évolution de cette affection dermatologique ?

Un autobronzant agit en surface et ne pose aucun souci à une personne atteinte de vitiligo. C'est une entité utilisée par voie topique pour teinter la peau sans affecter la mélanogénèse. Les extraits de henné et de châtaigne sont des actifs naturels qui peuvent être utilisés dans les produits autobronzants. Certaines molécules peuvent réagir avec les acides aminés de l'épiderme pour faire naître une couleur plus ou moins résistante à l'eau. Actuellement, seuls deux principes actifs sont utilisés : le (DHA), leader des produits autobronzants, et l'érythrulose.

A l'état pur, le DHA est un mélange de monomère et de dimère. Seule la forme monomère est responsable de la coloration, et il est nécessaire de transformer le dimère en monomère. Cela peut être fait en chauffant la forme cristalline ou en la dissolvant dans de l'eau froide ou de l'alcool, où le DHA est extrêmement soluble. La tolérance générale des autobronzants est bonne. Certains EI peuvent survenir mais sont très rares. D'autre part, il n'y a pas de risque cancérigène associé à l'utilisation du DHA (225).

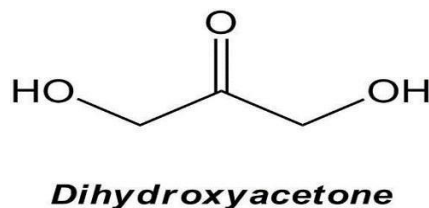


Figure 32 structure chimique du Dihydroxyacétone

(227)

4- La dépigmentation

La repigmentation qui suit le traitement peut donner lieu à une pigmentation inégale et défigurante sur le plan cosmétique. Le patient peut donc préférer dépigmenter complètement la peau pigmentée non affectée. L'objectif ultime de la thérapie de dépigmentation est de donner au patient une couleur de peau uniforme (2).

Les directives britanniques de 2008 stipulent que la dépigmentation à l'aide de l'éther monobenzyle d'hydroquinone (MBEH) ou de la 4MP doit être réservée aux adultes sévèrement touchés par le vitiligo. Le grade de la recommandation était de niveau D, et le niveau de preuve pour son utilisation était de niveau 4 (228).

Il est important de discuter avec le patient des différents aspects de cette thérapie, tels que le coût, la durée du traitement, l'évolution, le risque de dépigmentation sur des sites corporels éloignés, l'accent mis sur la permanence probable de la dépigmentation et les effets indésirables tels que la dermatite de contact (228).

De plus, les résultats de la dépigmentation doivent être socialement et culturellement acceptables après le traitement de dépigmentation. L'individu et sa famille doivent être impliqués dans le processus de décision. Comme ce processus est en grande partie irréversible, on choisit généralement des patients plus âgés qui n'ont pas réussi à se repigmenter malgré les meilleures approches et qui ont attendu quelques années.

La thérapie de dépigmentation doit être évitée chez les enfants de moins de 12 ans (229). Les patients plus jeunes devraient avoir la possibilité de recourir à la repigmentation malgré une pression sociale plus forte (230).

Le MBEH, un dérivé de l'hydroquinone également appelé monobenzone ou son nom chimique, p-(benzyloxy) phénol, est l'agent dépigmentant le plus puissant et le pilier de la thérapie de dépigmentation.

À la fin des années 1930, McNally (231) et Oliver et ses collègues (232) ont rapporté que la MBEH utilisée pour réduire la détérioration du caoutchouc a entraîné des plaques de dépigmentation dans les zones de contact avec le caoutchouc, principalement chez les ouvriers des tanneries (230). Ce phénomène était très similaire au vitiligo acral qui, en cas de contact prolongé, se généralisait.

Précautions d'emploi

Lors de l'utilisation du MBEH, quelques précautions doivent être prises en compte. L'application de MBEH sur un site peut entraîner une perte de pigment sur des sites éloignés. Par exemple, l'application de MBEH sur le bras peut entraîner une perte de pigment sur le visage (229).

Dans la majorité des cas, la perte de pigment est permanente. L'application de MBEH sur les paupières et les zones proches de l'œil doit être évitée (230).

Pour éviter la repigmentation et les coups de soleil, il faut utiliser tout au long de l'année un écran solaire d'un indice de protection supérieur à 30 (229).

Cette thérapie topique provoque un éclaircissement progressif de la peau, qui se produit sur une période de 4 à 12 mois (230). La MBEH provoque une dépigmentation irréversible par perte des mélanosomes et des mélanocytes (233). Un tube de 35 g de MBEH 20% dont on procède par application d'une fine couche de façon uniforme. La durée de conservation du produit composé est d'environ 6 mois, et il doit toujours être conservé au réfrigérateur (230).

Effets indésirables

La dermatite de contact, plus irritante qu'allergique, peut se développer principalement dans les zones de peau pigmentée plutôt que vitiligineuse (234). Si une irritation se développe, des stéroïdes topiques et des pansements humides sont utilisés jusqu'à ce qu'elle s'atténue et que la MBEH soit suspendue. La MBEH peut être reconstituée à une concentration plus faible de 5% et recommencer plus tard lorsque la dermatite s'estompe. La fréquence d'application peut être réduite aussi de façon progressive selon la tolérance. Les réactions d'irritation peuvent être apaisées en mélangeant le MBEH avec des émoullients au moment de l'application (230).

La cryothérapie a été suggérée pour dépigmenter la peau résistante au MBEH. La procédure ne nécessite pas d'anesthésie et peut être réalisée en tant qu'intervention chirurgicale. Le temps de préparation est court et peu coûteux. Le risque d'infection est faible et les soins de la plaie sont minimes.

La dépigmentation développée par la cryothérapie est permanente et sans cicatrice si elle est réalisée par un dermatologue expérimenté. De nombreux patients préfèrent une seule procédure de courte durée à l'application d'un produit coûteux pendant 10 mois ou plus avec des effets imprévisibles et un taux d'échec considérable.

Une étude rétrospective récente qui a comparé la dépigmentation chez 22 patients atteints de vitiligo généralisé qui avaient été précédemment traités par cryothérapie ou par laser alexandrite à 755 nm n'a révélé aucune différence significative dans l'activité de dépigmentation après un seul traitement (235).

E- Vitiligo et grossesse

Le vitiligo est une maladie chronique, et la plupart des patients suivent un traitement à long terme, qu'il soit topique ou systémique. Il est naturel que les patients s'inquiètent de la sécurité de ces médicaments pendant la grossesse. Le médecin traitant doit prendre une décision éclairée et judicieuse concernant l'introduction, la poursuite ou le retrait de divers traitements pendant la grossesse ou l'allaitement. Alors que le traitement topique peut être considéré comme sûr, le potentiel des médicaments à affecter la morphogénèse et de traverser la barrière placentaire doit être pris en compte. La femme enceinte est susceptible de consulter à la fois un dermatologue ainsi que son obstétricien à ce sujet. La sécurité du traitement médicamenteux pendant l'allaitement est également importante, car même les traitements topiques doivent être choisis en fonction de l'âge (2). La réponse individuelle à la maladie et au traitement étant très variable, la prise en charge doit être individualisée, en gardant à l'esprit tous les problèmes (2).

Il a été rapporté que la grossesse peut agir comme un déclencheur de l'apparition du vitiligo. Une telle entité a été décrite comme "vitiligo gravidique". La maladie existante peut également être aggravée pendant la grossesse. Des études de cas ont montré le développement ainsi que l'aggravation du vitiligo pendant la grossesse (y compris les cas d'avortement). La raison précise de ce phénomène n'est pas comprise. On a supposé qu'une diminution des niveaux d'œstrogène et de progestérone pouvait précipiter le vitiligo chez les candidates sensibles (2,126,236). Chez les patientes enceintes, les sites fréquents d'apparition des lésions sont le sein et l'abdomen. Il s'agit probablement d'une colocalisation avec les striae gravidarum, et il a été suggéré que le phénomène de Koebner pourrait être à l'œuvre (2,237).

