



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



ANNEE : 2021

THESE N :232

**TACROLIMUS :
INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES EN
DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Chaimae TALEB

Née le 28/02/1996 à Fès

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

MOTS CLÉS : Dermatologie pédiatrique; Effets secondaires; Indications;
Tacrolimus.

JURY

Monsieur Abdelali BENTAHILA

PRESIDENT

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

RAPPORTEUR

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

JUGE

Professeur de Biochimie



﴿ وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا ﴾

سورة طه (114)

صدق الله العظيم



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –Doyen de la FMPR

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique ___

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
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

Mars 1994

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

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

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*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.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

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

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

Décembre 2002

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. 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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

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

Ophtalmologie
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
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

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

AVRIL 2006

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

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. 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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

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

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 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 Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
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 *

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

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

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

*** Enseignants Militaires**

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

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
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
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
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
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOÛT 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. ABBI 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

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
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 *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
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

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla 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
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 BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

Dédicaces

Avant tout, je remercie



Tout puissant Qui m'a inspiré...

Qui m'a guidé dans le bon chemin...

Je vous dois ce que je suis devenue...

Louanges et remerciements pour votre

Clémence et miséricorde

C'est ainsi, que je dédie cette thèse ...

A mes très chers parents

Qui m'ont toujours accompagné par leur prière, leur encouragement et leur soutien. Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que je vous porte. Veuillez considérer ce travail, le fruit de tous vos efforts et sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation, ma formation et mon bien-être, je vous le dédie en témoignage de mon profond amour et ma grande reconnaissance.

Que Dieu vous bénisse, préserve et vous procure bonne santé, longue vie et bonheur.

A mon cher frère et mes chères sœurs :

Aucun mot ne pourrait exprimer l'estime et l'amour éternel que j'ai pour vous. Votre présence est la bouffée d'oxygène qui me ressource dans ma vie. Je vous remercie d'être toujours à mes côtés pour m'aider, me soutenir et m'encourager.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection fraternelle, ma tendresse et ma grande reconnaissance. Puisse Dieu vous bénir, vous protéger et vous accorder une longue vie pleine de joie, santé, réussite et un avenir prospère.

A la mémoire de mes chers grands-pères :

J'aurais tant voulu que vous soyez présents avec nous. Que Dieu ait vos âmes en sa miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes chères grands-mères :

Je vous remercie de m'avoir accompagné par vos prières, bénédiction et amour. Puisse Dieu vous garder en parfaite santé et vous accorder longue vie et bonheur.

A toute ma famille :

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, affection et encouragements. J'espère que vous retrouverez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sincères sentiments et de mes vœux de bonne santé et de bonheur.

A mes chers amis :

Veillez accepter l'expression de mon amour, ma gratitude pour votre amitié, compréhension et encouragements. Je vous souhaite plein de bonheur, succès et prospérité.

Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Abdelali BENTAHILIA
Professeur de Pédiatrie :

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté la présidence de cette
thèse

Votre savoir, 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, le témoignage
de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.

*A notre maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur Fatima JABOUIRIK
Professeur de Pédiatrie :*

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'encadrer ce travail, et de m'avoir aidé dans sa réalisation tout en m'accueillant toujours avec sourire et bienveillance malgré vos obligations professionnelles.

Votre bonté, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Veillez accepter Madame le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

*À notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie :*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous
faites en siégeant dans ce jury.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse
ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande
reconnaissance et de notre profond respect.*

Liste des abréviations

Abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
DA	: Dermatite atopique
FBA	: Food and drug administration
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HLA	: Human leucocyte antigen
IFN	: Interferon
Ig E	: Immunoglobuline E
IL	: Interleukine
LEKTI	: Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor
NB UVB	: Narrowband UVB
NFAT	: Nuclear factor of activated T-cells
ROS	: Reactive oxygene species
TNF	: Tumor necrosis factor
TRP	: Tyrosinase related proteins
TSLP	: Thymic stromal lymphopietin

*Liste des
illustrations*

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Structure chimique du tacrolimus	6
Figure 2: Mécanisme d'action du tacrolimus	9
Figure 3: Action du tacrolimus topique au niveau de la peau	10
Figure 4: Effet pharmacologique du médicament topique sur la peau.....	15
Figure 5: les voies d'absorption cutanée (transcellulaire, intercellulaire et annexielle)	16
Figure 6: Anomalie de la barrière cutanée	23
Figure 7: Dysfonctionnement de l'immunité acquise	24
Figure 8: Eczéma des joues et atteinte du pli antérieur du cou	29
Figure 9: Eczéma facial avec atteinte des plis poplités	29
Figure 10: Fissure rétro-auriculaire.....	29
Figure 11: Eczéma aigu nummulaire au niveau du tronc.....	30
Figure 12 : DA de l'enfant avec atteinte du visage, des mains et des grands plis	30
Figure 13: DA du nourrisson avec geste du grattage	31
Figure 14: Vitiligo segmentaire localisé au niveau de la face.....	37
Figure 15: Vitiligo non segmentaire localisé au niveau des jambes	37
Figure 16: Psoriasis en plaque au niveau du genou	45
Figure 17: Psoriasis en gouttes.....	46
Figure 18: Psoriasis des langes.....	46
Figure 19: Acropulpite sèche	46
Figure 20: Psoriasis du cuir chevelu (non alopeciant)	47
Figure 21: Papules polygonales parcourues de stries blanches de Wickham au niveau du tronc et des bras	50
Figure 22 :(A) Avant traitement par tacrolimus : papules violacées au niveau des jambes. (B) Résolution complète des lésions après 3 mois de traitement par tacrolimus topique	51
Figure 23: Dermate séborrhéique chez un nouveau-né.....	53

Figure 24 :(A) Multiples papules érythémateuses, ulcères et plaque au niveau de la jambe droite du nourrisson (B) Cicatrisation des lésions après 5 mois de l'ajout du tacrolimus systémique.....	60
Figure 25 : (A) Plaque érosive de Pyoderma Gangrenosum au niveau de la cuisse gauche chez le même nourrisson. (B) Cicatrisation des lésions après 5 mois de l'ajout du tacrolimus systémique.....	61
Figure 26: Erythème héliotrope avec rash malarial.....	63
Figure 27: Rosacée papulo-pustuleuse chez un enfant âgé de 2 ans.....	64
Figure 28: Rosacée érythémato-télangiectasique chez un enfant âgé de 7 ans.....	64
Figure 29: Rosacée ophtalmique (avec atteinte palpébrale).....	65

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Choix de l'excipient en dermatologie	17
Tableau II: Critères diagnostiques de la DA proposés par Hanifin et Rajka	25
Tableau III: Critères diagnostiques de la DA de l'UK Working Party	27
Tableau IV : Fréquence des événements indésirables dus au tacrolimus topique chez $\geq 3\%$ des enfants dans une étude pédiatrique de 12 semaines	70

Sommaire

INTRODUCTION	2
I- HISTORIQUE DES IMMUNOSUPPRESSEURS	4
II-RENSEIGNEMENTS PHYSICO-CHIMIQUES DU TACROLIMUS	6
III-MECANISME D’ACTION DU TACROLIMUS	8
IV-PHARMACOCINETIQUE	12
A-Par voie systémique	12
1-Absorption	12
2-Distribution	12
3-Métabolisme	12
4-Elimination	12
B-Par voie cutanée	13
1-Absorption	13
2-Distribution	13
3-Métabolisme	13
4-Elimination	13
V- PRINCIPES GENERAUX DES TRAITEMENTS TOPIQUES CUTANES	15
1-Pharmacologie du médicament topique	15
2-Mécanisme et voies d’absorption	16
3-Facteurs influençant l'absorption cutanée	16
4-Choix de l’excipient	16
5-Présentation du tacrolimus topique	17
6-Posologie du tacrolimus topique	18
7- Interactions médicamenteuses	19
8-Contre-indications	19

VI-INDICATIONS	21
1-Dermatite atopique	21
a-Epidémiologie et facteurs de prédisposition	21
b-Physiopathologie	22
c-Diagnostic positif	24
d-Traitement	31
2-Vitiligo	34
a-Epidémiologie	34
b-Physiopathologie	34
c-Diagnostic positif	36
d-Traitement du vitiligo	38
3-Psoriasis	42
a-Epidémiologie	42
b-Physiopathologie	42
c-Diagnostic positif	43
d-Traitement	47
4-Autres indications hors AMM	49
a-Lichen plan oral	49
b-Lichen plan cutané	50
c-Lichen scléreux vulvaire	52
d-Dermatite séborrhéique	53
e-Lupus érythémateux cutané	55
f-Pyoderma gangrenosum	58
g-Sclérodermie localisée	61
h-Dermatomyosite juvénile	62
i-Rosacée	64
j-Ichtyose linéaire circonflexe	66
k-Sarcoïdose cutanée.....	66
l-Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn.....	66
m-Kératoconjonctivite atopique.....	66

n-Granulome annulaire.....	66
VII- EFFETS INDESIRABLES DU TACROLIMUS.....	68
CONCLUSION.....	73
RESUMES.....	75
BIBLIOGRAPHE ET WEBOGRAPHIE	79

Introduction

INTRODUCTION :

La dermatologie pédiatrique est une spécialité qui représente environ 20% des consultations pédiatriques, elle connaît une progression rapide dans la recherche et les méthodes thérapeutiques, notamment en immunologie suite à l'introduction d'immunomodulateurs topiques, tel que le tacrolimus, indiqué dans les maladies inflammatoires de la peau, principalement la dermatite atopique.

Le tacrolimus, également appelé FK-506 ou Fujimycine, est un immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine, qui bloque la production des cytokines, 100 fois plus puissant que la ciclosporine. Il a été isolé en 1984 au sol japonais dans la région de Tsukuba, c'est un lactone macrolide, synthétisé par une bactérie *Streptomyces tsukubaensis*, d'où sa dénomination « Tacrolimus » : **T**sukuba **MACROL**ide **IMMUNO**Suppressant. [1,2]

Il est commercialisé sous plusieurs noms : Prograf, Advagraf, Protopic et Takrozem... et sous différents dosages.

Le tacrolimus est utilisé par voie orale ou injectable pour la prévention du rejet des allogreffes lors de la transplantation d'organes (foie, rein, cœur, moelle osseuse, cornée, intestin grêle, pancréas, poumon, trachée, peau et membre), ainsi que par voie topique en dermatologie, notamment dans la dermatite atopique grâce à son effet anti-inflammatoire, comparable au dermocorticoïde, mais avec une meilleure tolérance locale, d'où la possibilité de son utilisation sur les zones cutanées fragiles, il est également utilisé pour le traitement du vitiligo, psoriasis, lupus érythémateux, eczéma de contact, sclérodermie, kératoconjonctivite atopique, lichen plan et scléreux, dermatomyosite juvénile, le pyoderma gangrenosum et les manifestations cutanées des MICI [3]

L'objectif de ce travail est de :

- Montrer la structure et caractéristiques du tacrolimus
- Expliquer son mécanisme d'action
- Préciser ses indications et effets indésirables en dermatologie pédiatrique.

Historique des immunosuppresseurs

I- HISTORIQUE DES IMMUNOSUPPRESSEURS : [4,5]

Les immunosuppresseurs sont des médicaments ayant la capacité d'inhiber l'activation du système immunitaire, leur évolution a intéressé d'abord le domaine de la transplantation d'organes. En effet, en 1952, les premières transplantations rénales, en absence de traitement immunosuppresseur, se sont succédé par un échec avec rejet aigu du greffon et décès du patient. Les connaissances détaillées des cascades d'activation immunitaire ont favorisé le développement de plusieurs immunosuppresseurs.

Ainsi en 1950 : fut la découverte que la cortisone est pourvue d'une action immunosuppressive.

En 1958 : découverte des propriétés immunosuppressives de la 6 Mercopturine (6 MP) et de l'Azathioprine.

En 1972 : la ciclosporine a été découverte, ayant une activité immunosuppressive puissante.

En 1984 : A partir de la bactérie *Streptomyces tsukubaensis*, le tacrolimus a été isolé, possédant une activité encore plus puissante que la ciclosporine.

Le rôle du tacrolimus en dermatologie, a été découvert accidentellement pendant l'amélioration des dermatoses coexistantes, comme le psoriasis, chez les patients transplantés et traités par ce médicament [6].

*Renseignements
physico-chimiques du
tacrolimus*

II-RENSEIGNEMENTS PHYSICO-CHIMIQUES DU TACROLIMUS :

[7]

La formule chimique du tacrolimus est $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$.

Il présente une masse moléculaire de 804 daltons, et un point de fusion entre 127- 129 °C.

Il est soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le chloroforme, l'éther de diéthyle, et l'acétate d'éthyle, mais peu soluble dans l'hexane et l'éther de pétrole et pratiquement insoluble dans l'eau.

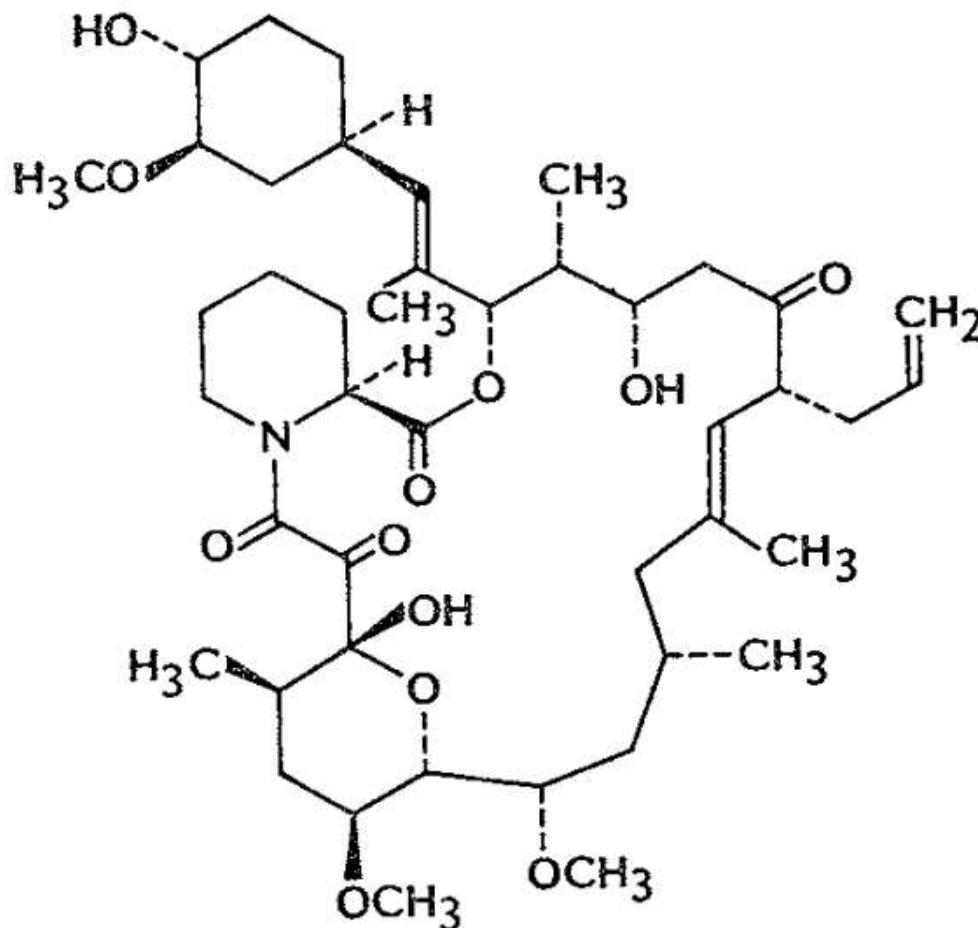


Figure 1: Structure chimique du tacrolimus [7]

*Mécanisme d'action
du tacrolimus*

III-MECANISME D'ACTION DU TACROLIMUS :

La stimulation du LT de type CD4+ par un Ag entraîne une cascade de réactions immunologiques à l'origine de l'augmentation intracellulaire du calcium, qui va se lier à la calmoduline, qui va à son tour activer la calcineurine.