Dans une étude portant sur 62 patientes atteintes de vitiligo qui sont devenues enceintes, il a été rapporté que la plupart d'entre elles n'ont pas eu de problème de grossesse, il a été rapporté que la plupart d'entre elles n'ont pas observé de changement dans le degré de dépigmentation pendant ou immédiatement après la grossesse. Chez 7 % des patientes, une augmentation de la sévérité du vitiligo a été observée, alors qu'une réduction, avec une extension post-partum globale a été enregistrée chez 31% des patientes (2,126).

F- Conseils : Vaccination et vitiligo

Dans tous les cas, le traitement immunosuppresseur empêche le système immunitaire de se défendre de façon normale. En effet, les patients sous immunosuppresseurs sont plus sujets aux infections. Dès lors, on recommande de revoir le carnet de vaccination avant d'initier une thérapie.

NB :

Les vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, varicelle, etc.)

→ Sont contre-indiqués si l'on prend un traitement immunosuppresseur.

La pandémie actuelle de SRAS-CoV-2 est devenue un problème de santé mondial avec plus de 3 millions de décès et 162 millions de cas confirmés de COVID-19 (238,239).

La morbidité et la mortalité liées à cette infection a un grand impact sur la vie quotidienne. De plus, la pandémie affecte la prise en charge des patients en dermatologie, avec des conséquences économiques et sanitaires.

Outre les populations âgées, les patients immunodéprimés et des comorbidités distinctes telles que l'obésité, les maladies respiratoires ou cardiovasculaires, (240–242) les connaissances sur les facteurs de risque et de protection pour la gravité et la mortalité de la COVID-19 sont encore limitées. Les hommes ont une prévalence plus élevée des facteurs de risque susmentionnés, tandis que les femmes sont plus souvent atteintes de maladies auto-immunes (239,243).

Notamment, plus d'hommes que de femmes deviennent gravement malades - et meurent - à cause du COVID-19(242). D'autre part, le stade avancé de la maladie COVID-19 est dû à une réponse inflammatoire excessive alors que les niveaux viraux sont réduits. Une idée provocatrice est que certaines maladies peuvent conférer une protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2 et, plus important encore, contre la manifestation du COVID-19. Le vitiligo non segmentaire (VNS) est une maladie inflammatoire à médiation auto-immune(239,244).

Vaccination contre le COVID-19 et le Vitiligo

La vaccination contre le COVID-19 soulève la question des effets possibles pour les patients atteints du Vitiligo et les points de vigilance à garder en tête. Selon une étude récente à laquelle ont participé les Professeurs Julien Seneschal (CHU Bordeaux), Thierry Passeron (CHU Nice) et Khaled Ezzedine (CHU Créteil), il n'a pas été établi une corrélation ou interaction entre la vaccination et les traitements conventionnels utilisés pour la thérapie, qu'ils soient par voie topique ou orale, ni autre risque de complication virale. Néanmoins, ces conclusions mériteraient plus de recherches sur le long terme et à plus grande échelle pour des données plus solides.

Aussi, les professionnels de la santé recommandent aux patients atteints du Vitiligo de se faire vacciner dans la mesure où il n'y a aucune contre-indication à la vaccination vis-à-vis du traitement du Vitiligo ²⁰.

Quant aux risques infectieux, la vaccination contre le COVID-19²¹ présente un risque très limité et aucune étude à ce jour n'a pu prouver la survenue de complication chez les patients sous traitement. Pour les patients sous corticothérapie orale, il n'y a pas de données scientifiques à ce stade attestant d'une quelconque causalité favorisant l'extension du Vitiligo suite à la vaccination.

²⁰ Une réserve est formulée pour les patients ayant présentés une hypersensibilité prouvée à l'une des composantes du vaccin contre le SARS-CoV-2 (notamment des excipients tels que le propylène-glycol ou le polysorbate 80).

²¹ Les vaccins disponibles actuellement sont des vaccins à ARNm c'est-à-dire inertes, ayant perdu tout pouvoir infectant par procédé physico-chimique. Ils ne comportent donc aucun risque infectieux.

II- L'impact sur la qualité de vie

La peau est sans aucun doute l'organe le plus visible qui détermine en grande partie notre identité et participe activement dans la communication sociale et sexuelle. En effet, l'apparence est importante dans notre société et influence la façon dont nous sommes perçus par les autres (245,246).

Les patients atteints d'une maladie chronique visible de la peau sont souvent victimes de discrimination et de stigmatisation, ce qui entraîne des déficiences psychosociales qui s'ajoutent au fardeau physique de la maladie(247–251).

Un nombre limité d'études se sont penchées sur le bien-être psychosocial des patients atteints de vitiligo (245). L'impact du vitiligo sur la qualité de vie des patients a été évalué dans des populations mondiales et les résultats varient. Cependant, la plupart des résultats confirment l'impact négatif de la maladie sur la qualité de vie des patients (252).

Les maladies de la peau peuvent provoquer des émotions négatives telles que la honte ou l'embarras, l'anxiété, le manque de confiance et même des maladies psychiatriques comme la dépression (251).

Le soutien psychologique

Le vitiligo, appelé "ven kushtam" en Inde, se traduit par "lèpre blanche" (2,230).

Il a un impact significatif sur la qualité de vie du patient, en particulier chez les personnes à la peau foncée (245,253), puisqu'il existe un contraste très marqué entre les macules de vitiligo et la peau normale environnantes. La peau est considérée comme l'une des éléments les plus différentiateur de notre allure, elle peut amplement influencer notre identité et notre fierté (254).

Pour quelques-uns, la peau peut être le filon d'estime de soi et de confiance et le changement d'apparence causé par le vitiligo peut affecter leurs bien-être émotionnel et psychologique et peut créer des difficultés pour obtenir ou conserver un emploi. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent subir un stress émotionnel, en particulier si le vitiligo se développe sur des zones visibles du corps, comme le visage, les mains, les bras, les pieds ou les organes génitaux (252).

Dans le meilleur des cas, les patients apprennent à camoufler leurs tâches hypopigmentées. Or, dans les cas désespérés, ces patients s'éliminent et se désocialisent de l'environnement familial et socio-professionnel. D'où l'importance du soutien psychologique qui permet dans un premier lieu au patient de comprendre sa maladie afin de pouvoir l'accepter.

En plus de l'évaluation dermatologique, la prise en charge doit tenir compte des évaluations psychologiques (comorbidité psychiatrique et aspects psychologiques) et sociale (effets professionnels et sociaux).

L'évaluation psychosociale est un bon indicateur de la comorbidité psychiatrique et peut être réalisée à l'aide d'un questionnaire standardisé ou en demandant au patient comment le vitiligo affecte sa vie quotidienne. L'évaluation des aspects psychosociaux doit inclure les attitudes des proches du patient, son réseau de soutien social et son travail. La localisation des lésions de vitiligo est importante, car même une maladie légère localisée sur des sites corporels chargés d'émotions tels que le visage, la tête et le cou, peut être débilite. Les groupes en ligne et les communautés de soutien pour le vitiligo peuvent améliorer la qualité de vie en fournissant un soutien, des ressources éducatives et des conseils (255).

CONCLUSION

Bien que l'étiologie du vitiligo reste incertaine, plusieurs théories ont été élaborées. Et, l'hypothèse auto-immune reste la plus probable.

Il existe de nombreuses options thérapeutiques différentes avec des degrés variables de repigmentation non-permanente dans le vitiligo. Le traitement topique avec des corticostéroïdes ne montre qu'une efficacité modérée, mais leur association à la photothérapie montre une efficacité meilleure. Les effets indésirables locaux et systémiques ont conduit les investigateurs à rechercher de nouveaux agents thérapeutiques plus récents tels que les immunomodulateurs et les analogues de la vitamine D.

Toutefois, la repigmentation qui suit le traitement peut donner lieu à un teint défigurant sur le plan esthétique avec des tâches repigmentées inégales et différentes par rapport aux zones avoisinantes. En conséquence, certains patients peuvent avoir recours au camouflage afin d'améliorer la qualité de leur vie. Les efforts fournis pour améliorer la prise en charge du vitiligo ne doivent pas se limiter uniquement aux progrès thérapeutiques, mais doivent aussi prendre en compte l'impact psychologique de cette dermatose qui pourrait être très lourd.

A cet égard, il serait souhaitable que les patients atteints de vitiligo soient suivis non seulement par des dermatologues mais aussi par des pharmaciens et de psychologues cliniciens qui collaborent tout au long du traitement pour assurer le bien-être du patient. Le pharmacien d'officine est considéré comme le premier interlocuteur du système de santé, c'est un médiateur précieux qui permet de renforcer le message thérapeutique du médecin dans le but d'améliorer l'observance du traitement tout en fournissant les informations utiles.

Enfin, l'éducation thérapeutique du patient représente un champ de pratiques qui doit être pris en charge par le pharmacien. L'organisation de programmes éducatifs afin de sensibiliser les dermatologues aux problèmes de santé mentale et la promotion de l'utilisation de questionnaires de dépistage psychiatrique pourraient aider et augmenter la reconnaissance de morbidité psychiatrique chez les patients atteints de maladies de la peau (256).

RESUME

Titre : Le rôle de l'officinaliste dans la prise en charge du vitiligo

Auteur : KHALOUFI FATIMA-ZAHRA

Rapporteur : Professeur BOUSLIMAN YASSIR

Mots clés : Le vitiligo – mélanine- Traitement – Dermocorticoïdes

Le vitiligo est une dermatose chronique, circonscrite, acquise, qui se caractérise au microscope par une absence totale de mélanocytes.

En effet, l'incidence mondiale du vitiligo est généralement acceptée comme étant de 1%. Malgré que l'étiologie du vitiligo reste incertaine, plusieurs théories ont été élaborées, mais l'hypothèse auto-immune reste la plus probable.

Les traitements conçus ne permettent pas de remédier au vitiligo, néanmoins ils retardent le développement des taches déjà existantes et réduisent leur apparence en induisant une recoloration des plaques.

Cette dermatose affichante, n'est ni douloureuse ni contagieuse mais crée paradoxalement un mal-être psychologique. De ce fait, les patients atteints de vitiligo ont non seulement besoin d'un dermatologue pour le suivi, mais également d'un pharmacien et d'un psychologue clinicien pour coopérer tout au long du processus de traitement afin d'assurer la santé du patient.

Le pharmacien d'officine reste le garde-fou ultime contre les comportements inappropriés à l'usage des médicaments, étant donné qu'il est la porte d'entrée la plus accessible. Son rôle consiste à orienter le patient, l'aider à comprendre sa maladie puis renforcer le message thérapeutique de son médecin dans le but d'améliorer l'observance du traitement. En résumé, l'éducation thérapeutique du patient joue donc un grand rôle dans la prévention et l'évitement d'automédication car cette dernière pourrait non seulement retarder le diagnostic médical mais aussi aggraver l'état de santé du patient.

ABSTRACT

Title: the role of the pharmacist in the management of vitiligo

Author: KHALOUFI FATIMA-ZAHRA

Supervisor: Professor BOUSLIMAN YASSIR

Key words: Vitiligo – melanin – Treatment - Dermocorticoids

Vitiligo is a chronic, circumscribed, acquired dermatosis characterized microscopically by a complete absence of melanocytes.

The worldwide incidence of vitiligo is generally accepted to be 1%. Although the etiology of vitiligo remains uncertain, several theories have been developed, but the autoimmune hypothesis remains the most likely.

The treatments designed do not cure vitiligo, however they delay the development of existing spots and reduce their appearance by inducing a recoloration of the patches.

This displaying dermatosis is neither painful nor contagious but paradoxically creates a psychological malaise. Therefore, patients with vitiligo not only need a dermatologist for follow-up, but also a pharmacist and a clinical psychologist to cooperate throughout the treatment process to ensure the patient's health.

The pharmacist remains the ultimate gatekeeper to inappropriate drug use, as he or she is the most accessible entry point. Their role is to orient the patient, help them understand their disease and then reinforce the therapeutic message of their physician in order to improve compliance.

In summary, therapeutic patient education plays a major role in the prevention and avoidance of self-medication, which may not only delay medical diagnosis but also worsen the patient's condition.

ملخص

عنوان: دور الصيدلاني في إدارة الربو

المؤلف: الخلو في فاطمة الزهراء

المشرف: الأستاذ بوسليمان ياسر

الكلمات الأساسية: الربو - الميلاين - العالج - ديرموكورتيكويدات

الربو مرض جلدي مزمن مكتسب يتجلى في غياب تام للخلايا الصبغية تحت المجهر ويقدر معدل الإصابة به في جميع أنحاء العالم بـ 1 % على الرغم من أن مسببات الربو ال تزال غير مؤكدة، إلا ان فرضية المناعة الذاتية تظل الأكثر ترجيحاً . هذا المرض الجلدي ليس مؤلماً وغير معدي ولكن يخلق معضلة نفسية. لهذا السبب المرضى الذين يعانون من الربو بحاجة إلى الرعاية ليس فقط من أطباء الأمراض الجلدية ولكن أيضاً من الصيادلة وعلماء النفس. تجدر الإشارة إلى أن عدداً كبيراً من مرضى الربو يعانون نفسياً، لذا حرصنا من خلال هذه الأطروحة أن نتطرق يعتبر الصيدلاني المدخل الرئيسي للمنظومة . لأهمية التعاون بين المهنيين الصحيين لضمان صحة المريض الصحية بتقديمه للمشورة الصيدلانية وبقربه وتوافره، انه يساعد على تجنب الاستعمال اللاعقلاني للأدوية مثل التطبيق الذاتي، ويلعب الصيدلاني دوراً أساسياً في إرشاد المريض، مما يساعده على التغلب على مرضه وتقبله ومن ثم إعادة توجيهه لطبيبه من أجل تحسين حالته. باختصار، فإن التعليم العلاجي للمريض له دور كبير في الوقاية وتجنب الأخطاء والأخطار المرتبطة بالاستعمال العشوائي. للأدوية، إلا أن هذا الأخير لن يؤدي فقط إلى تأخير التشخيص الطبي ولكنه يؤدي أيضاً إلى تفاقم الحالة الصحية للمريض