Cependant, le tacrolimus, une fois pénétré dans le LT, va se lier à une immunophiline cytosolique spécifique appelée FKBP12, d'où la formation du complexe FKBP12-tacrolimus qui va se lier à la calcineurine et réprimer son activité phosphatase et donc inhiber la déphosphorylation du NFAT, qui est un facteur de transcription des gènes codant pour les cytokines, en particulier l'IL2, et empêcher ainsi sa pénétration dans le noyau du LT, d'où l'inhibition de la synthèse de l'IL2 et des autres cytokines (IL3, IL4, TNF α , IFN γ ...), ce qui aboutit au blocage de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T, expliquant ainsi son action immunosuppressive. [8,9,10]

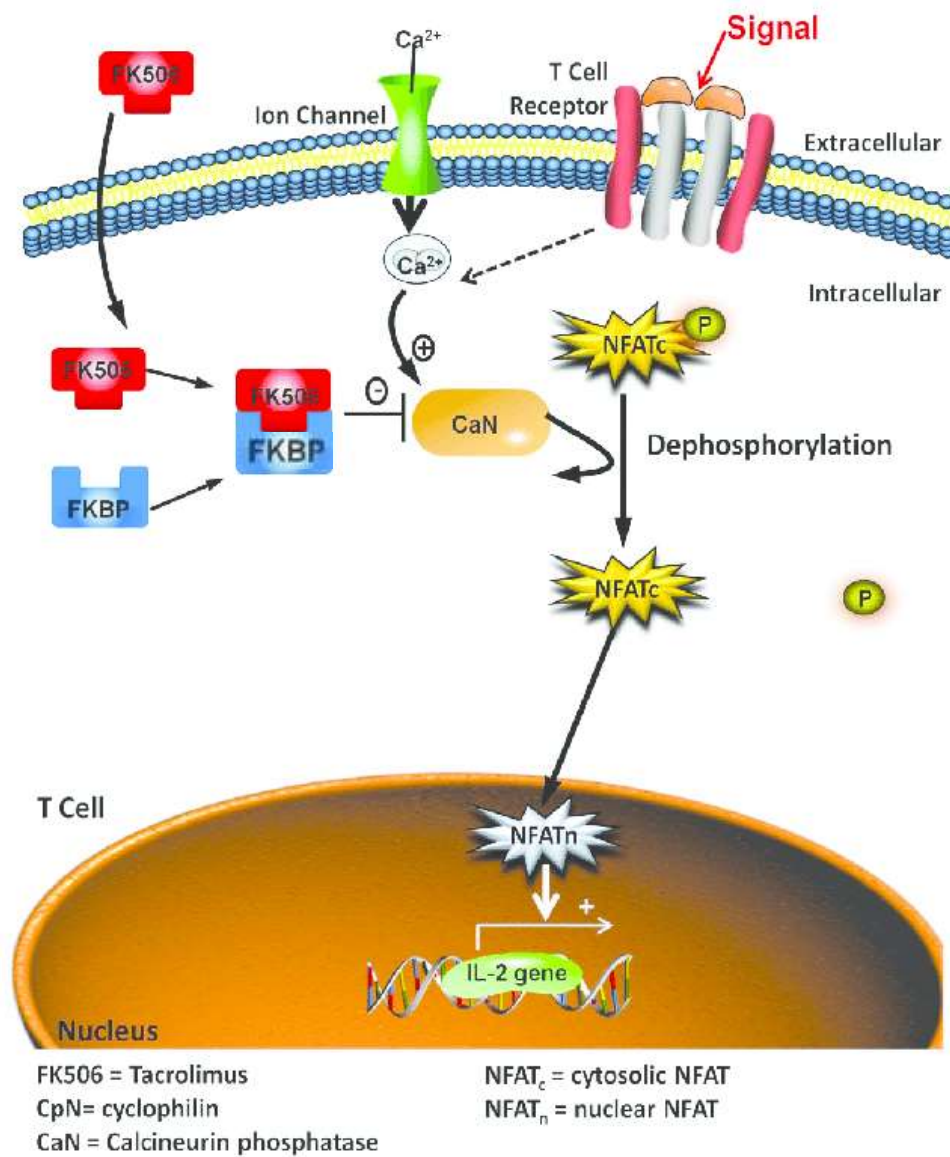


Figure 2 : Mécanisme d'action du tacrolimus [11]

In vitro, au niveau de la peau, le tacrolimus inhibe l'activation des lymphocytes T et la synthèse des interleukines IL2, IL4 et IL5, il inhibe également la fonction présentatrice d'antigène des cellules de Langerhans, ainsi que la libération des médiateurs inflammatoires (histamine...) des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles. [12,13]

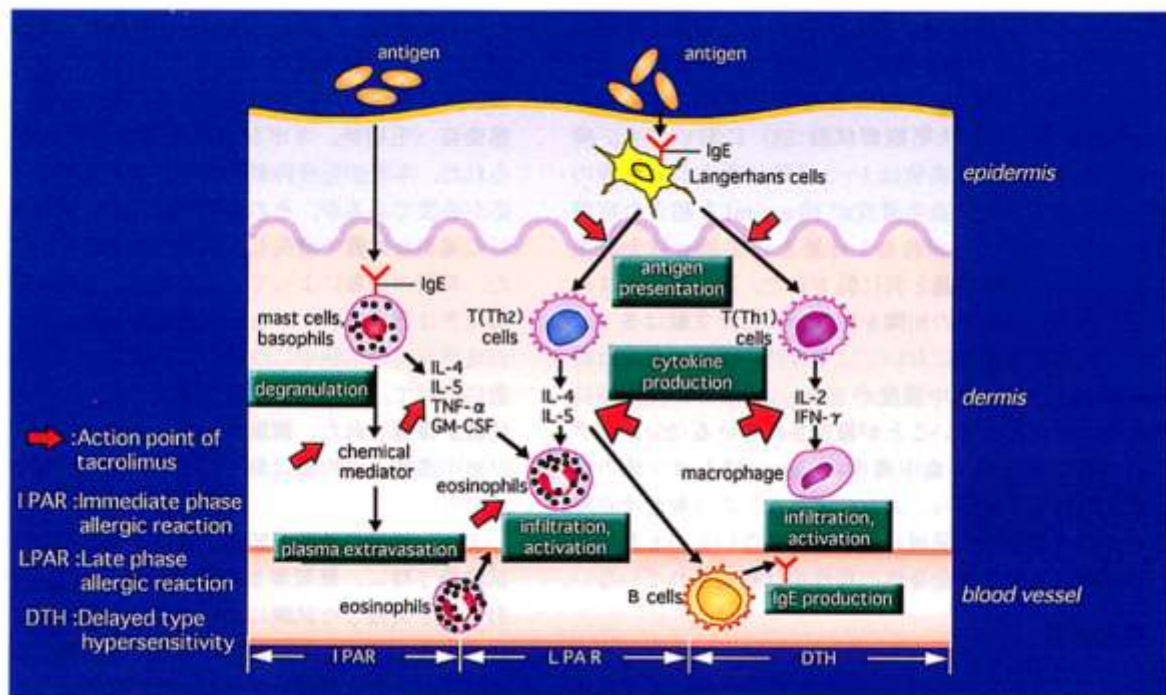


Figure 3: Action du tacrolimus topique au niveau de la peau [12]

Pharmacocinétique

IV-PHARMACOCINETIQUE :

A-Par voie systémique :

1-Absorption :

Le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus digestif [14]. La concentration sanguine maximale est atteinte 1 à 2 heures après l'administration orale. Sa biodisponibilité est faible d'environ 20 %. Cependant, il existe de grandes variations intra et interindividuelles ce qui justifie son suivi thérapeutique [15]. Par ailleurs, il doit être administré à distance des repas (1 heure avant ou 2 heures après) car la prise d'aliments et notamment un repas riche en graisse diminue son absorption et sa biodisponibilité [16].

2-Distribution : [17,18]

Dans le sang, le tacrolimus se distribue principalement dans les érythrocytes, avec des concentrations intra-érythrocytaires environ 10 à 30 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. Cette distribution varie en fonction de l'hématocrite, la température de séparation du plasma et la concentration du tacrolimus et des protéines plasmatiques.

Dans le compartiment plasmatique, la liaison du tacrolimus aux protéines est d'environ 98%, il se lie principalement à l'albumine et à l' α -1-glycoprotéine acide.

Le tacrolimus est largement distribué dans tout l'organisme, avec un volume de distribution de 1300 litres.

3-Métabolisme : [19,20]

Le tacrolimus est métabolisé essentiellement dans le foie, par le cytochrome P450 3A4, il existe également un métabolisme intestinal.

Plus de huit métabolites ont été identifiés, dont le principal est le 13-O-déméthyl-tacrolimus, leur activité immunosuppressive est toutefois faible.

4-Elimination : [21,22]

L'élimination du tacrolimus se fait principalement par voie biliaire dans les fèces, et moins de 2% de son élimination se fait dans les urines par voie rénale, ainsi la fonction rénale n'affecte pas sa pharmacocinétique. Il est presque totalement métabolisé avant son élimination, en effet moins de 1% de la dose du tacrolimus est retrouvée sous forme inchangée dans les urines et les fèces.

La demi-vie du tacrolimus est d'environ 12 heures, mais reste variable et augmente en cas d'altération hépatique. Chez l'enfant, la clairance est plus élevée que celle de l'adulte, ce qui oblige à augmenter la posologie.

B-Par voie cutanée : [23]

1-Absorption :

Les études pharmacocinétiques montrent que l'absorption systémique du tacrolimus pommade est très faible, et que les concentrations sanguines ne dépassent pas 1,0 ng/ml et sont transitoires, car l'étendue et le taux d'absorption percutanée du tacrolimus diminuent avec l'amélioration et la guérison des lésions cutanées.

Également aucun effet secondaire systémique n'a été vu [24].

2-Distribution :

Après l'application topique du tacrolimus, il est principalement distribué dans la peau avec un passage minime dans la circulation systémique.

3-Métabolisme :

Le métabolisme par la peau du tacrolimus pommade n'est pas décelable.

4-Elimination :

La demi-vie moyenne du tacrolimus est de 65h chez l'enfant et de 75h chez l'adulte, après des applications répétées par voie topique.

*Principes généraux
des traitements
topiques cutanés*

V- PRINCIPES GENERAUX DES TRAITEMENTS TOPIQUES

CUTANES : [25,26,27,28]

La peau est un organe qui est aisément accessible, l'utilisation d'un médicament topique directement sur les lésions cutanées permet un effet thérapeutique local, et évite ainsi les effets secondaires d'un traitement systémique.

Le principal rôle de la peau est la protection du milieu intérieur du corps contre l'extérieur grâce à la barrière cutanée qui est assurée essentiellement par la couche cornée : *stratum corneum*, cette barrière n'est pas totalement imperméable, et peut être traversée par le médicament topique qui va ensuite diffuser dans les différentes couches de l'épiderme jusqu'au derme, ce qui aboutit à une action thérapeutique locale.

1-Pharmacologie du médicament topique :

L'application locale du médicament sur la peau entraîne la libération du principe actif de son excipient et sa fixation sur la surface cutanée, ensuite il va pénétrer dans le *stratum corneum* et diffuser jusqu'à son site d'action, par la suite il va être distribué dans les capillaires pour rejoindre la circulation générale.

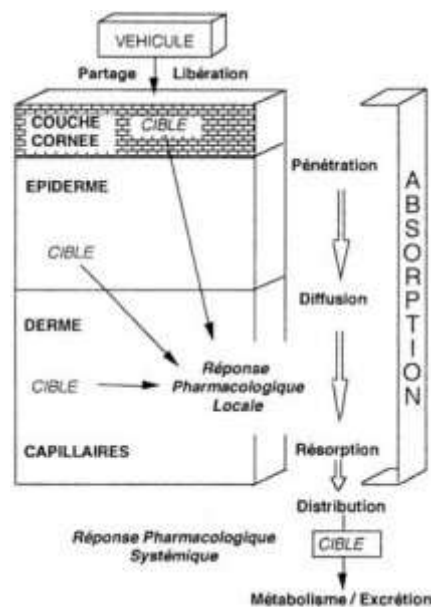


Figure 4: Effet pharmacologique du médicament topique sur la peau

2-Mécanisme et voies d'absorption :

L'absorption cutanée est assurée principalement par la voie transépidermique : à travers les cornéocytes et les kératinocytes (voie transcellulaire) ou à travers les espaces intercellulaires (voie intercellulaire), et rarement par voie annexielle, à travers les conduits des glandes sudoripares ou les follicules pilosébacés.