1. Rôle et fonctionnement de la peau - Institut Marie Cousty [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.mariecousty.com/role-fonctionnement-peau>
2. Relhan V, Garg VK, Ghunawat S, Mahajan K. Comprehensive Textbook on Vitiligo [Internet]. 1^{re} éd. Vol. 1. CRC Press; 2021 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=EF0D5E9087BEF59B9361744B88B9CBAA>
3. Köckerling F, Köckerling D, Lomas C. Cornelius Celsus—ancient encyclopedist, surgeon–scientist, or master of surgery? *Langenbecks Arch Surg.* avr 2013;398(4):609- 16.
4. Le vitiligo dans l’histoire *Internet+. *cité 16 nov 2021+. Disponible sur: <https://www.spvg.ch/fr/home/vitiligo/welt-vitiligo-day/Geschicht-der-Vitiligo-.html>
5. Ford E. THE DE ARTE GYMNASTICA OF MERCURIALE. *Aust J Physiother.* 1955;1(1):30- 2.
6. Girolamo Mercuriale 1530-1606 [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: http://www.emersonkent.com/history_notes/girolamo_mercuriale.htm
7. Accademia delle Scienze di Napoli, Napoli A delle S di, Società nazionale di scienze lettere ed arti in N. Rendiconto delle adunanze e de’ lavori dell’Accademia delle Scienze sezione della Società Reale Borbonica di Napoli *Internet+. Napoli : Società Reale Borbonica; 506 p. Disponible sur: <https://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/177783>
8. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/finsen/biographical/>
9. Le Vitiligo: QUAND LA PEAU PERD SON PIGMENT [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ivoiresante.net/le-vitiligo-quand-la-peau-perd-son-pigment/>
10. dermatologie-vitiligo-pourrait-trouver-traitement.jpg (804×768) [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://file1.science-et-vie.com/var/scienceetvie/storage/images/7/3/73278/dermatologie-vitiligo-pourrait-trouver-traitement.jpg?alias=exact1024x768_l
11. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Proband and Their Families. *Pigment Cell Res.* juin 2003;16(3):208- 14.
12. Nordlund J. The Epidemiology of Vitiligo. :4.
13. Memoire Online - Profil épidémiologique et clinique du vitiligo aux cliniques universitaires de Kinshasa - Christian MUTEBA BASEKE [Internet]. Memoire Online. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/01/13/6749/m_Profil-epidemiologique-et-clinique-du-vitiligo-aux-cliniques-universitaires-de-Kinshasa20.html
14. Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol.* 1985;2(1):71- 8.
15. Mazzei Weiss ME. Vitiligo: to biopsy or not to biopsy? *Cutis.* avr 2020;105(4):189- 90.
16. Eleftheriadou V. Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score. *Br J Dermatol.* nov 2020;183(5):801- 2.

17. Chuh AAT, Zawar V. Demonstration of residual perifollicular pigmentation in localized vitiligo—a reverse and novel application of digital epiluminescence dermoscopy. *Comput Med Imaging Graph.* juin 2004;28(4):213- 7.
18. RuSong M, Guang Z, RuiKang C, Xiao M, ZhiGuo J. Application of polarized light dermoscopy in the early diagnosis of vitiligo and its differential diagnosis from other depigmented diseases. *Chin J Dermatol.* 2009;42(12):810- 3.
19. Thappa DM, Chandrashekar L, Malathi M. Dermoscopy in Vitiligo. In: Handog EB, Enriquez-Macarayo MJ, éditeurs. *Melasma and Vitiligo in Brown Skin* [Internet]. New Delhi: Springer India; 2017 [cité 17 nov 2021]. p. 207- 16. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-81-322-3664-1_22
20. Ezzedine K, Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *PEDIATRICS.* 1 juill 2016;138(1):e20154126- e20154126.
21. La lampe WOOD [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.symptomeundbehandlung.com/vitiligo-symptome-und-ursachen/>
22. fluorescence [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/image/v39248294_fr
23. Le vitiligo est une dermatose qui se présente sous l’aspect d’une dépigmentation progressive de la peau. Cette achromie .
24. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* oct 2007;57(4):690- 9.
25. Oiso N, Kawada A. Superimposed segmental vitiligo (mixed vitiligo) with non-segmental vitiligo and segmental vitiligo along the narrow Blaschko lines (type 1a). *J Dermatol.* nov 2016;43(11):1388- 9.
26. 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. *Br J Dermatol.* janv 2013;168(1):5- 19.
27. Leucotrichie | définition de leucotrichie par dictionnaire médical [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/leukotrichia>
28. la forme segmentaire, la moins fréquente, la dépigmentation est unilatérale (elle ne concerne qu’un seul côté du corps) .
29. Association française du vitiligo. (231) Pinterest [Internet]. Pinterest. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pinterest.com/pin/609534130800322901/>
30. Lommerts JE, Schilder Y, de Rie MA, Wolkerstorfer A, Bekkenk MW. Focal vitiligo: long-term follow-up of 52 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* sept 2016;30(9):1550- 4.
31. Fatani MI, AlSharif SH, Alfif KA, Khan AS, Hussain WA, Banjar AA. The clinical patterns of vitiligo “hospital-based study” in Makkah region, Saudi Arabia. *J Dermatol Dermatol Surg.* janv 2014;18(1- 2):17- 21.
32. Ejjiyar M, Sahibi M, El Gueouatri M, Bhihi A, Mahrouch M, Yafi I, et al. Vitiligo et phénomène de Koebner suite à des injections de plasma riche en plaquettes. *Pan Afr Med J*

- [Internet]. 2019 [cité 9 nov 2021];32. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/32/58/full/>
33. Zaima H, Koga M. Clinical Course of 44 Cases of Localized Type Vitiligo. *J Dermatol.* 2002;29(1):15- 9.
 34. Kuner N, Hartschuh W, Khan-Durani B. Heinrich Köbner und der « isomorphe Reizeffekt »: Geschichte und Überblick. *Hautarzt.* mars 2003;54(3):274- 8.
 35. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol.* mars 2011;29(2):231- 6.
 36. Dr.Hanish Babu, MD. Koebner Phenomenon in Psoriasis [Internet]. 2009 [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <http://skin-care-tips-from-dermatologist.blogspot.com/2009/01/koebner-phenomenon-in-psoriasis.html>
 37. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: A prospective observational study. *J Am Acad Dermatol.* juin 2010;62(6):945- 9.
 38. Fricain M, Weidmann P, Roche Y, Fricain J. Labial vitiligo associated with a factice disorder: A case report. *J Oral Med Oral Surg.* 1 déc 2018;24:167- 9.
 39. vitiligo vulgaris [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://vitiligocover.com/different-types-of-vitiligo/>
 40. The Epidemiology of Vitiligo | SpringerLink [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13671-014-0098-6>
 41. Jackson R. The lines of Blaschko: a review and reconsideration. *Br J Dermatol.* 1976;95(4):349- 60.
 42. Handa S, Dogra S. Epidemiology of Childhood Vitiligo: A Study of 625 Patients from North India. *Pediatr Dermatol.* mai 2003;20(3):207- 10.
 43. Inamadar A, Palit A. Childhood vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(1):30.
 44. Ammour A, Jouary T, Taïeb A, Mazereeuw-Hautier J. Le vitiligo de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréologie.* oct 2010;137(10):654- 8.
 45. Vitiligo fille de teint foncé [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/styles/beaute/april-star-10-ans-star-d-instagram-atteinte-de-vitiligo_1745597.html
 46. Garçon et son chien tous les deux atteints de vitiligo [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/animaux/ce-chien-atteint-de-vitiligo-a-aide-un-petit-garcon-lui-aussi-malade_AN-201703240126.html
 47. Quelle est la différence entre génotype et phénotype ? - Ça m'intéresse *Internet+. Ça m'intéresse - La curiosité en continu. 2021 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.caminteresse.fr/sciences/quelle-est-la-difference-entre-genotype-et-phenotype%e2%80%89-11168076/>
 48. Ortonne J-P. La couleur de la peau normale ou anormale. *Ann Dermatol Vénéréologie.* nov 2012;139:S73- 7.

49. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors*. mars 2009;35(2):193- 9.
50. Ortonne J-P. La couleur de la peau humaine : de la recherche à l'esthétique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 oct 2009;136:S252- 6.
51. Table: Fitzpatrick Skin Type Classification [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/v37915883>
52. Martins C, Darrigade A -S., Jacquemin C, Barnetche T, Taieb A, Ezzedine K, et al. Phenotype and function of circulating memory T cells in human vitiligo*. *Br J Dermatol*. nov 2020;183(5):899- 908.
53. Australian Radiation Protection And Nuclear Safety Agency (ARPANSA). Fitzpatrick skin phototype [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.arpansa.gov.au/files/fitzpatrickskintypepdf>
54. classification des types de peau [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cachem.fr/netatmo-lance-june/>
55. Méliopoulos A, Levacher C. La peau: structure et physiologie. 2e éd. Paris: Éd. Tec & doc-Lavoisier; 2012.
56. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2009;136:S247- 51.
57. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences*. févr 2006;22(2):131- 7.
58. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. janv 2014;32(1):3- 13.
59. Schéma de la structure de la peau [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/fiches-corps-humain/peau.htm>
60. Aspects Of Epidermal Ultrastructure - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15445440>
61. Merkel Fr. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. *Arch Für Mikrosk Anat*. 1 déc 1875;11(1):636- 52.
62. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1 sept 1868;44(2):325- 37.
63. Meziou TJ. Histologie de la peau. In: *Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 12 nov 2021]. p. 55- 72. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0361-6_5
64. Archer C. Archer CB. Functions of the skin. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM. Eds: *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edition, Blackwells (Oxford) 2010; pp 4.1-4.11. In 2010.
65. Valladeau J. Les cellules de Langerhans. *médecine/sciences*. févr 2006;22(2):144- 8.

66. Jaitley S, Saraswathi T. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2012;16(2):239- 44.
67. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. 3ème ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. 327- 344 p.
68. Mescher A. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas (12th ed.)*, by Anthony L. Mescher. 2010.
69. Briggaman RA, Wheeler CE. The epidermal-dermal junction. *J Invest Dermatol*. juill 1975;65(1):71- 84.
70. Wheater's *Functional Histology - 6th Edition* [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/wheaters-functional-histology/young/978-0-7020-4747-3>
71. Coupe schématique des différentes couches de l'épiderme *Internet+. *cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable_fig2_329207995
72. Prota G. *Melanins and melanogenesis*. San Diego: Academic Press; 1992. 290 p.
73. Melanocyte - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/melanocyte>
74. Mélanocyte [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2006/CS/B505793K>
75. Mélanocyte humain MET [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot100>
76. Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P. Mélanogénèse. *EMC - Dermatol-Cosmétologie*. nov 2005;2(4):204- 16.
77. Schéma de la mélanogénèse à partir de la tyrosine [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://quoidansmonassiette.fr/origine-de-la-couleur-de-la-peau-et-genetique-une-enorme-diversite-de-pigmentation-en-afrique/>
78. Les trois étapes clés de la mélanogénèse [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://hyfac.fr/fr_fr/sos-dermato/4328-hyperpigmentation-taches-cutanees/
79. Prota G. TYROSINASE. In: *Melanins and Melanogenesis* [Internet]. Elsevier; 1992 [cité 1 oct 2021]. p. 34- 62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780125659703500091>
80. Simpson MJ, Wilson JW, Robles FE, Dall CP, Glass K, Simon JD, et al. Near-Infrared Excited State Dynamics of Melanins: The Effects of Iron Content, Photo-Damage, Chemical Oxidation, and Aggregate Size. *J Phys Chem A*. 13 févr 2014;118(6):993- 1003.
81. La molécule de mélanine [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://fineartamerica.com/featured/3-melanin-molecule-molekuulscience-photo-library.html>
82. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev*. oct 2004;84(4):1155- 228.

83. Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int J Biochem Cell Biol.* juill 2010;42(7):1094- 104.
84. Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte Function and Its Control by Melanocortin Peptides. *J Histochem Cytochem.* févr 2002;50(2):125- 33.
85. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis*. *An Bras Dermatol.* févr 2013;88(1):76- 83.
86. Abdel-Malek ZA, Knittel J, Kadekaro AL, Swope VB, Starner R. The melanocortin 1 receptor and the UV response of human melanocytes--a shift in paradigm. *Photochem Photobiol.* avr 2008;84(2):501- 8.
87. Raposo G, Marks MS. Melanosomes--dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* oct 2007;8(10):786- 97.
88. formation of melanosomes - Yahoo Image Search Results [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur:
https://images.search.yahoo.com/search/images;_ylt=AwrExlQTQI1hUJYAOyCJzbf?ei=UTF-8&fr=yhs-invalid&fr2=sp-qrw-corr-top&norw=1&p=formation+of+melanosomes#id=6&iurl=https%3A%2F%2Fimage3.slideserve.com%2F6554022%2Fslide5-l.jpg&action=click
89. Mohammed GF. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):221.
90. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol.* févr 1959;32(2, Part 2):285- 310.
91. Lotti T, Hercogov J. Vitiligo: problems and solutions. New York: Marcel Dekker; 2004.
92. Taïeb A, Picardo M. Vitiligo. *N Engl J Med.* 8 janv 2009;360(2):160- 9.
93. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962215021349>
94. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet.* 6 mai 2012;44(6):676- 80.
95. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: Genomewide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol.* févr 2012;132(2):268- 73.
96. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. *Dermatol Clin.* avr 2017;35(2):257- 65.
97. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* avr 2016;15(4):335- 43.
98. Rezaei N, Gavalas N, Weetman A, Kemp E. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1 août 2007;21(7):865- 76.
99. Tarlé RG, do Nascimento LM, Mira MT, de Castro CCS. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):461- 70.

100. Castro CCS de, Nascimento LM do, Walker G, Werneck RI, Nogoceke E, Mira MT. Genetic Variants of the DDR1 Gene Are Associated with Vitiligo in Two Independent Brazilian Population Samples. *J Invest Dermatol.* 1 juill 2010;130(7):1813- 8.
101. PRIME PubMed | Study of CCN3 (NOV) and DDR1 in normal melanocytes and vitiligo skin [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://cancerres.unboundmedicine.com/medline/citation/22507556/Study_of_CCN3_NOV_and_DDR1_in_normal_melanocytes_and_vitiligo_skin_
102. Ren Y, Yang S, Xu S, Gao M, Huang W, Gao T, et al. Genetic Variation of Promoter Sequence Modulates XBP1 Expression and Genetic Risk for Vitiligo. *PLoS Genet.* 1 juill 2009;5:e1000523.
103. [PDF] A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo | Semantic Scholar [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-single-nucleotide-polymorphism-in-the-gene-to-Cant%C3%B3n-Akhtar/d82f442bcb9dd874f6222e7be88870028e7cbba1>
104. Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. - literature database - CNGBdb [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://db.cngb.org/search/literature/12029502/>
105. Pathophysiology of vitiligo - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X97001259>
106. PRIME PubMed | Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4 [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://safeaccess.unboundmedicine.com/medline/citation/16803462/Vitiligo_associated_with_other_autoimmune_diseases:_polyglandular_autoimmune_syndrome_types_3B+C_and_4_
107. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo - Kemp - 2011 - *Experimental Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0625.2010.01181.x>
108. Fishman P, Merimski O, Baharav E, Shoenfeld Y. Autoantibodies to tyrosinase. *Cancer.* 1997;79(8):1461- 4.
109. Le Poole I, Luiten R. Autoimmune Etiology of Generalized Vitiligo. *Curr Dir Autoimmun.* 1 févr 2008;10:227- 43.
110. Al-Shobaili HA. Update on the genetics characterization of vitiligo. *Int J Health Sci.* juill 2011;5(2):167- 79.
111. Zhou L, Li K, Shi YL, Hamzavi I, Gao TW, Henderson M, et al. Systemic analyses of immunophenotypes of peripheral T cells in non-segmental vitiligo: Implication of defective natural killer T cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* sept 2012;25(5):602- 11.
112. Ramos MG, Ramos DG, Ramos CG. Evaluation of treatment response to autologous transplantation of noncultured melanocyte/keratinocyte cell suspension in patients with stable vitiligo. *An Bras Dermatol.* 1 mai 2017;92(3):312- 8.