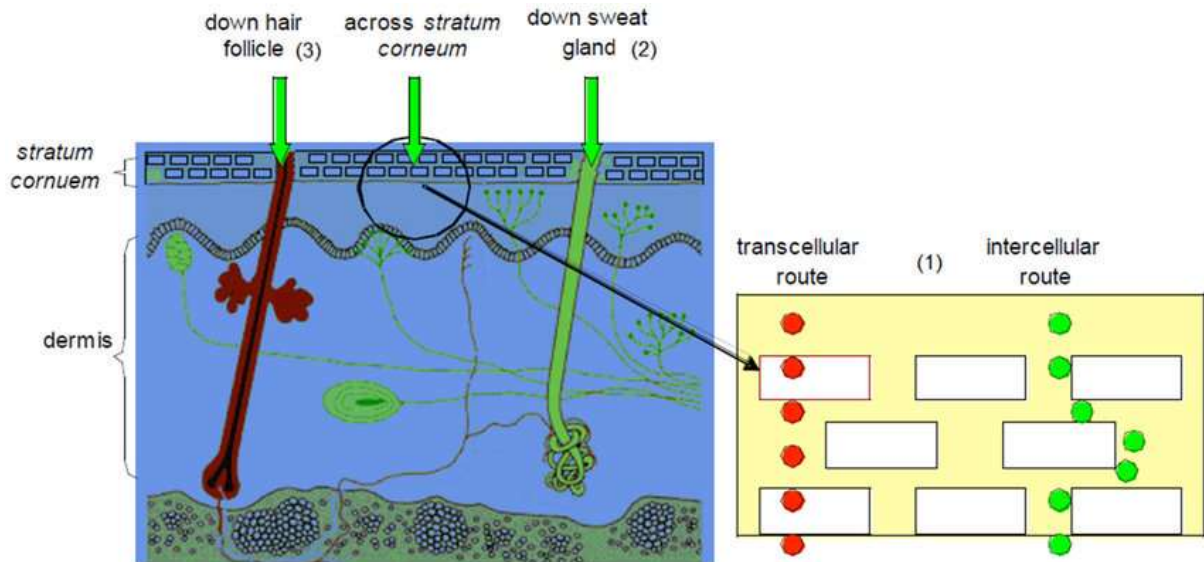


Figure 5: les voies d'absorption cutanée (transcellulaire, intercellulaire et annexielle)

3-Facteurs influençant l'absorption cutanée :

- Le site d'application
- L'hydratation de la couche cornée
- La température
- L'occlusion
- L'altération cutanée
- L'âge
- Le rapport surface-poids

4-Choix de l'excipient :

Avant de franchir la barrière cutanée, la substance active est véhiculée par un support liquide ou semi-liquide appelé excipient, ce dernier a un rôle important lors d'un traitement local, en effet il est destiné à optimiser la concentration et la pénétration de la molécule active, cependant

il possède toujours son activité pharmacologique propre sur les affections cutanées, qui peut être bénéfique (par ex action hydratante) ou néfaste (toxique ou allergique).

Le choix de l'excipient et de la forme galénique repose sur la symptomatologie clinique et la localisation de la dermatose. La classification la plus simple est la classification macroscopique représentée par le tableau ci-dessous :

Tableau I : Choix de l'excipient en dermatologie [26]

Lotion	Régions pileuses, déconseillée si alcoolique chez l'enfant
Lait	Semi-muqueuses
Crème	Ubiquitaire
Pommade	Lésions sèches, sauf plis et régions pileuses
Gel	Visage, cosmétique, déconseillé chez l'enfant
Pâte	Lésions suintantes, peu utilisée, risque de macération et de surinfection
Poudre	Lésions suintantes, risque de macération et de surinfection
Talc	Lésions suintantes, risque de macération et de surinfection

5-Présentation du tacrolimus topique :

Il existe 2 dosages du tacrolimus pommade :

- Protopic 0,03% : utilisé chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte.
- Protopic 0,1% et Takrozem 0,1% : utilisé chez l'adolescent de plus de 16 ans et l'adulte.

6-Posologie du tacrolimus topique :

- **Traitement d'attaque :**

1 application 2 fois par jour (matin et soir) de pommade en couche mince sur les régions affectées de la peau pendant maximum 3 à 6 semaines.

- **Traitement d'entretien :**

1 application de pommade 2 fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi, avec un délai de 2-3j entre les applications) pour prévenir la réapparition des lésions cutanées.

Le traitement d'entretien est approprié pour les patients qui présentent une fréquence de poussées élevée (≥ 5 fois par an) et répondent au traitement par tacrolimus pommade à raison de 2 applications par jour pendant 6 semaines maximum.

Après 12 mois d'utilisation, l'état du patient devra être réévalué par un médecin pour interrompre le traitement et évaluer la nécessité de le poursuivre.

7- Interactions médicamenteuses :

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments topiques n'a été montrée avec tacrolimus pommade.

Compte tenu de l'absorption minimale du médicament, on ne peut écarter la possibilité que tacrolimus pommade puisse entrer en interaction avec les médicaments à effets systémiques notamment les inhibiteurs du CYP3A4 (comme érythromycine, itraconazole, kétoconazole et diltiazem), mais cette probabilité reste très faible.

Interactions médicament-médicament :

Aucune interaction du tacrolimus pommade avec d'autres médicaments n'a encore été identifiée.

Interactions médicament-aliments :

Aucune interaction du médicament topique avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale :

Aucune interaction du tacrolimus topique avec des produits de phytothérapie n'a été constatée.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire :

Aucune interaction n'a été démontrée avec des épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-style de vie :

Il faut limiter, voire éviter toute exposition à la lumière du soleil ou de lampes solaires (cabines de bronzage et photothérapie par UVA/B) pendant la durée d'utilisation du tacrolimus pommade.

8-Contre-indications :

Le tacrolimus pommade est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux macrolides ou à l'un des excipients : vaseline blanche, huile minérale, carbonate de propylène, cire blanche, paraffine, butylhydroxytoluène (E321) et tout-rac-alpha-tocophérol.

Indications

VI-INDICATIONS :

1-Dermatite atopique :

a-Epidémiologie et facteurs de prédisposition : [29,30]

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique prurigineuse et récidivante, qui est associée à des antécédents familiaux ou personnels d'atopie, ce terme regroupe également 2 autres pathologies atopiques notamment : l'asthme et la rhinite allergique.

La DA est très fréquente chez le nourrisson et l'enfant. En effet, sa prévalence chez l'enfant est de 10 à 15 % en Europe occidentale et aux Etats-Unis, dont 20 %, leur maladie va persister au-delà de l'âge de 8 ans, et 5 % au-delà de 20 ans.

C'est une affection multifactorielle qui met en jeu deux grands types de facteurs : génétiques d'une part, et environnementaux d'une autre part.

- **Facteurs génétiques :**

La prédisposition génétique occupe une place importante dans le développement de la maladie. En effet, si aucun des parents n'est atopique, le risque d'atopie est faible et estimé à 15 %, par contre si les deux parents sont atopiques, le risque augmente à 50 et 80 %.

Ainsi deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA ont été identifiés : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme (notamment le gène de la filaggrine) et des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et adaptative.

- **Facteurs environnementaux :**

La prévalence de l'atopie et de la DA est plus élevée dans le milieu urbain, par rapport au milieu rural. En effet, la pollution atmosphérique et l'exposition au tabac favorisent le déclenchement de la DA, également une flore intestinale peu diversifiée chez le nourrisson est associée à un risque élevé de développer une DA. Par ailleurs, l'utilisation de probiotiques chez la femme enceinte et le nouveau-né permet de rééquilibrer la flore intestinale des enfants à risque ce qui rétablit une stimulation microbienne naturelle de leur système immunitaire et prévient la survenue de la DA.

Également, il a été montré que l'exposition accrue aux infections en début de la vie, et le fait de grandir au sein de familles nombreuses protègent contre le risque de DA, ainsi que l'exposition aux animaux de la ferme (à la fois en périodes prénatale et postnatale), et donc l'exposition aux endotoxines bactériennes qui leur sont associées entraînent une stimulation protectrice non pathologique du système immunitaire de l'enfant, ce qui réduit le risque de sensibilisation et de développement d'une dermatite atopique.

Le mode d'alimentation joue également un rôle dans la survenue ou non de la DA, notamment la consommation du poisson dans l'enfance est décrite comme étant protectrice contre la DA.

b-Physiopathologie : [31,32]

Deux principaux mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de la DA : dont une altération de la barrière cutanée, et le déclenchement d'une réaction inflammatoire cutanée impliquant l'immunité innée et acquise.

- **Anomalie innée de la barrière cutanée :**

La barrière cutanée joue un rôle important dans la protection contre les agents pathogènes et les allergènes, ainsi que dans la thermorégulation.

La filaggrine est une protéine de structure de la couche cornée de l'épiderme qui permet le maintien de la fonction de cette barrière en gardant un niveau d'hydratation cutanée optimal, ce qui empêche le passage des allergènes. La mutation du gène codant pour la filaggrine se traduit par une xérose et une altération de la barrière épidermique avec augmentation de sa perméabilité, ce qui favorise la pénétration des allergènes à travers la peau qui vont activer la réponse immunitaire et déclencher une réaction inflammatoire. Cependant, ces anomalies de la filaggrine ne sont présents que chez 1/3 des sujets atteints. Il existe également des variations dans les gènes codant pour d'autres protéines épidermiques telles que la loricine, l'involucrine ou la cornéodesmosine qui peuvent aussi augmenter le risque de développer une DA. De même des altérations innées de certains inhibiteurs de protéases épidermiques comme le déficit en protéine inhibitrice LEKTI qui entraînent une augmentation de la desquamation des cornéocytes et donc un amincissement de la barrière épidermique qui devient plus perméable, ce qui favorise l'apparition de DA.

Récemment, il a été mis en évidence chez les sujets atteints de DA, des anomalies d'expression des protéines des jonctions serrées interkératinocytaires, à l'origine de l'augmentation de la perméabilité de l'épiderme.

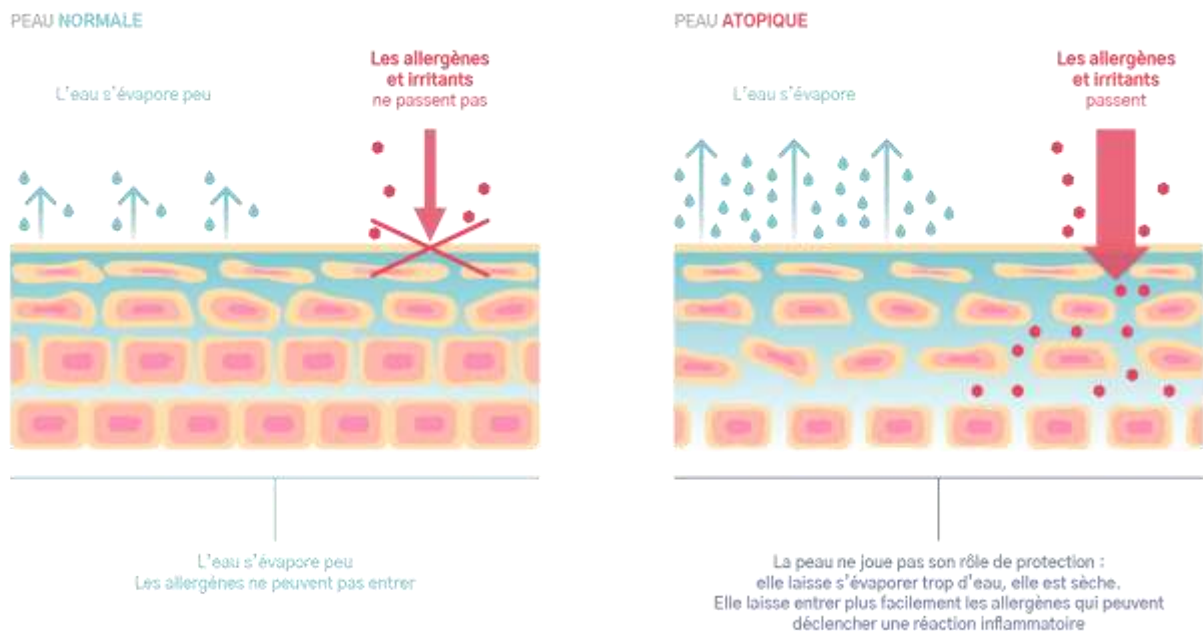


Figure 6: Anomalie de la barrière cutanée

- **Dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise :**

Toute altération de la barrière cutanée va favoriser la pénétration des allergènes et des irritants dans l'épiderme, ce qui va entraîner une réponse inflammatoire allergique.

Durant la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans va favoriser la polarisation de la réponse inflammatoire vers un profil Th2. En effet, les lésions aiguës de la DA présentent une infiltration importante de lymphocytes T auxiliaires de type 2, avec synthèse des cytokines Th2 : IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 et IL-31, qui vont entraîner la production d'IgE par les plasmocytes ainsi qu'une augmentation du nombre d'éosinophiles, toutes les deux caractéristiques de la réponse allergique.

Durant la phase chronique, il existe une réponse inflammatoire à prédominance Th1 avec production de cytokines Th1 : IFN- γ , IL-12 et GM-CSF, qui vont inhiber la synthèse d'IgE et stimuler la production d'IgG.

Également, chez les sujets atteints de DA et suite à une stimulation mécanique telle que le grattage dû au prurit, les kératinocytes sécrètent d'une façon massive une cytokine pro-inflammatoire appelée TSLP qui joue un rôle important dans la polarisation des lymphocytes T auxiliaires vers un profil Th2 et dans l'initiation et le maintien de la réponse inflammatoire allergique. A noter que l'IL-31 et la TSLP jouent un rôle important dans la survenue du prurit de la DA.

En plus du dysfonctionnement de l'immunité acquise, il existe également des anomalies de l'immunité innée cutanée. En effet, la peau des patients atteints de DA présente un déficit de synthèse des peptides antimicrobiens épidermiques par les kératinocytes, qui la rend plus vulnérable à la colonisation infectieuse par des agents pathogènes surtout le staphylocoque doré qui va sécréter des toxines ce qui exacerbe la réaction inflammatoire cutanée.