113. PRIME PubMed | Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://cancerres.unboundmedicine.com/medline/citation/19242513/Autoimmune_destruction_of_skin_melanocytes_by_perilesional_T_cells_from_vitiligo_patients_
114. Gottumukkala RVS RK, Gavalas NG, Akhtar S, Metcalfe RA, Gawkrödger DJ, Haycock JW, et al. Function-blocking autoantibodies to the melanin-concentrating hormone receptor in vitiligo patients. *Lab Invest.* août 2006;86(8):781- 9.
115. Speeckaert R, Speeckaert M, Geel N van. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev.* 2015;
116. PRIME PubMed | Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://news.unboundmedicine.com/medline/citation/19438859/Analysis_of_interleukin_10_levels_in_lesions_of_vitiligo_following_treatment_with_topical_tacrolimus_
117. Bernardini N, Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Anzalone A, Balduzzi V, et al. IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art. *Int J Dermatol.* 2020;59(4):406- 11.
118. Iannella et al. - 2016 - Vitiligo Pathogenesis, clinical variants and trea.pdf.
119. Gibbons NCJ, Wood JM, Rokos H, Schallreuter KU. Computer Simulation of Native Epidermal Enzyme Structures in the Presence and Absence of Hydrogen Peroxide (H₂O₂): Potential and Pitfalls. *J Invest Dermatol.* déc 2006;126(12):2576- 82.
120. Stress oxydatif [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.paotscan.io/fr/healthscan/>
121. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* mai 1998;38(5 Pt 1):647- 66; quiz 667- 8.
122. Neuropeptide Y Neurotransmitter Molecule by Laguna Design [Internet]. Fine Art America. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://fineartamerica.com/featured/8-neuropeptide-y-neurotransmitter-molecule-laguna-design.html>
123. Parsad D, Kumar R. Melanocytorrhagy and apoptosis in vitiligo: Connecting jigsaw pieces. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(1):19.
124. Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* août 2003;16(4):322- 32.
125. melanogenesis inhibitors.pdf.
126. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin [Internet]. thenovelsbook.icu. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://jezefycalofavew.thenovelsbook.icu/vitiligo-and-other-hypomelanoses-of-hair-and-skin-book-30941ed.php>
127. Frenk E. Experimentelle Depigmentierung der Meerschweinchenhaut durch selektiv toxische Wirkung von Hydrochinon-monoäthyläther auf die Melanocyten. *Arch Für Klin Exp Dermatol.* 1 mars 1969;235(1):16- 24.

128. Buffler PA, Crane M, Key MM. Possibilities of detecting health effects by studies of populations exposed to chemicals from waste disposal sites. *Environ Health Perspect.* oct 1985;62:423- 56.
129. Kumari S, Thng GS, Verma N, Gautam H. Melanogenesis Inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 4 juill 2018;98.
130. Taibon J, Ankli A, Schwaiger S, Magnenat C, Boka V-I, Simões-Pires C, et al. Prevention of False-Positive Results: Development of an HPTLC Autographic Assay for the Detection of Natural Tyrosinase Inhibitors. *Planta Med.* août 2015;81(12/13):1198- 204.
131. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol.* 4 mars 2009;54:303- 9.
132. Lentigo solaris | Huisarts & Wetenschap [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.henw.org/artikelen/lentigo-solaris>
133. Draelos ZD. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (mequinol) and 0.01% tretinoin effectively improves the appearance of solar lentigines in ethnic groups. *J Cosmet Dermatol.* sept 2006;5(3):239- 44.
134. (PDF) Current clinical use of depigmenting agents [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/268690220_Current_clinical_use_of_depigmenting_agents
135. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthetic Surg.* janv 2013;6(1):4- 11.
136. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.* févr 1996;276(2):765- 9.
137. (PDF) Inhibitors and Enhancers of Melanogenesis [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/230217567_Inhibitors_and_Enhancers_of_Melanogenesis
138. Cabanes J, Chazarra S, Garcia-Carmona F. Kojic acid, a cosmetic skin whitening agent, is a slow-binding inhibitor of catecholase activity of tyrosinase. *J Pharm Pharmacol.* déc 1994;46(12):982- 5.
139. Yu JS, Kim AK. Effect of combination of taurine and azelaic acid on antimelanogenesis in murine melanoma cells. *J Biomed Sci.* 24 août 2010;17(1):S45.
140. Loizzo MR, Tundis R, Menichini F. Natural and Synthetic Tyrosinase Inhibitors as Antibrowning Agents: An Update. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2012;11(4):378- 98.
141. PRIME PubMed | Resveratrol as a kcat type inhibitor for tyrosinase: potentiated melanogenesis inhibitor [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: http://www.nlm.medscape.idmu.unboundmedicine.unboundmedicine.com/medline/citation/22189272/Resveratrol_as_a_kcat_type_inhibitor_for_tyrosinase:_potentiated_melanogenesis_inhibitor_

142. Kwak S-Y, Choi H-R, Park K-C, Lee Y-S. Kojic acid-amino acid amide metal complexes and their melanogenesis inhibitory activities. *J Pept Sci.* 1 déc 2011;17(12):791- 7.
143. Design, synthesis, and antimelanogenic effects of (2-substituted phenyl-1,3-dithiolan-4-yl)methanol derivatives. [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/28352157>
144. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther.* mai 2017;30(3).
145. PRIME PubMed | Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/19488773/Circulatory_levels_of_anti_oxidants_and_lipid_peroxidation_in_Indian_patients_with_generalized_and_localized_vitiligo
–
146. El-Hefnawy S, omar mai, Bakry O, soleit eman. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase levels in vitiliginous skin. 3 avr 2020;
147. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference: Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* mai 2012;25(3):E1- 13.
148. Morrone A, Picardo M, Luca C de, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res.* mars 1992;5(2):65- 9.
149. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and Associated Autoimmune Disease: Retrospective Review of 300 Patients. *J Cutan Med Surg.* 1 juill 2012;16(4):261- 6.
150. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol.* oct 2018;57(10):1157- 64.
151. Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2003;58(1):36- 42.
152. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, Porwol D, Papewalis C, Willenberg HS, et al. Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2012;97(4):1347- 54.
153. Daneshpazhooh M, Mostofizadeh G M, Behjati J, Akhyani M, Robati RM. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol.* 10 mars 2006;6:3.
154. La thyroïde [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/prise-en-charge-dun-patient-adulte-opere-de-la-thyroide-de-j1-a-j3>
155. Macaron C, Winter RJ, Traisman HS, Kahan BD, Lasser AE, Green OC. Vitiligo and juvenile diabetes mellitus. *Arch Dermatol.* 1 nov 1977;113(11):1515- 7.
156. Dawber RPR. Clinical associations of vitiligo. *Postgrad Med J.* 1 mai 1970;46(535):276- 7.

157. Gazzaruso C, Giordanetti S, Cata PD, Poggi G, Fratino P. Early Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis in Type 1 Diabetes: The possible role of eosinophilia. *Diabetes Care*. 1 oct 2003;26(10):2963- 4.
158. Interleukin-6: a possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/25562992>
159. Dans le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète de l'adulte ou non insulino-dépendant), la sécrétion d'insuline.
160. Afkhami-Ardekani M, Ghadiri-anari A, Ebrahimzadeh-Ardakani M, Zaji N. Prevalence of vitiligo among type 2 diabetic patients in an Iranian population. *Int J Dermatol*. 2014;
161. Gopal KVT, Rao GR, Kumar YH. Increased prevalence of thyroid dysfunction and diabetes mellitus in Indian vitiligo patients: A case-control study. *Indian Dermatol Online J*. 10 janv 2014;5(4):456.
162. Pernicious Anemia | NHLBI, NIH [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/pernicious-anemia>
163. Alana M. Nevares. Lupus érythémateux disséminé - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-rhumatismales-auto-immunes/lupus-%C3%A9ryth%C3%A9mateux-diss%C3%A9min%C3%A9>
164. Cureus | Vitiligo-Associated Autoimmune Disorders: A Woman With Vitiligo and Incipient Hypothyroidism [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/75808-vitiligo-associated-autoimmune-disorders-a-woman-with-vitiligo-and-incipient-hypothyroidism>
165. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatol Basel Switz*. 2013;227(4):311- 5.
166. Ingordo V, Cazzaniga S, Raone B, Digiuseppe MD, Musumeci ML, Fai D, et al. Circulating autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatol Basel Switz*. 2014;228(3):240- 9.
167. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. oct 2017;6(4):300- 12.
168. Gutierrez N, Cohen PR. Vitiligo as the Presenting Manifestation of Sjogren's Syndrome: Case Report and Review of Vitiligo and Its Associated Autoimmune Conditions. *Cureus* [Internet]. 29 oct 2020 [cité 3 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/44609-vitiligo-as-the-presenting-manifestation-of-sjogrens-syndrome-case-report-and-review-of-vitiligo-and-its-associated-autoimmune-conditions>
169. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med*. août 2021;22(2):797.
170. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update: Therapies for vitiligo. *Australas J Dermatol*. mai 2015;56(2):85- 92.

171. Martins C, Migayron L, Drullion C, Jacquemin C, Lucchese F, Rambert J, et al. Vitiligo skin T cells are prone to produce type 1- and type 2-cytokines to induce melanocyte dysfunction and epidermal inflammatory response through JAK signaling. *J Invest Dermatol* [Internet]. 14 oct 2021 [cité 2 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X21023046>
172. Larousse É. tachyphylaxie - LAROUSSE [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/tachyphylaxie/16450>
173. Ghafourian A, Ghafourian S, Sadeghifard N, Mohebi R, Shokoohini Y, Nezamoleslami S, et al. Vitiligo: symptoms, pathogenesis and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol*. déc 2014;27(4):485- 9.
174. Les médicaments contre la dermatite atopique [Internet]. VIDAL. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/medicaments.html>
175. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199542.htm>
176. DERMOVAL 0,05 % crème [Internet]. VIDAL. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dermoval-0-05-creme-4955.html>
177. PubChem. Clobetasol propionate [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/32798>
178. Bae JM. Efficacy of Intralesional Triamcinolone Injection in the Treatment of Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2017 déc [cité 22 nov 2021]. Report No.: NCT03365141. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03365141>
179. What is an Intralesional Steroid Injection? [Internet]. Sanova Dermatology. 2014 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sanovadermatology.com/eczema/what-are-intralesional-steroid-injections-used-for/>
180. Team ME. intralesional steroid injection with UV light effective option for treating vitiligo: Study [Internet]. 2021 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://medicdialogues.in/dermatology/news/intralesional-steroid-injection-with-uv-light-effective-option-for-treating-vitiligo-study-84068>
181. Acétonide de triamcinolone [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <http://sterimaxinc.com/fr/products/injectables/triamcinolone-acetonide-suspension-usp/triamcinolone-acetonide-suspension-200-mg5-ml/>
182. K. B, Kathuri S. Systemic Corticosteroids in Vitiligo. In: Park KK, éditeur. *Vitiligo - Management and Therapy* [Internet]. InTech; 2011 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/vitiligo-management-and-therapy/systemic-corticosteroids-in-vitiligo>
183. Sisti A, Sisti G, Oranges CM. Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: a comprehensive literature review. *An Bras Dermatol*. avr 2016;91:187- 95.
184. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. nov 2002;47(5):789- 91.

185. Sacko A, Bourrat E, Bourdon O, Prot-Labarthe S. [Dermocorticoides and sun exposure: A misunderstanding?]. *Ann Pharm Fr.* sept 2021;79(5):589- 96.
186. Le protopic 0.1% [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.fightvitiligo.com/who-can-use-protopic-ointment-for-vitiligo-how-does-it-work/>
187. PROTOPIC 0,03 % pom [Internet]. VIDAL. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/protopic-0-03-pom-19561.html>
188. structure chimique du tacrolimus [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=306&IdOnglet=Biblio>
189. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne J. Treatment BlackwellScienceLtd of vitiligo by topical calcipotriol. :2.
190. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. *J Am Acad Dermatol.* sept 2011;65(3):493- 514.
191. structure chimique du calcipotriol [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcipotriol>
192. Vitiligo and Vitamins [Internet]. VITSAF. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.vitsaf.org/vitiligo-and-vitamins>
193. Mubki T, Alissa A, Mulekar S, Albargawi S, Youssef M, AlJasser M. Association of vitiligo with anemia, vitamin B12 deficiency, diabetes mellitus, and thyroid dysfunction in Saudi Arab patients: A case control study. *J Dermatol Dermatol Surg.* 1 juill 2017;21(2):72- 6.
194. Alaluf S, Heinrich U, Stahl W, Tronnier H, Wiseman S. Dietary Carotenoids Contribute to Normal Human Skin Color and UV Photosensitivity. *J Nutr.* 1 mars 2002;132(3):399- 403.
195. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* sept 2011;65(3):493- 514.
196. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Bhutani T, Nakamura M. Home phototherapy for patients with vitiligo: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 28 juin 2019;12:451- 9.
197. Akdeniz N, Yavuz IH, Gunes Bilgili S, Ozaydin Yavuz G, Calka O. Comparison of efficacy of narrow band UVB therapies with UVB alone, in combination with calcipotriol, and with betamethasone and calcipotriol in vitiligo. *J Dermatol Treat.* juin 2014;25(3):196- 9.
198. Bhatnagar A, Kanwar A, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 12 févr 2007;0(0):070212015350006-???
199. TTT VITILIGO WITH UVB.pdf.
200. Fai D, Cassano N, Vena G. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* août 2007;21(7):916- 20.
201. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* juin 2001;44(6):999- 1003.