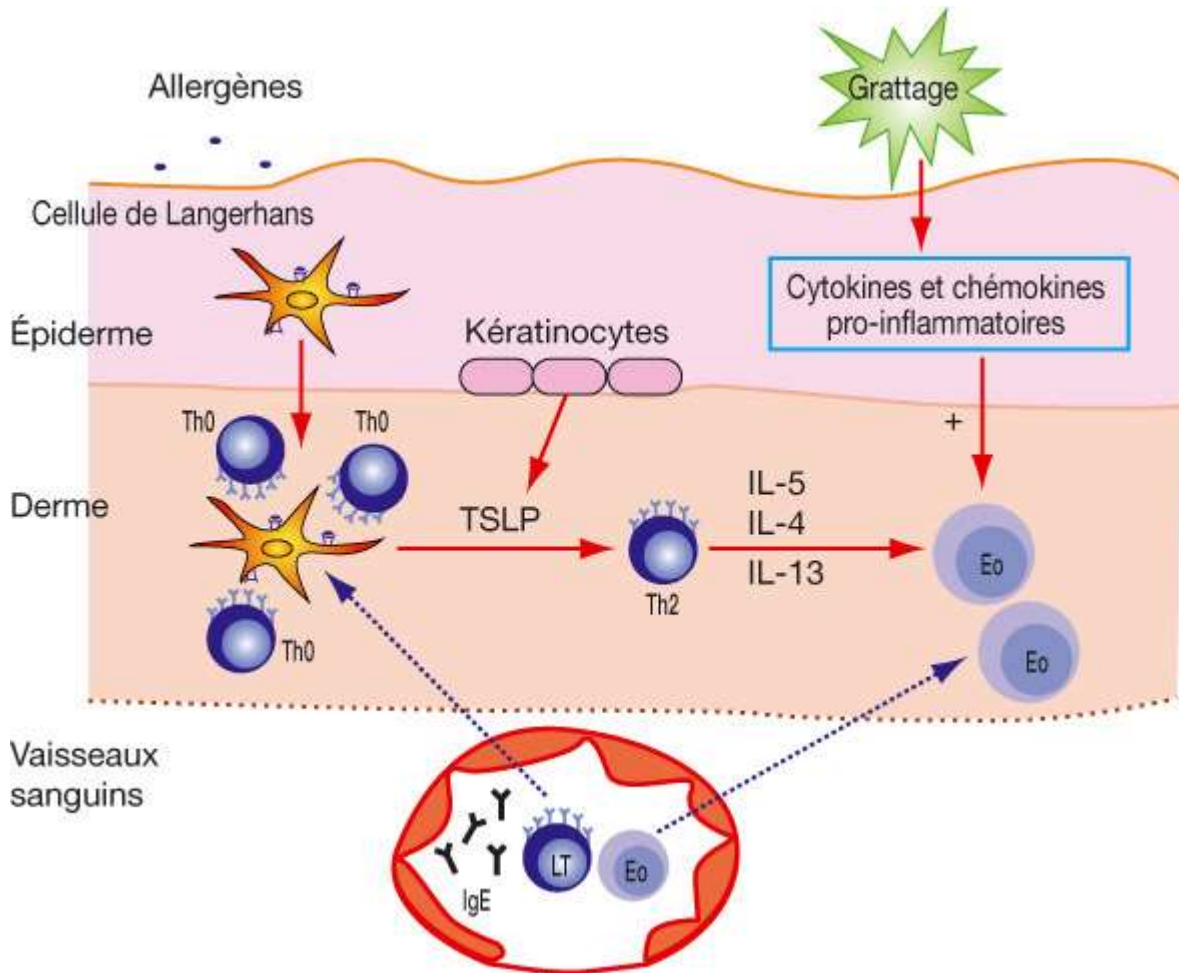


Figure 7: Dysfonctionnement de l'immunité acquise

c-Diagnostic positif :

Le diagnostic de la dermatite atopique repose sur l'anamnèse et des arguments cliniques. Des critères diagnostiques ont été élaborés pour poser le diagnostic de la DA, initialement les critères de Hanifin et Rajka en 1980, qui ont été revus et simplifiés par ceux de United Kingdom Working Party en 1994. [33]

Tableau II: Critères diagnostiques de la DA proposés par Hanifin et Rajka [34]

<p><u>Au moins 3 critères majeurs :</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Prurit-Aspect et topographie typiques des lésions :<ul style="list-style-type: none">• Lichénification des plis chez l'enfant• Atteinte du visage et des faces d'extension des membres chez le nourrisson et l'enfant-Évolution chronique ou récidivante-Antécédents familiaux ou personnels d'atopie (asthme, rhinite allergique, DA) <p><u>3 ou plus des critères mineurs :</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Signes dermiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Chéilite- Eczéma des mamelons- Prurit à la transpiration- Ichtyose, Kératose pilaire, hyper linéarité palmaire- Plis antérieurs du cou- Pityriasis alba- Tendance à la surinfection cutanée.- Dermite des mains et des pieds- Xérose- Accentuation périfolliculaire
--

Signes allergologiques :

- Augmentation des IgE sériques
- Anomalies de l'immunité cellulaire/hypersensibilité immédiate aux tests cutanés
- Intolérance alimentaire
- Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques

Signes vasculaires :

- Pâleur et érythème faciaux
- Dermographisme blanc / blanchiment retardé

Signes oculaires :

- Conjonctivites récidivantes
- Kératocône
- Cataracte sous-capsulaire antérieure
- Pli sous orbitaire de Dennie-Morgan
- Pigmentation périoculaire

Autres :

- Âge précoce de survenue
- Aggravation par les émotions
- Facteurs environnementaux

Tableau III: Critères diagnostiques de la DA de l'UK Working Party [35]

Critère obligatoire :

Dermatose prurigineuse (ou parents rapportent que l'enfant se gratte ou se frotte).

Associé à 3 ou plus des critères suivants :

- Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion (plis des coudes, creux poplités, faces antérieures des chevilles, cou) et / ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Antécédent de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année.
- Eczéma des grands plis(ou eczéma des joues / du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (seulement si enfant de plus de 4 ans)

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour affirmer le diagnostic de dermatite atopique. Des tests allergologiques cutanés (prick test) peuvent être indiqués en cas d'allergie alimentaire ou respiratoire (asthme, rhinite), également le dosage des IgE sériques spécifiques qui consiste à détecter la présence d'IgE spécifiques dirigés contre certains allergènes (alimentaires ou aéroallergènes). Les tests épicutanés (patch test) ne sont réalisés qu'en cas de suspicion d'un eczéma de contact. [36]

Manifestations cliniques de la dermatite atopique : [36]

Généralement, la dermatite atopique présente des manifestations cliniques qui diffèrent en fonction de l'âge du patient.

✓ **Chez le nourrisson (jusqu'à l'âge de 2ans) :**

La DA commence habituellement dans les premiers mois de la vie, surtout vers trois mois, mais parfois elle peut se déclencher plus tôt dès les premières semaines de vie. Elle est caractérisée par :

-Le prurit : maître symptôme, les crises de démangeaisons peuvent survenir à n'importe quel moment de la journée, mais s'aggravent surtout la nuit et peuvent être à l'origine de troubles du sommeil. Elles se révèlent par un grattage manuel qui est difficile à reconnaître dans les premiers mois. En effet, chez le nourrisson dès le 2eme mois, elles vont se traduire par une agitation et un trémoussement du tronc et des membres, ainsi que par des mouvements de frottements des joues contre les draps et les vêtements.

- La topographie des lésions : L'atteinte est symétrique et prédomine sur les convexités du visage (joues, front, menton) et des membres. L'atteinte des plis est rare mais peut être présente dès cet âge. Les lésions du tronc épargnent typiquement le siège.

- L'aspect des lésions : est variable selon la gravité de la DA et le moment de l'examen (en poussées ou en rémission). Les lésions aiguës sont érythémateuses, suintantes puis croûteuses, souvent impétiginisées et mal limitées. Une sécheresse cutanée (xérose) est souvent associée. Les lésions dans les formes mineures, sont peu inflammatoires et sont palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités. Les lésions chroniques peuvent prendre un aspect bien limité en pièces de monnaie (nummulaire) au niveau du tronc.

✓ **Chez l'enfant (de plus de 2ans) :**

La distribution des lésions cutanées est plus localisée au niveau des zones de plis (coude, genou et cou) et également aux mains/poignets, chevilles, mamelons, et fissures rétro- et sous-auriculaires, où elles persistent de façon chronique et parfois isolée. Chez certains enfants, les lésions peuvent être plus étendues, prenant un aspect de prurigo au niveau des membres. Dans les formes graves, il existe une atteinte inversée qui peut toucher les faces d'extension des membres. La lichénification prédomine sur les zones d'érythème et d'œdème. A cet âge, la pigmentation infraorbitaire, les plis sous-palpébraux (signe de Dennie-Morgan) et la xérose sont plus nets que chez le nourrisson. Certaines dermatoses localisées (dermite périorale, dermatose plantaire juvénile, dyshidrose, chéilite, vulvite) peuvent parfois être des signes associés à la DA.



Figure 8: Eczéma des joues et atteinte du pli antérieur du cou [37]



Figure 9: Eczéma facial avec atteinte des plis poplités [37]



Figure 10: Fissure rétro-auriculaire [37]



Figure 11: Eczéma aigu nummulaire au niveau du tronc [37]



Figure 12 : DA de l'enfant avec atteinte du visage, des mains et des grands plis



Figure 13: DA du nourrisson avec geste du grattage

d-Traitement : [36,38,39]

Le traitement de la DA est uniquement symptomatique. L'objectif thérapeutique est de traiter les poussées aiguës, prévenir les récurrences, lutter contre la xérose et améliorer la qualité de vie du patient et de sa famille.

➤ **Les émoullients :**

Les émoullients grâce à leur action hydratante et nutritive, ils sont utilisés dans le but de restaurer et protéger la barrière cutanée ce qui va limiter le passage des allergènes. Le choix d'émoullient dépend du niveau de sécheresse cutanée qui est plus important en hiver qu'en été. L'application quotidienne de l'émoullient a un effet bénéfique démontré sur la xérose et le prurit dans la DA.

➤ **Les dermocorticoïdes :**

Ils représentent la pierre angulaire du traitement des poussées aiguës de la DA, possédant une action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Le choix des dermocorticoïdes se fait en fonction de quatre critères qui sont : l'âge du patient, la localisation, la sévérité des lésions et l'étendue à traiter.

En effet, les dermocorticoïdes d'activité très forte sont contre-indiqués chez le nourrisson et l'enfant, et les dermocorticoïdes d'activité faible sont considérés comme inefficaces dans le traitement de la DA.

Ainsi, le traitement de la DA chez le nourrisson et l'enfant repose sur les dermocorticoïdes d'activité modérée qui représentent le traitement de première intention et sont utilisés sur le visage et le corps ainsi qu'au niveau des plis et des zones génitales. D'autre part, les

dermocorticoïdes d'activité forte sont réservés aux zones très inflammatoires ou lichénifiées du corps, et ne doivent être utilisés qu'en cures courtes.

Les dermocorticoïdes possèdent des effets indésirables locaux : télangiectasies, atrophie cutanée, vergetures, hirsutisme, couperose, dermatite périorale, acné en période pubertaire et eczéma de contact aux dermocorticoïdes, mais ils sont rarement observés. Sur les paupières, leur utilisation doit être prudente et de courte durée en raison du risque d'atrophie et du risque de glaucome, de cataracte ou d'amaurose. Deux effets secondaires systémiques peuvent résulter de l'absorption percutanée des dermocorticoïdes : un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et un ralentissement de la croissance.

Il faut adapter la forme galénique en fonction du type de lésion. Ainsi, les crèmes sont appliquées sur les lésions suintantes et les plis, et les pommades sont préférées en cas de xérose et lichénification.

La posologie est : une seule application par jour sur les lésions jusqu'à l'amélioration de la DA (généralement en 5 à 10 jours) puis réduire progressivement les doses pour éviter le risque d'effet rebond (par exemple : un jour/2 pendant une semaine, puis 2 fois par semaine pendant une semaine).

➤ Les inhibiteurs de la calcineurine topiques :

Leur action immunosuppressive est expliquée par l'inhibition de la calcineurine, qui est une molécule nécessaire à l'activation des lymphocytes T, ce qui bloque la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Il existe 2 molécules faisant partie de la famille des macrolides : le tacrolimus sous forme de pommade (Protopic 0,03%), et le pimécrolimus sous forme de crème (Elidel 1 %), ils sont utilisés chez l'enfant à partir de l'âge 2 ans et sont indiqués pour le traitement de la dermatite atopique en deuxième intention en cas d'échec, de résistance ou de contre-indication aux stéroïdes topiques. En effet, ils ont une efficacité comparable à un dermocorticoïde de classe II (d'activité modérée). Le tacrolimus peut être utilisé pour le traitement de la DA modérée à sévère, alors que le pimécrolimus est plus adapté pour la DA légère à modérée.

Ces deux immunomodulateurs topiques sont appliqués deux fois par jour jusqu'à la disparition des lésions (pendant trois semaines, maximum six semaines) en fine couche sur les zones du

corps affectées par la dermatite atopique, y compris le visage, les paupières et les plis, à l'exception des muqueuses, il n'est pas recommandé de l'utiliser sous pansement occlusif. Ensuite un traitement d'entretien peut être envisagé, si convenable. Ils peuvent entraîner des réactions au niveau du site d'application, telles que la sensation de brûlure ou prurit quelques minutes après l'application.

Comparaison aux dermocorticoïdes :

Le tacrolimus et le pimécrolimus réduisent efficacement et rapidement, et ce dès la première semaine de traitement, les signes et la symptomatologie de la DA, également ils n'augmentent pas le risque d'infections bactériennes et virales, hormis le virus de l'herpès et n'induisent pas d'atrophie cutanée ou les autres effets indésirables des dermocorticoïdes, ce qui permet leur utilisation sur les zones fragiles.

Précaution d'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine :

- Avant d'instaurer le traitement par immunomodulateurs topiques, il faut d'abord traiter toute infection cutanée par les antibiotiques.
- En cas d'infection herpétique, le traitement doit être impérativement arrêté, de même l'enfant et ses parents doivent être informés du risque de transmission de l'herpès en utilisant les immunosuppresseurs topiques et qu'il faut prendre les précautions nécessaires.
- A cause du risque de photo-carcinogénèse, il ne faut pas associer ces topiques à une photothérapie et il faut éviter l'exposition au soleil.

➤ Les anti histaminiques anti-H1 :

Seulement deux études ont montré une efficacité modérée, rapide, mais qui est transitoire et limitée à 2 semaines.

La prescription des AH1 oraux ne doit donc pas être systématique, elle est réservée en cas d'un prurit important associé à une insomnie et doit être de courtes durées. Concernant les effets secondaires des antihistaminiques chez l'enfant, la sécurité au long cours dans la dermatite atopique a été évaluée seulement pour la cetirizine et la tolérance s'est révélée bonne.

Par ailleurs, les antihistaminiques locaux n'ont aucune place dans le traitement de la DA.

➤ Antibiotiques et antiseptiques :

Certes, les antibiotiques (topiques et oraux) et les antiseptiques diminuent le portage de *S. aureus*, mais ils ne modifient pas les manifestations cliniques de la DA.

Ainsi, en dehors d'une surinfection bactérienne cliniquement évidente, il n'y a pas d'indication à utiliser ni les antibiotiques locaux ou généraux, ni les antiseptiques.

2-Vitiligo :

a-Epidémiologie : [40,41,42]

Le vitiligo est une affection cutanée secondaire à une disparition progressive des mélanocytes qui se caractérise par des macules blanches sur la peau, elle débute fréquemment dans l'enfance. Dans la population pédiatrique, la prévalence exacte du vitiligo reste inconnue, il touche dans environ 25 % des cas, les enfants de moins de dix ans. Il peut apparaître à n'importe quel âge, mais il débute souvent à l'enfance ou chez les jeunes adultes, la moitié des patients le développent avant l'âge de 20 ans. Sa prévalence mondiale varie de 0,5 à 2%, sans prédominance de sexe ni d'origine ethnique.

b-Physiopathologie : [43,44,45]

L'étiologie exacte du vitiligo est mal connue, il s'agit d'une maladie multifactorielle complexe. En effet, de nombreuses théories ont été proposées pour expliquer sa pathogénie.

- Hypothèses génétique et auto-immune :

Environ 20% des patients présentant le vitiligo ont un parent au 1^{er} degré lui-même atteint.

Également les personnes ayant un parent au 1^{er} degré atteint de vitiligo, présentent un risque élevé d'environ 6% de développer le vitiligo.

Un autre argument génétique est qu'en présence d'antécédents familiaux de vitiligo, l'âge d'apparition du vitiligo est plus précoce.

Il a été observé que plusieurs patients atteints de vitiligo, développent d'autres maladies auto-immunes, notamment : thyroïdite auto-immune, diabète type 1, anémie de Biermer, maladie d'Addison, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, MICI, la pelade... En effet, le risque de développer le vitiligo est plus élevé si l'un des parents ou fratries sont atteints de l'une de ces pathologies auto-immunes. Ainsi, certaines personnes ont une prédisposition génétique à des maladies auto-immunes dont le vitiligo.

Une étude récente montre que le chromosome 17p13 porte un gène de susceptibilité au vitiligo et à d'autres maladies auto-immunes associées, nommé NALP1, codant pour la protéine Nacht Leucine-Rich Repeat Protein 1, qui est régulatrice du système immunitaire inné, ainsi toute anomalie de l'immunité innée entraîne une destruction des mélanocytes.

Dans les marges des lésions de vitiligo, on note une infiltration de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, préférentiellement située au contact des mélanocytes, également une étude a montré la présence chez les patients atteints de vitiligo, de lymphocytes T cytotoxiques circulants dirigés contre des protéines antigéniques dérivées de mélanocytes telles que Melan-A/MART-1, gp 100, TRP-1 et TRP-2, ce qui montre que les LT cytotoxiques jouent un rôle probable dans la destruction des mélanocytes.

De même, des auto-anticorps circulants spécifiques d'organe ont été détectés chez certains patients atteints de vitiligo, également des auto-anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques des mélanocytes ont été mis en évidence comme la tyrosinase, Tyrp1 et Tyrp2, qui sont des enzymes intervenants dans la mélanogénèse.

Ainsi, les anomalies immunitaires humorale et cellulaire sont impliquées dans la pathogénèse du vitiligo.

- **Hypothèse neurale :**

Cette hypothèse suggère que le vitiligo peut être le résultat d'une augmentation de la sécrétion par les terminaisons nerveuses voisines de médiateurs neurochimiques cytotoxiques pour les mélanocytes, ce qui va ralentir la production de mélanine. Elle est principalement évoquée dans le cas du vitiligo segmentaire localisé au niveau des dermatomes. Cette théorie est soutenue par le déclenchement ou l'aggravation du vitiligo souvent suite à une période de stress physique ou émotionnel sévère et par sa survenue chez les patients présentant des troubles neurologiques ou en cas de blessure d'un nerf périphérique. Également il a été montré que le taux des catécholamines est augmenté chez les personnes atteintes de vitiligo au cours des phases actives.

- **Hypothèse oxydative :**

Il s'agit du stress oxydatif, qui est expliqué par un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants dans le vitiligo. En effet, l'augmentation de la concentration des radicaux libres, notamment les ROS (espèces réactives de l'oxygène) va entraîner l'oxydation des protéines, la peroxydation des lipides, ainsi que des dommages à l'ADN, et donc l'agression et l'autodestruction des mélanocytes. En outre, dans la peau affectée, le recyclage défectueux de la 6-tetrahydrobiopterine augmente la production du peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et diminue la catalase (enzymes antioxydante, qui dégrade le H₂O₂), ce qui contribue également à la

dégénérescence des mélanocytes. Il semble que la mitochondrie est la principale source de production des ROS, et les patients atteints de vitiligo présentent un dysfonctionnement mitochondrial à l'origine d'une augmentation des ROS.

- **Hypothèse de la convergence :**

Elle propose qu'une théorie combinée est plus appropriée dans l'étiologie du vitiligo. En effet, l'étiologie du vitiligo diffère d'un patient à autre. Ainsi, plusieurs facteurs (génétiques, le stress oxydatif, l'auto-immunité, les mutations, l'altération de l'environnement cellulaire...) peuvent tous contribuer à la pathogénie du vitiligo.

c-Diagnostic positif : [43,46]

Le diagnostic du vitiligo est généralement facile, basé principalement sur la clinique, par la présence de macules blanchâtres achromique, non squameuses. Les zones de prédilection de ces macules sont : les extrémités (mains, pieds, visage), les organes génitaux, les régions péri-orificielles et les zones de frottement (genoux, coudes...), mais tout le tégument peut être atteint.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire, sauf en cas de diagnostic difficile où on peut avoir recours à :

- L'examen à la lumière de Wood, qui utilise la lumière UV, et permet d'apprécier la réserve en mélanocytes et de détecter les lésions de dépigmentation qui peuvent ne pas être visible à l'œil nu, particulièrement en cas de phototypes clairs.
- L'examen histologique n'est pas nécessaire, sauf pour exclure d'autres diagnostics différentiels, il montrera alors l'absence de pigment mélanique et des mélanocytes au niveau des lésions.
- La dermoscopie, également en cas de diagnostic différentiel : qui montre dans le vitiligo une pigmentation périfolliculaire résiduelle et télangiectasies, elle permet aussi d'évaluer l'activité de la maladie.

La classification clinique du Vitiligo se fait selon deux types :

- **Le vitiligo non segmentaire :**

Le plus fréquent, il représente 85 à 90% des cas, les lésions sont généralement bilatérales, fréquemment symétriques et progressives, il apparaît plus tardivement et souvent associé au phénomène de Koebner (qui est défini par le développement du vitiligo sur les zones de

peaux ayant subi des microtraumatismes). Les poils sont généralement épargnés par la dépigmentation, bien que la dépigmentation des cheveux puisse apparaître plus tard avec l'évolution de la maladie. Il est souvent associé à un halo nævus, à des affections auto-immunes et à des antécédents familiaux de vitiligo.

- **Le vitiligo segmentaire :**

Les lésions sont unilatérales et asymétriques, localisées au niveau d'un ou plusieurs dermatomes (zone de peau innervée par un nerf donné). Il apparaît souvent dans l'enfance avec une progression rapide mais limitée, il se stabilise généralement après 1 ou 2 années. Il touche fréquemment le visage avec une dépigmentation des cheveux (leucotrichie). Il est rarement associé à des formes familiales de vitiligo ou à des maladies auto-immunes. Rarement, le vitiligo segmentaire évolue vers un vitiligo généralisé, on parlera alors d'un vitiligo mixte.



Figure 14: Vitiligo segmentaire localisé au niveau de la face [40]



Figure 15: Vitiligo non segmentaire localisé au niveau des jambes [40]

d-Traitement du vitiligo : [47,48,49,50,51]

- **Les dermocorticoïdes :**

Ils sont souvent utilisés en première ligne dans le traitement du vitiligo dans les formes localisées, grâce à leur action immunosuppressive et anti-inflammatoire.

Les corticostéroïdes forts (classe3) comme le valérate de bétaméthasone ou très forts (classe4) comme le propionate de clobétasol permettent la repigmentation des lésions du vitiligo, avec une meilleure réponse au niveau du visage et le cou par rapport aux autres parties du corps.

Chez les enfants et les adultes, un traitement avec un corticostéroïde topique fort ou très fort doit être envisagé pour une période d'essai de 2 mois maximum.

L'application est généralement 1 fois par jour, mais il est recommandé de suivre un schéma thérapeutique discontinu : 15 jours d'application par mois, pour éviter les effets indésirables des corticoïdes tels que l'atrophie cutanée, les télangiectasies, les vergetures...

- **Les inhibiteurs de la calcineurine topiques :**

Il s'agit du tacrolimus et du pimécrolimus, qui en plus de leur action immunosuppressive, des expériences in vitro montrent qu'ils améliorent la migration et la prolifération des mélanocytes, ainsi que la repigmentation. Comme pour les dermocorticoïdes, l'efficacité des inhibiteurs de la calcineurine semble être plus efficace au niveau du visage et le cou par rapport au reste du corps.

Ils sont utilisés comme alternative aux dermocorticoïdes très forts, en raison de leur meilleur profil de sécurité. En effet, ils permettent d'éviter les effets indésirables des dermocorticoïdes, notamment l'atrophie cutanée et sont utilisés préférentiellement au niveau des zones cutanées sensibles comme le visage et le cou.

Une étude a montré chez 20 enfants (entre 4 et 17 ans) traités pendant deux mois à raison de deux applications par jour avec soit le dermocorticoïde propionate de clobétasol 0,05% ou le tacrolimus pommade 0,1%, que la repigmentation était de 41% avec le tacrolimus, et de 49% avec le clobétasol, ainsi le tacrolimus est presque aussi efficace que le propionate de clobétasol, tout en évitant les effets atrophiantes des corticostéroïdes.

Également, Coskun et ses collègues ont traité pendant 8 semaines, 10 adultes présentant des lésions de vitiligo bilatérales et symétriques avec le propionate de clobétasol du côté droit et avec le pimécrolimus topique du côté gauche, le taux de repigmentation s'est avéré comparable et était de 50 à 100% dans 8 cas sur 10 pour le pimécrolimus et dans 7 sur 10 pour le propionate de clobétasol.

Une autre étude a montré chez des enfants (de plus de 6 ans) et des adultes présentant des formes symétriques et généralisées de vitiligo, traités pour des lésions de la tête et du cou par pimécrolimus topique 1% en application biquotidienne pendant 6 mois, que la repigmentation totale d'une lésion cible a été retrouvée dans 50% des cas.

La réponse du vitiligo au tacrolimus est légèrement plus élevée par rapport au pimécrolimus. Ainsi, l'utilisation du tacrolimus et du pimécrolimus hors AMM s'est avérée efficace dans le traitement du vitiligo chez les enfants et les adultes.

Dans les études réalisées, la concentration du tacrolimus pommade (0,03% ou 0,01%) et le nombre d'application par jour (1 ou 2 fois) ont été choisis par le dermatologue pédiatrique. Mais

en général, l'application biquotidienne s'est avérée plus efficace, et le dosage 0,03% est plus adapté pour les enfants de 2 à 15 ans.

Leur utilisation peut être à court terme ou intermittente à long terme, ils sont généralement bien tolérés en dehors d'une sensation de brûlure, prurit, érythème et irritation cutanée pendant les premiers jours d'application, qui sont transitoires.

Les données actuelles suggèrent que leur utilisation avec la photothérapie améliore les résultats.

- **Les analogues de la vitamine D :**

Le calcipotriène est un analogue topique de la vitamine D3 qui possède un effet immunomodulateur et améliore le développement des mélanocytes et de la mélanogénèse, ce qui présente un intérêt pour le traitement du vitiligo.

Comparé aux dermocorticoïdes, le calcipotriène a un taux de réponse et de repigmentation plus faible. Cependant, son association avec les dermocorticoïdes permet d'avoir de meilleurs résultats avec une augmentation du taux de la repigmentation, ainsi qu'une rapidité d'apparition et une plus grande stabilité de la repigmentation.

De plus, leur association est efficace chez certains patients n'ayant pas répondu aux dermocorticoïdes auparavant.

Ainsi, l'utilisation du calcipotriène avec le dermocorticoïde (bétaméthasone 0,05%) en une application quotidienne pendant 4 semaines est une option simple pour le traitement du vitiligo. Par ailleurs, l'impact du calcipotriène sur la photothérapie est controversé et nécessite d'autres recherches supplémentaires.

- **La photothérapie :**

La photothérapie a été depuis longtemps utilisée pour induire la repigmentation grâce à son effet immunosuppresseur et stimulateur des mélanocytes. En effet, des études in vitro ont montré que les photothérapies UVA et UVB favorisent la migration et la prolifération des mélanocytes tout en assurant un environnement favorable pour leur croissance avec inhibition de l'auto-immunité.

On distingue deux types de photothérapies : la PUVA (Psoralène + irradiation par des ultraviolets A) et la NB-UVB (UVB à spectre étroit).

Pour le traitement du vitiligo, la NB-UVB est plus efficace que la PUVA et présente moins de toxicité. La photothérapie est proposée aux patients présentant un vitiligo généralisé ou en cas d'échec des traitements topiques.

-La photothérapie UVA :

Elle est administrée en association avec un photosensibilisateur : le psoralène.

Cette photothérapie PUVA induit une hypertrophie des mélanocytes et des mélanosomes hyperactifs et stimule la mélanogénèse, également elle permet une immunosuppression au niveau cutané.

Elle est approuvée par la FDA pour le traitement du vitiligo, en effet, de fortes doses d'UVA seuls (15 J/cm²) entraînent une repigmentation de plus de 60% chez la moitié des sujets et l'association des UVA avec le psoralène augmente le taux de réponse à 78% et jusqu'à 100% pour les lésions de la tête et du cou chez plus de la moitié des patients. Par contre, les lésions au niveau des extrémités sont moins réactives.

Les effets indésirables de la photothérapie PUVA sont : l'érythème, le prurit, des nausées, un risque de vieillissement prématuré de la peau, parfois brûlures. Ainsi, une protection solaire extrême est nécessaire pendant 24 heures après l'ingestion ou l'application de psoralènes. Également, elle comporte un risque légèrement accru de cancer cutané, donc l'exposition maximale recommandée à vie à la PUVA doit être inférieure à 1000 J/cm² ou maximum 200 séances.

-La photothérapie UVB :

La photothérapie UVB à spectre étroit (311nm) a remplacé au cours de la dernière décennie la photothérapie PUVA dans le traitement du vitiligo, en étant plus efficace cliniquement avec moins de risque d'effets secondaires. Elle stimule la production de la tyrosinase, une enzyme essentielle à la production de la mélanine, et augmente donc la mélanogénèse, elle possède également un effet immunosuppresseur cutané.

Comparée à la PUVA, la photothérapie NB-UVB produit des taux de repigmentation équivalents ou supérieurs et permet une stabilité de la maladie. Par contre, la PUVA peut donner des résultats plus rapidement.

La NB-UVB peut entraîner comme effets secondaires : démangeaisons, brûlures, érythème, hyperpigmentation transitoire, ulcération et xérose, cependant elle ne semble pas augmenter le risque de cancer de la peau.

Après l'arrêt de la photothérapie NB-UVB, l'application d'un traitement topique peut être conseillée pour éviter les récives. En effet, l'application biquotidienne du tacrolimus a montré la diminution du taux de lésions récurrentes.

Le laser excimère de 308 nm est une nouvelle source d'UVB à spectre étroit utilisé pour traiter les lésions localisées du vitiligo comme au niveau du visage et du cou, en épargnant la peau saine.