202. BinSheikhan S, Al Abadie M. Improvement in moderate to severe vitiligo using a novel combination of 308 nm excimer laser and a surgical needling technique. *Clin Exp Dermatol.* avr 2017;42(3):363- 6.
203. Bien utiliser les médicaments d'homéopathie [Internet]. VIDAL. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/homeopathie/medicaments-homeopathie.html>
204. Sarkar, B.K. *Organon of Medicine*,. 9e éd. Delhi: Birla Publications; 2004. 380- 385 p.
205. Lotti TM. *Vitiligo problems and solutions*. New York [u.a.: Dekker; 2004.
206. Le vitiligo peut-il être guéri par l'homéopathie? Médicament *Internet+. *cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://med.ofcafe.com/39968/le-vitiligo-peut-il-etre-gueri-par-lhomeopathie.html>
207. Douglass MF. Delhi : Liens homéopathiques mondiaux. *Mal Peau.* 1899;379- 82.
208. Bernstein R. *Homoeopathy, Elementary Dermatology*. 2003^e éd. New Delhi, India: India; 2003.
209. Dewan D, Taneja D, Singh U, Mittal R, Khurana A. Homoeopathic research in vitiligo: Current scenario. *Indian J Res Homoeopathy.* 2017;11(4):226.
210. Gupta R, Manchanda R. *Textbook of Dermatology for Homeopaths*. 3e éd. Delhi: B. Jain Publisher; 2009.
211. Boericke W. *Boericke's New Manual of Homeopathic Materia Medica with Repertory*. New Delhi, India: B. jain Publishers; 2010. p. 885.
212. Gupta S, Olsson MJ, Parsad D, Lim HW, van Geel N, Pandya AG, éditeurs. *Vitiligo: Medical and Surgical Management* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118937303>
213. 5 Best Homeopathic Medicine for Vitiligo - Homeopathy Treatment [Internet]. Homeopathy at DrHomeo.com. 2019 [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.drhomeo.com/homeopathy-for-skin/vitiligo-its-homeopathic-treatment/>
214. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral *Ginkgo biloba* in treating limited, slowly spreading vitiligo: Effectiveness of *Ginkgo biloba* in treating vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* mai 2003;28(3):285- 7.
215. Carlie G, Ntusi NBA, Hulley PA, Kidson SH. KUYA (khellin plus ultraviolet A) stimulates proliferation and melanogenesis in normal human melanocytes and melanoma cells in vitro. *Br J Dermatol.* oct 2003;149(4):707- 17.
216. Abdel-Fattah A, Aboul-Enein MN, Wassel GM, El-Menshawi BS. An approach to the treatment of vitiligo by khellin. *Dermatologica.* août 1982;165(2):136- 40.
217. Konstantinova VA, Olisova OY, Gladko VV, Burova EP. Vitiligo - New Treatment Approach. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:911- 7.
218. Choe J-Y, Lee S-J, Park S-H, Kim S-K. Le tacrolimus (FK506) inhibe l'expression induite par l'interleukine-1 β , de l'angiopoïétine-1, du récepteur Tie-2 et du facteur de croissance vasculaire endothéliale, en agissant par inhibition des voies JNK et p38 dans les synoviocytes

- de type fibroblastique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 1 mars 2012;79(2):125- 31.
219. AFFSAPS_du-bon-usage-des-produits-solaires_full.pdf.
220. Young AR. Acute effects of UVR on human eyes and skin. *Prog Biophys Mol Biol.* sept 2006;92(1):80- 5.
221. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* mars 2017;76(3S1):S100- 9.
222. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Short-term and long-term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2 déc 2002;4(26):1- 22.
223. Robinson JK. Sun exposure, sun protection, and vitamin D. *JAMA.* 28 sept 2005;294(12):1541- 3.
224. Hughes MCB, Williams GM, Baker P, Green AC. Sunscreen and prevention of skin aging: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 4 juin 2013;158(11):781- 90.
225. Sauer - Manual of Skin Diseases.pdf.
226. Patel NS, Paghdal KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* mars 2012;38(3):381- 91.
227. dihydroxyacétone [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://ceway.eu/final-opinion-on-the-safety-of-dihydroxyacetone-dha/>
228. Gawkrödger DJ, Ormerod A, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 1 nov 2008;159(5):1051- 76.
229. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* mai 1996;34(5 Pt 1):824- 9.
230. Gupta D, Kumari R, Thappa D. Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1 janv 2012;78:49- 58.
231. Troubles pigmentaires professionnels | SpringerLink [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-662-07677-4_35
232. (PDF) Leucodermie chimique [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/303039374_Chemical_Leukoderma
233. AlGhamdi KM, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2011;25(7):749- 57.
234. Lyon CC, Beck MH. Contact hypersensitivity to monobenzyl ether of hydroquinone used to treat vitiligo. *Contact Dermatitis.* sept 1998;39(3):132- 3.
235. van Geel N, Depaepe L, Speeckaert R. Laser (755 nm) and cryotherapy as depigmentation treatments for vitiligo: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2015;29(6):1121- 7.

236. Vitiligo In Pregnancy [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.jpigo.org/2014/04/vitiligo-in-pregnancy.html>
237. Attili VR, Attili SK. Segmental and Generalized Vitiligo: Both Forms Demonstrate Inflammatory Histopathological Features and Clinical Mosaicism. *Indian J Dermatol.* 2013;58(6):433- 8.
238. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/>
239. Post NF, Luiten RM, Wolkerstorfer A, Bekkenk MW, Böhm M. Does autoimmune vitiligo protect against COVID-19 disease? *Exp Dermatol.* sept 2021;30(9):1254- 7.
240. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 26 mai 2020;323(20):2052- 9.
241. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>
242. Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* mai 2020;16(5):465- 70.
243. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* oct 2016;16(10):626- 38.
244. Vitiligo - PubMed [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596811/>
245. Ongenae K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert J-M. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* janv 2006;20(1):1- 8.
246. Nordlund JJ, Le Caroline IP, Boissy RE. Vitiligo Vulgaris. In: Gaspari AA, Tyring SK, éditeurs. *Clinical and Basic Immunodermatology* [Internet]. London: Springer; 2008 [cité 5 déc 2021]. p. 661- 89. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-84800-165-7_38
247. Dahlin ME, Runeson B. Burnout and psychiatric morbidity among medical students entering clinical training: a three year prospective questionnaire and interview-based study. *BMC Med Educ.* 12 avr 2007;7(1):6.
248. Amer AAA, Gao X-H. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol.* juin 2016;55(6):608- 14.
249. Pun J, Randhawa A, Kumar A, Williams V. The Impact of Vitiligo on Quality of Life and Psychosocial Well-Being in a Nepalese Population. *Dermatol Clin.* janv 2021;39(1):117- 27.
250. Turan E, Kandemir H, Yeşilova Y, Ekinçi S, Tanrıku O, Kandemir SB, et al. Assessment of psychiatric morbidity and quality of life in children and adolescents with cutaneous leishmaniasis and their parents. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* oct 2015;32(5):344- 8.
251. Maladie de peau et handicap : une analyse de l'impact des affections cutanées - ScienceDirect [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur:

252. Grimes PE, Miller MM. Vitiligo: Patient stories, self-esteem, and the psychological burden of disease. *Int J Womens Dermatol*. mars 2018;4(1):32- 7.
253. (PDF) Quality of life in patients with Vitiligo [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/9011707_Quality_of_life_in_patients_with_Vitiligo
254. Gérer l'impact psychologique du vitiligo - The Vitiligo Society [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://vitigosociety.org/vitlife/managing-the-psychological-impact-of-vitiligo/>
255. Reddy M. The Psychological Impact of Vitiligo [Internet]. Living Dappled. 2021 [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://livingdappled.com/the-psychological-impact-of-vitiligo/>
256. Osman A, Elkordufani Y, Abdullah M. The psychological impact of vitiligo in adult Sudanese patients. *Afr J Psychiatry* [Internet]. 14 déc 2009 [cité 4 déc 2021];12(4). Disponible sur: <http://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/49045>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes
De mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant
Fidèle à leur enseignement.



D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé
Public, sans jamais oublier ma responsabilité
Et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en
Vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés
Ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De ne jamais consentir à utiliser mes connaissances
et mon état pour corrompre les mœurs et
Favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime
Si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois méprisé de mes confrères
Si je manquais à mes engagements



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي-

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

أطروحة رقم: 97

سنة : 2021

دور الصيدلاني في إدارة البهاق أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة الخلوفي فاطمة الزهراء

المزداة في الرباط 20 مارس 1997

لنيل شهادة

الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : البهاق - الميلانين - العالج - ديرموكورتيكويدات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد	الأستاذ الجاودي رشيد
		أستاذ في علم السموميات
مشرف	السيد	الأستاذ بوسليمان ياسر
		أستاذ في علم السموميات
عضو	السيدة	الأستاذة التادلوي ياسمينة
		استاذة في الصيدلة السريرية
عضو	السيدة	الأستاذة إيمان زكرياء
		استاذة في أدراك العقاقير