3-Psoriasis :

a-Epidémiologie : [52]

Le psoriasis est une affection inflammatoire cutanée chronique, qui peut parfois être compliquée de formes graves. Il touche 1 à 3% de la population occidentale et représente presque 5% des affections dermatologiques en pédiatrie. Environ 30% des psoriasis chez l'adulte ont débuté avant l'âge de 16 ans, 10% avant 10 ans, 6,5% avant 5 ans et 2% avant l'âge de 2 ans.

b-Physiopathologie :

Le psoriasis est une maladie multifactorielle complexe, faisant intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

- Facteurs génétiques : [52,53,54]

Le psoriasis est une pathologie à prédisposition génétique. En effet, on retrouve des antécédents familiaux chez 36 à 64% des cas d'enfants atteints de psoriasis, et le risque de développer un psoriasis est de 28% en cas d'un parent atteint et monte jusqu'à 65% si les deux parents sont touchés.

Le PSORS1 (Psoriasis Susceptibility 1) est le locus de susceptibilité au psoriasis le plus fréquemment identifié. Il s'agit d'un segment d'ADN de 300 kilobases (Kb) localisé sur le chromosome 6p21 au niveau de la région du complexe majeur d'histocompatibilité de type 1 à l'origine de 35 à 50 % des cas de psoriasis en plaque familial à début précoce (type I), dans les populations caucasiennes, il représente également un facteur de risque du psoriasis en gouttes.

Au niveau de cette région chromosomique PSORS1, le HLA Cw6 semble être l'allèle porteur de la susceptibilité et il est présent chez 60% des patients ayant un psoriasis de type I contre seulement 10% chez les patients atteints de psoriasis dans la population générale.

Plusieurs autres gènes de susceptibilités au psoriasis ont été identifiés et sont impliqués dans la réponse immunitaire adaptative et innée, ainsi que dans la fonction de barrière épidermique.

- **Facteurs environnementaux** : [55]

Certains facteurs environnementaux favorisent le psoriasis, notamment les infections streptococciques qui sont un facteur déclenchant du psoriasis en gouttes et rarement du psoriasis en plaques ou pustuleux. D'autres cas de psoriasis ont été rapportés suite à des infections virales. Le stress et les traumatismes peuvent également déclencher des poussées du psoriasis.

- **Facteurs immunologiques** : [53,54]

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, caractérisée par des altérations cutanées accompagnées d'un infiltrat lymphocytaire constitué essentiellement de T CD4 et T CD8. Ces lymphocytes sont activés par les cellules présentatrices de l'antigène notamment les cellules dendritiques et produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-17, IL-22, IFN- γ et TNF- α , qui entraînent une vasodilatation locale associée à une hyperprolifération des kératinocytes responsable de l'épaississement de l'épiderme avec une desquamation accélérée. En effet, les lésions de psoriasis résultent de l'interaction entre les lymphocytes T, les kératinocytes et les cellules dendritiques, à l'origine d'un cercle vicieux d'activation cellulaire réciproque, responsable des lésions cutanées et de leur chronicité.

c-Diagnostic positif : [52,55,56]

➤ **Formes cliniques** :

- **Psoriasis du nourrisson** :

La forme la plus fréquemment retrouvée est le psoriasis des langes, appelé également Napkin psoriasis. Il survient en moyenne à partir de l'âge de 3 mois et se présente sous forme de lésions érythémateuses au niveau inguinal et interfessier, bien limitées, qui s'étendent sur les convexités. Il est à différencier de la candidose et la dermatite séborrhéique surtout devant l'inefficacité des traitements antifongiques, la présence d'autres lésions de psoriasis à distance et l'évolution chronique. Il peut évoluer vers un psoriasis classique dans 5 à 25 % des cas.

Les formes érythrodermiques et congénitales restent exceptionnelles.

- Le psoriasis en plaques (vulgaire) :

Il s'agit de la forme la plus fréquente chez l'enfant et représente environ 70 % des cas, il est caractérisé par des plaques érythémato-squameuses bien limitées, touchant principalement les convexités et les zones de frottements, notamment les coudes, les genoux, le cuir chevelu et la région lombo-sacrée. Cependant, contrairement aux adultes, les squames sont souvent moins épaisses avec perte de leur aspect micacé.

Chez l'enfant, certains aspects sont plus particuliers :

- Le psoriasis du visage :

L'atteinte du visage est la plus fréquente chez l'enfant, touchant jusqu'à 40% des cas, elle peut simuler des lésions de dermatite atopique.

- L'atteinte du tronc :

Elle est fréquente et les lésions annulaires du tronc peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec une infection à dermatophyte, un parapsoriasis ou un lupus cutané subaigu.

- Le psoriasis inversé :

Appelé également psoriasis des plis, qu'il faut le distinguer d'une candidose.

En effet, dans le psoriasis inversé, l'atteinte des petits plis, de l'ombilic ou du conduit auditif externe facilite le diagnostic.

- L'atteinte buccale :

La langue géographique est considérée comme une atteinte buccale du psoriasis.

- Psoriasis en gouttes :

Il représente environ 30% des cas, caractérisé par des petites lésions de psoriasis, diffuses, qui prédominent au niveau du tronc et la racine des membres et respectant habituellement le visage. Il se déclenche souvent suite à une infection à streptocoque bêta-hémolytique (des voies respiratoires supérieures ou périanale) et peut régresser spontanément en quelques mois ou se chroniciser et aboutir à un psoriasis plus typique.

- Psoriasis palmoplantaire :

Il est rare, touchant environ 4 % des cas et se présente sous forme d'une acropulpite sèche, fissuraire et sensible, faisant évoquer une dermatite atopique ou une dermite irritative parfois on peut observer une pustulose palmoplantaire, associée ou non à une atteinte unguéale.

- L'atteinte des phanères :

Caractérisée principalement par les dépressions en dé à coudre et l'onycholyse.

L'atteinte du cuir chevelu est fréquente, et se présente sous forme d'une fausse teigne amiantacée, non alopeciante.

- **Formes graves :**

✓ **Psoriasis pustuleux généralisé :**

Il est rare, et apparaît le plus souvent durant la première année de vie, il s'agit d'une pustulose généralisée siégeant sur un fond érythémateux, associée à une fièvre avec altération de l'état général. Son évolution est chronique et récidivante, à distinguer de la pustulose exanthématique aiguë généralisée qui est une toxidermie pustuleuse de survenue brutale après prise d'antibiotique et qui est transitoire.

✓ **Arthrite psoriasique :**

C'est une forme exceptionnelle chez l'enfant, et plutôt évoquée chez l'adolescent. Il s'agit d'une spondyloarthropathie inflammatoire et séronégative, associée au psoriasis cutané.

✓ **L'érythrodermie psoriasique :**

Elle est exceptionnelle, c'est un psoriasis généralisé à plus de 90 % de la surface corporelle, d'évolution prolongée, qui peut être secondaire à l'extension d'un psoriasis en plaques ou pustuleux, ou être congénitale.



Figure 16: Psoriasis en plaque au niveau du genou [52]



Figure 17: Psoriasis en gouttes [52]



Figure 18: Psoriasis des langes [52]



Figure 19: Acropulpite sèche [52]



Figure 20: Psoriasis du cuir chevelu (non alopéciant) [52]

➤ **Histologie :** [54]

Le diagnostic du psoriasis est principalement clinique, cependant dans certaines formes atypiques, on peut avoir recours à l’histologie. Ainsi, les critères histologiques du psoriasis sont :

- Une hyperkératose (épaississement de la couche cornée), avec une parakératose (persistance anormale des noyaux dans les kératinocytes)
- Une agranulose (disparition de la couche granuleuse)
- Une acanthose (épaississement de la couche épineuse) avec parfois une papillomatose (allongement des papilles dans l’épiderme) avec dilatation des vaisseaux du derme
- Présence d’un infiltrat à prédominance lymphocytaire, ainsi que des micro-abcès de Munro à polynucléaires neutrophiles dans la couche cornée
- Une réaction inflammatoire au niveau du derme superficiel œdémateux

d-Traitement : [52,55,56,57]

➤ **Les dermocorticoïdes :**

Il s’agit du traitement de première intention grâce à leur effet anti-inflammatoire, immunosuppresseur et antimitotique. Leur activité est à adapter en fonction de l’âge du patient et du siège des lésions. Ainsi, les dermocorticoïdes d’activité forte doivent être utilisés au niveau des zones de peau épaisse, et les dermocorticoïdes d’activité modérée au niveau des

zones de peau fine (comme au niveau de la racine et la face interne des membres), cependant il faut éviter leur utilisation au niveau de certaines localisations tels que les plis, le visage ou la zone génitale, en raison du risque d'atrophie cutanée et de vergetures. De même les dermocorticoïdes d'activité très forte ne sont utilisés qu'en cas exceptionnels. La durée du traitement par les dermocorticoïdes doit être de courte durée pour diminuer le risque de passage systémique responsable de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et leur arrêt doit être progressif pour éviter un effet rebond.

➤ **Les macrolides immunomodulateurs topiques :**

Le tacrolimus ainsi que le pimécrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine qui n'ont pas l'AMM dans le traitement du psoriasis. Cependant, ils s'avèrent utiles dans le traitement des zones sensibles tels que le visage, les plis et la zone ano-génitale, mais sont insuffisamment efficaces pour le traitement des autres localisations où la peau est épaisse du fait d'une pénétration limitée. En effet, une étude réalisée chez 11 enfants âgés de 6 à 15 ans a démontré l'efficacité du tacrolimus pommade à 0,1 % pour le traitement du psoriasis facial et inversé, administré à raison de 2 applications par jour pendant minimum 4 semaines [58]. Le risque de passage systémique est très faible. Ils ont l'avantage de ne pas entraîner d'atrophie cutanée, vergetures ou télangiectasies...

➤ **Calcipotriol (Daivonex) :**

Il s'agit d'un dérivé de la vitamine D3, qui est le seul à avoir l'AMM chez l'enfant à partir de l'âge de deux ans, il constitue une alternative aux dermocorticoïdes, dépourvu d'effet atrophiant, il peut cependant être parfois irritant et donc ne doit pas s'utiliser au niveau des plis de flexion. Il est indiqué dans le psoriasis en plaques n'atteignant pas plus de 30 % de la surface corporelle en raison du risque de trouble du métabolisme phospho-calcique. La posologie est de deux applications par jour et la dose maximale qu'il ne faut pas dépasser est de 45 g/m² par semaine.

L'association calcipotriol-bétaméthasone (Daivobet) est plus rapidement efficace pour le traitement du psoriasis (minime à modéré) avec moins d'irritation cutanée.

➤ **Dérivés salicylés :**

La vaseline salicylée (dosée entre 3 et 5 %) possède un effet kératolytique et peut être utilisée au niveau des lésions très kératosiques et squameuses pour les décaper, favorisant ainsi la pénétration des traitements topiques. Au niveau du cuir chevelu on peut l'utiliser sous forme d'huile salicylée. Cependant, chez un enfant de moins de 2 ans elle doit être remplacée par les émoullients pour éviter le passage systémique avec risque d'acidose métabolique.

➤ **Photothérapie :**

La photothérapie UVB à spectre étroit (TL01) peut être proposée chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans en cas de psoriasis étendu qui résiste au traitement topique. Il s'agit d'une cure courte de 20 séances à raison de 2 à 3/semaine, ce qui est peu compatible avec la vie scolaire de l'enfant.

4-Autres indications hors AMM :

a-Lichen plan oral : [59,60]

- ✓ Le lichen plan oral est une maladie inflammatoire bénigne mais qui est chronique et récidivante qui touche la muqueuse buccale, caractérisée par un trouble de la kératinisation. Il est rare chez l'enfant. Son étiologie demeure inconnue mais l'hypothèse auto-immune semble être la plus pertinente.
- ✓ Les critères diagnostiques du lichen plan oral proposés par l'OMS sont basés sur des :
 - Critères cliniques :
 - Présence de lésions bilatérales, généralement symétriques
 - Présence de stries blanches dans la forme réticulée
 - Les formes érosive, bulleuse et en plaque ne sont prises en compte que lorsqu'elles sont associées à des formes réticulées au niveau d'un autre site de la cavité buccale.
 - Critères histopathologiques :
 - Un infiltrat inflammatoire en bande au niveau du chorion superficiel, constitué essentiellement de lymphocytes
 - Liquéfaction et dégénérescence des cellules basales (apoptose kératinocytaire)
 - Une maturation épithéliale qui est normale

- ✓ Le traitement de première intention des formes symptomatiques repose sur la corticothérapie locale ou intra-lésionnelle. En cas d'échec, les inhibiteurs de la calcineurine (notamment le tacrolimus) et les rétinoïdes topiques constituent la deuxième ligne thérapeutique. Pour les cas réfractaires ou en cas d'atteinte étendue et diffuse touchant la peau, la muqueuse génitale ou l'œsophage, un traitement par corticothérapie générale peut être envisagé. Il existe d'autres traitements notamment les rétinoïdes par voie systémique, la thalidomide, la griséofulvine, l'azathioprine, le lévamisole, la dapsone...

Un traitement chirurgical peut également être proposé.

Efficacité du tacrolimus topique sur le lichen plan oral : [61,62,63,64,65,66,67]

Plusieurs études montrent que l'application du tacrolimus (0,1% parfois 0,03%) deux fois par jour pendant minimum 1 mois est une option thérapeutique efficace pour le traitement du lichen plan oral. En effet, le tacrolimus topique 0,1% constitue une alternative efficace au stéroïde topique notamment le propionate de clobetasol 0,05%.

b-Lichen plan cutané : [68,69,70]

- ✓ Le lichen plan cutané est une dermatose inflammatoire chronique qui affecte la peau, caractérisée par des lésions cutanées sous forme de papules polygonales, violacées et prurigineuses, parcourues de stries réticulaires blanches, appelées stries de Wickham. Son étiologie reste inconnue, cependant des mécanismes immunologiques ont été retenus. Cette affection touche rarement les enfants.



Figure 21: Papules polygonales parcourues de stries blanches de Wickham au niveau du tronc et des bras [68]

- ✓ L'histologie en cas de doute diagnostique montre une hyperkératose avec hypergranulose et acanthose, ainsi qu'un infiltrat lympho-histiocytaire en bande du derme superficiel avec apoptose des kératinocytes basaux formant les corps colloïdes ou corps de Civatte.
- ✓ Le traitement repose principalement sur les dermocorticoïdes associés aux antihistaminiques oraux, puis sur le tacrolimus, les rétinoïdes et la photothérapie. En cas de résistance ou de lésions sévères, une corticothérapie générale peut être indiquée. On peut également avoir recours aux immunosuppresseurs mais ils nécessitent une grande prudence.

Efficacité du tacrolimus topique sur le lichen plan cutané :

Une étude a montré que l'application du tacrolimus topique 0,03% chez un enfant de 6 ans atteint de lichen plan cutané (non amélioré antérieurement par un corticostéroïde topique d'activité forte l'acéponate de méthylprednisolone 0,1%) a permis une résolution complète de la maladie en 3 mois. Ce qui suggère que le tacrolimus topique est bien toléré et efficace non seulement pour le traitement du lichen plan oral, mais également pour le lichen plan cutané chez l'enfant. [71]



Figure 22 :(A) Avant traitement par tacrolimus : papules violacées au niveau des jambes. (B) Résolution complète des lésions après 3 mois de traitement par tacrolimus topique [71]

Une autre étude récente comparant le propionate de clobetasol 0,05% (corticostéroïde topique d'activité très forte) et le tacrolimus topique 0,1%, montre que le propionate de clobetasol

0,05% est plus efficace que le tacrolimus dans le traitement du lichen plan cutané, cependant ce dernier peut être une alternative en cas d'échec ou de contre-indications aux corticostéroïdes topiques, il est également préféré sur les lésions du visage, cou et plis qui sont plus sensibles aux effets indésirables des dermocorticoïdes. [72]

c-Lichen scléreux vulvaire : [73,74]

- ✓ Le lichen scléreux est une dermatose inflammatoire d'évolution chronique affectant principalement la région ano-génitale des filles en prépuberté et les femmes ménopausées. Son étiologie est encore inconnue, toutefois des mécanismes auto-immuns sont responsables de sa pathogénèse. Il se caractérise par des plaques blanchâtres sclérotiques et atrophiques, prurigineuses touchant la vulve et l'anus avec distribution en figure de huit, pouvant être associées à des zones d'ecchymose ce qui peut être confondu chez la petite fille avec des lésions d'abus sexuel, parfois il existe une fusion labiale. Il peut être associé à d'autres signes, notamment une constipation, dysurie, purpura, érosions génitales, dyspareunie, douleur...
- ✓ L'histologie en cas d'incertitude diagnostique montre une hyperkératose orthokératosique, un derme papillaire homogénéisé avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire.
- ✓ Le traitement de première ligne repose sur les dermocorticoïdes, cependant leur application au long cours entraîne plusieurs effets indésirables comme l'atrophie cutanée et les télangiectasies. D'où l'intérêt de l'utilisation du tacrolimus qui permet d'éviter les risques liés aux dermocorticoïdes. Il existe également d'autres traitements tels que l'infiltration intra-lésionnelle des corticostéroïdes, les rétinoïdes, la chirurgie...

Efficacité du tacrolimus topique sur le lichen scléreux vulvaire :

Une étude récente réalisée sur dix filles âgées entre 4 et 9 ans atteintes de lichen scléreux vulvaire et qui ont appliqué le tacrolimus pommade 0,03% deux fois par jour pendant six semaines, a montré que le tacrolimus est une alternative efficace pour le traitement du lichen scléreux vulvaire pédiatrique sans risque d'atrophie vulvaire. [73]

Une autre étude sur une fille de 9 ans, affectée par le lichen scléreux vulvaire et traitée par le tacrolimus topique 0,03% appliqué une fois par jour pendant 4 mois, montre une grande amélioration de la maladie. [74]

d-Dermatite séborrhéique : [75,76]

- ✓ Il s'agit d'une dermatose inflammatoire récidivante, caractérisée par des lésions érythémato-squameuses.

Chez l'enfant, elle est moins fréquente par rapport à l'adulte, et présente deux pics de fréquence, survenant alors chez le nouveau-né ou le nourrisson et chez l'adolescent. Ainsi, la forme clinique du nouveau-né et nourrisson est caractérisée par des croûtes et squames au niveau du cuir chevelu, avec un érythème du visage, elle peut devenir bipolaire touchant le siège, ou être diffuse. Alors que l'aspect clinique chez l'adolescent et le grand enfant ressemble à celui chez l'adulte, caractérisé par des plaques érythémato-squameuses localisées principalement au niveau des régions riches en glandes sébacées, notamment le cuir chevelu, le visage (sourcils, sillons nasogéniens, ailes du nez) et le tronc.



Figure 23: Dermatite séborrhéique chez un nouveau-né [75]

- ✓ L'étiologie exacte de la dermatite séborrhéique n'est pas connue, cependant elle semble impliquer des facteurs principaux notamment : la séborrhée, les levures du genre *Malassezia*, et des facteurs aggravants (l'hiver, stress et pathologies associées).

- ✓ Le traitement de la dermatite séborrhéique repose essentiellement sur les antifongiques topiques (kétoconazole, miconazole, ciclopiroxolamine...), mais également sur le gluconate de lithium, les dermocorticoïdes (sauf que leur utilisation doit être très limitée à cause de l'apparition de rechutes sévères et de leur nombreux effets indésirables) et les inhibiteurs de la calcineurine (notamment le tacrolimus). Rarement des traitements systémiques (fluconazole, terbinafine) peuvent être indiqués en cas de formes étendues ou résistantes.
Chez le nourrisson, la dermatite séborrhéique ne nécessite généralement que des soins d'hygiène.

Efficacité du tacrolimus topique sur la dermatite séborrhéique :

Il a été démontré que le tacrolimus topique, en plus de son effet anti-inflammatoire, possède une activité contre les levures du genre *Malassezia* et que son application pendant 3 semaines améliore la fonction barrière épidermique même après l'arrêt du traitement. En outre, cette amélioration après l'arrêt du traitement est absente en cas d'application de dermocorticoïdes. [77]

Une étude portant sur 18 adultes atteints de dermatite séborrhéique, ayant appliqués le tacrolimus topique 0,1% à raison de 2 fois par jour pendant 28 jours a montré que le tacrolimus est efficace dans le traitement de la dermatite séborrhéique, et qu'il est généralement bien toléré avec de meilleurs résultats obtenus principalement au niveau du visage. [78]

Une étude comparant l'efficacité du tacrolimus topique 0,1% et l'hydrocortisone topique 1% appliqués 2 fois par jour dans le traitement de la dermatite séborrhéique du visage a montré

qu'ils ont une efficacité similaire, toutefois une amélioration plus rapide a été obtenue avec le tacrolimus et que ce dernier est mieux toléré. [79]

Également, une étude récente comparant le tacrolimus topique et le ciclopiroxolamine appliqués 2 fois par semaine dans le traitement d'entretien de la dermatite séborrhéique sévère du visage, a montré que le tacrolimus est plus efficace que le ciclopiroxolamine. [80]

e-Lupus érythémateux cutané : [81,82]

- ✓ C'est une maladie auto-immune caractérisée par plusieurs manifestations cutanées. Elle peut être associée à une forme systémique avec atteinte d'autres organes. Elle est rare chez l'enfant et son étiologie semble être multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux (l'exposition solaire, le phénomène de Koebner, le tabac, la prise de certains médicaments...) et des désordres immunologiques.
- ✓ Les manifestations cutanées du lupus sont représentées par :

Lupus érythémateux aigu : caractérisé par des lésions érythémateuses, +/- œdémateuses ou squameuses, rarement papuleuses

- Forme localisée : érythème facial en vesperilio, en « loup » ou en aile de papillon
- Forme diffuse : éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse :
 - prédominante sur les parties photo-exposées
 - atteinte des zones interarticulaires au niveau du dos des mains
- Ulcérations buccales érosives

Lupus érythémateux subaigu : caractérisé par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses prédominant sur les zones photo-exposées (de la moitié supérieure du corps)

- Forme annulaire : avec des contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse
- Forme psoriasiforme : lésions papulo-squameuses
- Rarement une forme d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell)
- Lupus néonatal

Lupus érythémateux chronique : il regroupe quatre types de lupus cutanés :

- Lupus discoïde :
 - Localisé (céphalique) :
Caractérisé par des plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires : érythème net en bordure, parcouru de fines télangiectasies, squames épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires et atrophie cicatricielle.
Ces lésions sont souvent multiples et symétriques prédominant sur le visage, réalisant parfois une disposition en aile de papillon. L'atteinte des oreilles, des sourcils et du cuir chevelu est classique, et les plaques du cuir chevelu régressent en laissant une alopecie cicatricielle qui est définitive
 - Disséminé avec atteinte du tronc et des membres (touchant préférentiellement les coudes et les extrémités). L'atteinte palmoplantaire est très douloureuse, invalidante sur le plan fonctionnel, et résiste souvent aux traitements
 - Buccal avec un aspect lichénien
- Lupus tumidus : réalisant un placard infiltré non squameux rouge-violacé au niveau des zones photo-exposées
- Lupus à type d'engelures des extrémités
- Lupus profond : la panniculite lupique est caractérisée par des nodules infiltrés et évoluant vers une atrophie cicatricielle sur les bras et les cuisses

✓ Aspects histologiques :

Dans les trois formes du lupus cutané on trouve des lésions épidermiques et dermiques avec hyperkératose, atrophie épidermique, dégénérescence des kératinocytes de la couche basale, épaissement de la membrane basale et infiltrat lymphocytaire dermique.

L'étude d'une lésion lupique en immunofluorescence directe met en évidence des dépôts granuleux d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) au niveau de la jonction dermo-épidermique dans 90 % des cas de lupus aigu et chronique et dans 60 % des cas de lupus subaigu. Cependant, ces dépôts ne sont pas spécifiques de la maladie lupique.

- ✓ Le traitement des lupus cutanés repose sur la protection solaire (vestimentaire + écran solaire) ainsi que sur un traitement local par dermocorticoïde ou immunosuppresseur topique (notamment le tacrolimus) dans les formes localisées, toutefois à cause de l'atrophie cutanée due aux dermocorticoïdes, leur durée d'utilisation doit être limitée notamment sur le visage. Par ailleurs, le tacrolimus n'induit pas d'atrophie cutanée et paraît efficace.

En cas de lupus cutanés plus étendus ou en cas de résistance aux traitements locaux, un traitement par voie générale sera envisagé. Ainsi, le traitement de première ligne est constitué par les antipaludéens de synthèse (principalement l'hydroxychloroquine et la chloroquine), avec une amélioration des lésions cutanées dans plus de 80 % des cas après 3 mois de traitement. En cas de résistance aux antipaludéens de synthèse, la thalidomide sera utilisée comme traitement de deuxième intention. En cas d'échec ou de contre-indication à la thalidomide, d'autres traitements systémiques peuvent être indiqués notamment la dapsone, les rétinoïdes, la salazopyrine, les immunosuppresseurs (l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil) et les immunoglobulines intraveineuses.

Efficacité du tacrolimus topique sur le lupus cutané :

Une étude comparant le tacrolimus topique 0,1% et le propionate de clobetasol 0,05% pour le traitement du lupus érythémateux cutané du visage, appliqués 2 fois par jour, a montré qu'ils sont tous les deux aussi efficaces, et que le tacrolimus est bien plus toléré. [83]

Une autre étude réalisée sur 4 patients atteints de lupus érythémateux discoïde, a montré une amélioration des lésions après utilisation du tacrolimus topique 0,1% à raison de 2 applications par jour, avec une bonne tolérance. [84]

Également, une étude réalisée sur un patient présentant un lupus cutané subaigu, ayant appliqué le tacrolimus topique 0,1% deux fois par jour a montré l'amélioration de ses lésions après 8 semaines de traitement. [85]

En outre, une étude a montré que l'application deux fois par jour du tacrolimus topique 0,1% pendant au moins six semaines chez 12 patients s'est avérée être une alternative efficace pour les patients présentant des lésions réfractaires de lupus érythémateux cutané, principalement le lupus discoïde et subaigu. [86]

Une étude évaluant l'efficacité du tacrolimus 0,1% dans les lésions du lupus érythémateux cutané a montré une amélioration significative particulièrement dans les lésions aiguës, œdémateuses, non hyperkératosiques, constituant ainsi une alternative sûre et efficace aux dermocorticoïdes. [87]

Une autre étude rapporte le cas d'un patient présentant un lupus tumidus et traité par le tacrolimus topique, montre une amélioration de ses lésions cutanées. [88]

f-Pyoderma gangrenosum : [89]

- ✓ Il s'agit d'une dermatose neutrophilique rare qui peut toucher tous les âges, caractérisée par des ulcérations cutanées inflammatoires, très douloureuses et d'évolution rapide. Il est souvent associé à des maladies systémiques telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les pathologies rhumatologiques, ou les maladies malignes. Son étiologie demeure inconnue et semble plurifactorielle avec un dysfonctionnement du système immunitaire et altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.
- ✓ Son expression clinique est variable. On distingue quatre formes de pyoderma gangrenosum selon l'aspect clinique et histologique : la forme ulcéreuse, pustuleuse, bulleuse et végétante.
- ✓ Critères diagnostiques du pyoderma gangrenosum : [90]

Critères majeurs : - Pustule stérile ou ulcère à bordure irrégulière, violacée

- Exclusion de tout diagnostic différentiel

Critères mineurs : - Histologie avec infiltrat dermique à PNN et une vasculite

- Présence de pathologie associée compatible

- Réponse à un traitement immunosuppresseur et échec du traitement

classique d'ulcère

-Phénomène de pathergie

-caractère douloureux (EVA > 4)

- ✓ Le traitement du pyoderma gangrenosum est adapté en fonction de la gravité des lésions, de la maladie systémique associée et des risques de chaque thérapie. En plus des soins de la plaie, pour les lésions localisées et non agressives, un traitement topique par dermocorticoïdes ou tacrolimus pommade peut être indiqué. Concernant les lésions étendues et agressives, un traitement systémique sera privilégié tel que les corticostéroïdes par voie orale, la dapsonne, la minocycline, la ciclosporine, le tacrolimus, la thalidomide, l'azathioprine, la clofazimine, le méthotrexate, l'interféron- α , l'infliximab...

Efficacité du tacrolimus topique sur le pyoderma gangrenosum :

Une étude effectuée sur deux patients présentant pyoderma gangrenosum péristomal, et traités par le tacrolimus topique, a montré une amélioration dramatique en deux semaines. Ainsi, le tacrolimus topique doit être envisagé au début de la prise en charge du pyoderma gangrenosum. [91]

Une autre étude montrant que le tacrolimus topique appliqué deux fois par jour au début de la phase aiguë du pyoderma gangrenosum chez un enfant de 14 ans, a entraîné une réponse rapide avec une bonne amélioration de la lésion après 4 jours seulement, cependant il fût arrêté à cause des concentrations sériques du tacrolimus qui ont montré une absorption systémique significative à 3.1 $\mu\text{g/l}$. [92]

Une étude réalisée sur un homme de 54 ans, présentant des lésions ulcéreuses nécrotiques de pyoderma gangrenosum au niveau de sa jambe droite, qui étaient réfractaires à la prednisolone orale (30 mg/jour) associée au dermocorticoïde. L'application du tacrolimus topique 0,1% pendant 10 semaines au bord des ulcères a permis l'accélération de l'épithélisation des lésions. Ainsi, le tacrolimus topique peut être une alternative efficace aux corticostéroïdes. [93]

Concernant le traitement systémique par le tacrolimus qui s'est avéré efficace chez des adultes ayant un pyoderma gangrenosum réfractaire [94,95], une étude récente effectuée sur un nourrisson de 11 mois de sexe féminin présentant des lésions de pyoderma gangrenosum réfractaires aux dermocorticoïdes, au tacrolimus topique 0,1% et à la dapsone, ainsi qu'aux traitements systémiques par les corticostéroïdes et l'infliximab, a montré qu'après l'association de perfusions mensuelles d'infliximab 10 mg/kg par dose avec le tacrolimus par voie orale 1 mg/kg par jour, les lésions sont bien améliorées en quelques semaines avec absence d'apparition de nouvelles lésions. Au niveau de sa jambe droite, une lésion était persistante et légèrement active, et la dose du tacrolimus fût augmentée à 1,5mg/kg/j. La rémission des lésions a été obtenue après 9 mois avec une bonne tolérance [96].



Figure 24 :(A) Multiples papules érythémateuses, ulcères et plaque au niveau de la jambe droite du nourrisson. (B) Cicatrisation des lésions après 5 mois de l'ajout du tacrolimus systémique [96]



Figure 25 : (A) Plaque érosive de Pyoderma Gangrenosum au niveau de la cuisse gauche chez le même nourrisson. (B) Cicatrisation des lésions après 5 mois de l'ajout du tacrolimus systémique [96]

g-Sclérodémie localisée : [97,98]

- ✓ La sclérodémie, appelée également morphee, est une maladie auto-immune rare appartenant au groupe des connectivites caractérisée par une fibrose du tissu conjonctif. La forme localisée est la plus fréquente avec atteinte isolée de la peau pouvant s'étendre aux tissus sous-cutanés, mais sans atteinte viscérale et absence de syndrome de Raynaud.
- ✓ Son étiologie est inconnue, et semble plurifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, vasculaires, immunologiques et environnementaux (traumatisme, piqûre d'insecte ou vaccination...) avec dysfonctionnement des fibroblastes.
- ✓ Il existe trois formes cliniques de sclérodémie localisée : en plaques, linéaire et généralisée. La forme en plaque est plus fréquente chez l'adulte alors que la sclérodémie linéaire touche surtout l'enfant. La forme généralisée reste exceptionnelle.
- ✓ Le traitement de la sclérodémie localisée est empirique. Pour les formes en plaques ou linéaires superficielles, le traitement de première intention est représenté par des traitements topiques notamment les dermocorticoïdes, les dérivés de la vitamine D3 et le tacrolimus. En cas d'échec des traitements locaux, la photothérapie peut être indiquée.

Dans les formes sévères, généralisées et profondes, les corticoïdes et immunosuppresseurs par voie générale vont être indiqués, notamment l'association de corticoïdes et méthotrexate qui semble très efficace. Rarement, une chirurgie réparatrice peut être proposée.

Efficacité du tacrolimus topique sur la sclérodermie localisée :

Une étude montre que le tacrolimus topique 0,1 % appliqué sans occlusion pendant 4 mois chez 13 patients est un traitement efficace pour la sclérodermie localisée, et particulièrement pour la morphee inflammatoire précoce. [99]

Une autre étude réalisée chez 2 patients présentant la sclérodermie localisée et traités par le tacrolimus topique 0,1% appliqué 2 fois par jour sous occlusion pendant 3 mois a montré une amélioration des lésions avec une bonne tolérance. [100]

Une étude effectuée sur une femme de 55 ans atteinte de morphee généralisée, ayant appliquée le tacrolimus topique 0,1% sans occlusion 2 fois par jour sur le côté gauche de son corps. Après 8 semaines de traitement, la lésion s'est ramollie avec disparition de l'inflammation. 5 mois après, la zone traitée avait une apparence presque normale, avec absence d'effets indésirables. [101]

h-Dermatomyosite juvénile : [102,103]

- ✓ La DMJ est une myopathie inflammatoire rare, caractérisée par atteinte cutanée constante associée à une atteinte musculaire inconstante qui prédomine aux ceintures. Les signes cutanés sont représentés principalement par l'érythème héliotrope (érythème périorbitaire lilacé associé parfois à un œdème des paupières) et les papules de Gottron (de couleur rouge violacée, situées sur la face dorsale des articulations des doigts et sur les convexités).



Figure 26: Erythème héliotrope avec rash malaire [102]

- ✓ Sa physiopathologie est encore mal élucidée et semble impliquer des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.
- ✓ Le traitement de l'atteinte cutanée repose sur un traitement topique notamment les dermocorticoïdes et le tacrolimus avec une photoprotection. Le traitement systémique est représenté principalement par l'hydroxychloroquine.

Efficacité du tacrolimus topique sur les lésions cutanées de la dermatomyosite :

Une étude rapporte que le tacrolimus topique 0,03% appliqué 2 fois par jour pendant 1 mois sur trois patients présentant des lésions cutanées de dermatomyosite réfractaires, s'est avéré efficace principalement au niveau du visage avec une amélioration spectaculaire, une excellente tolérance et une amélioration de la qualité de vie. Il peut même être indiqué en première intention et des applications intermittentes sont proposées en cas de récurrences. [104]

Une autre étude réalisée sur six patients atteints de lésions cutanées de dermatomyosite résistantes dont un enfant de 4 ans, a montré que le tacrolimus 0,1% appliqué 2 fois par jour pendant 6 à 8 semaines peut être considéré comme une alternative utile. [105]

i-Rosacée : [106,107]

- ✓ La rosacée est une dermatose faciale inflammatoire chronique, rare chez l'enfant. Son diagnostic est évoqué devant les manifestations cliniques faciales suivantes : érubescence paroxystique, érythème permanent qui respecte les régions périorbitaires, papules et/ou pustules, et télangiectasies. On lui distingue cinq sous-types : la rosacée érythémato-télangiectasique, papulo-pustuleuse, hypertrophique, oculaire et granulomateuse. La rosacée hypertrophique ne touche pas les enfants.



Figure 27: Rosacée papulo-pustuleuse chez un enfant âgé de 2 ans [106]



Figure 28: Rosacée érythémato-télangiectasique chez un enfant âgé de 7 ans [106]



Figure 29: Rosacée ophtalmique (avec atteinte palpébrale) [106]

- ✓ La physiopathologie de la rosacée demeure inconnue, et semble multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, immunologiques, vasculaires, climatiques (l'exposition à la chaleur), matricielles (altérations des capillaires dermiques et de la matrice extracellulaire suite à l'inflammation), alimentaires (par ex les épices), infectieuses (le démodex) et anxieuses.
- ✓ Le traitement de la rosacée repose sur des conseils d'hygiène avec une photoprotection et éviction des facteurs déclenchants. Un traitement topique peut être indiqué en première intention, notamment le métronidazole, l'acide azélaïque et le tacrolimus. En cas de résistance, un traitement par voie orale peut être indiqué tel que l'érythromycine, le métronidazole et les tétracyclines (dès l'âge de 8 ans).

Efficacité du tacrolimus topique sur la rosacée :

Une étude réalisée sur 10 patients présentant soit la rosacée érythémato-télangiectasique ou la rosacée induite stéroïde et ayant appliqué le tacrolimus topique 0,1% deux fois par jour pendant 6 semaines, a montré que ce dernier est considéré efficace pour le traitement de la rosacée. [108]

Une autre étude effectuée sur 24 patients présentant la rosacée érythémato-télangiectasique ou papulo-pustuleuse, qui ont appliqué le tacrolimus topique à raison de deux fois par jour pendant 12 semaines, a montré une amélioration significative de l'érythème, par contre le nombre de lésions papulo-pustuleuses n'a pas été diminué. [109]

j-Ichtyose linéaire circonflexe [110]

k-Sarcoïdose cutanée [111,112]

l-Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn [113]

m-Kératoconjonctivite atopique [114,115]

n-Granulome annulaire [116]

*Effets indésirables du
tacrolimus*

VII- EFFETS INDESIRABLES DU TACROLIMUS :

- **Par voie topique :** [23,117]

Les effets secondaires du tacrolimus topique peuvent être classés en deux groupes : les réactions d'intolérance locale et les infections dont les plus courantes sont les syndromes grippaux et les infections cutanées. Aucun effet secondaire systémique comme rencontré en cas de traitement par voie orale, n'a été survenu sous traitement topique.

Les réactions d'intolérance locale au site d'application sont représentées principalement par la sensation de brûlures et le prurit, qui sont transitoires et régressant pendant la première semaine du traitement.

D'autres troubles au site d'application ont été observés, notamment :

- L'érythème
- Sensation de chaleur
- Douleur
- Paresthésie
- Eruption
- Irritation

Les patients traités par tacrolimus topique peuvent présenter un risque augmenté d'infections cutanées, telles que la folliculite, l'acné et l'infection à herpès virus notamment l'herpès simplex, l'eczéma herpeticum et l'éruption varicelliforme de Kaposi.

Le tacrolimus est suspecté d'entraîner également un herpès oculaire, rosacée, lentigo, et oedème au site d'application.

Des cas rares d'affections malignes, notamment les lymphomes cutanés ou autres types de lymphomes et les carcinomes cutanés ont été rapportés.

En effet, des études suggèrent une augmentation du risque de lymphome T cutané et d'autres lymphomes chez les patients traités par tacrolimus topique. [118,119]

En traitement d'entretien, des effets indésirables ont été rapportés dont l'impétigo et des infections au site d'application.

En cas de traitement topique par le tacrolimus chez les patients souffrant de dermatite atopique, les taux sanguins ont été généralement inférieurs à 1 ng/ml, ce qui est très faible.

Cependant, plus la surface de peau traitée avec le tacrolimus topique augmente, plus l'exposition systémique va augmenter également, tel est le cas d'un patient avec érythrodermie utilisant 20 g de pommade à 0,1 % par jour, chez qui les taux ont augmenté jusqu'à 20 ng/ml, mais avec absence d'apparition d'effet secondaire systémique [120].

En effet, la concentration sanguine minimale du tacrolimus susceptible d'entraîner des effets indésirables systémiques, n'est pas connue.

Tableau IV: Fréquence des événements indésirables dus au tacrolimus topique chez $\geq 3\%$ des enfants dans une étude pédiatrique de 12 semaines [28]

Terminologie COSTART	Enfants	
	Véhicule (n = 116) %	Tacrolimus à 0,03 % (n = 118) %
Brûlure cutanée	29	43
Prurit	27	41
Symptômes pseudo-grippaux	25	28
Réaction allergique	8	4
Érythème cutané	13	12
Céphalée	8	5
Infection cutanée	14	10
Fièvre	13	21
Infection	9	7
Augmentation de la toux	14	18
Asthme	6	6
Herpès	2	0
Pharyngite	11	6
Blessure accidentelle	3	6

Éruptions pustulaires	3	2
Folliculite	0	2
Rhinite	2	6
Otite moyenne	6	12
Sinusite	8	3
Diarrhée	2	5
Urticaire	1	1
Bronchite	3	3
Vomissements	7	6
Éruptions maculopapulaires	3	0
Éruptions	4	2
Douleur abdominale	2	3
Mycose cutanée	3	0
Gastro-entérite	3	0
Acné	1	0
Trouble cutané	1	4
Éruptions vésicobulleuses	0	4
Adénopathie	0	3
Nausées	0	1
Picotements	1	2

Sécheresse de la peau	0	1
Herpès zoster/virus varicelle-zona	0	5
Dermatite de contact	3	4
Insomnie	1	1
Arthralgie	2	0

- Par voie systémique : [121]

Les effets secondaires systémiques sont représentés par :

- Une néphrotoxicité se manifestant par une insuffisance rénale aiguë voire une néphrotoxicité chronique
- Une neurotoxicité avec tremblements des extrémités, paresthésie et convulsions
- Une hyperglycémie pouvant aboutir à un diabète induit
- Une hypertension artérielle
- Un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques)
- Des troubles électrolytiques tels que l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique, l'hypocalcémie, l'hyperuricémie et l'hypomagnésémie
- Une dyslipidémie
- Un risque accru de développer des tumeurs malignes (syndromes lymphoprolifératifs et cancers cutanés)

Conclusion

Le tacrolimus topique est un inhibiteur de la calcineurine qui a un rôle important en dermatologie, en ayant une efficacité presque similaire aux dermocorticoïdes, tout en étant mieux toléré.

Il possède une AMM dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication au traitement de première intention, notamment les dermocorticoïdes.

En cas de poussées, sa posologie usuelle est alors de deux applications par jour en couche mince sur les zones atteintes pendant 6 semaines.

Un traitement d'entretien peut être proposé afin de limiter l'apparition des poussées chez les patients qui présentent au moins 4 poussées par an, avec une réponse favorable au tacrolimus. La posologie sera alors limitée à une application par jour sans dépasser 12 mois de traitement. Le tacrolimus pommade PROTOPIC® existe en deux concentrations : 0,03% qui peut être utilisée dès l'âge de 2 ans et 0,1% dès 16 ans. Sa prescription est réservée uniquement aux dermatologues et pédiatres.

Grâce à son effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire, le tacrolimus topique peut également être utilisé hors AMM dans de nombreuses dermatoses inflammatoires, notamment le psoriasis, le vitiligo, le lupus érythémateux cutané, le lichen plan et scléreux, le pyoderma gangrenosum, la sclérodermie localisée...

Contrairement aux dermocorticoïdes, le tacrolimus topique n'entraîne pas d'atrophie cutanée, de télangiectasies, de vergetures ou d'autres effets néfastes des dermocorticoïdes, ce qui fait de lui une alternative efficace aux dermocorticoïdes et un traitement de choix pour les zones sensibles telles que le visage, les plis et les organes génitaux. Les effets indésirables du tacrolimus topique sont représentés principalement par les réactions d'intolérance locale à type de sensation de brûlures et prurit, qui sont en général transitoires. Cependant, il est suspecté qu'il entraîne un risque potentiel de tumeurs malignes, notamment les lymphomes et cancer cutané. Ainsi, il ne doit pas être utilisé au long terme en continu, et seul le faible dosage qui est le 0,03% doit être indiqué aux enfants entre 2 et 15 ans avec sa proscription chez

les nourrissons de moins de 2 ans, également il ne doit pas être appliqué sur les lésions potentiellement malignes ou précancéreuses.

Résumés

RESUME

Titre : Tacrolimus : indications et effets secondaires en dermatologie pédiatrique

Auteur : TALEB Chaimae

Rapporteur : Pr. Fatima JABOUIRIK

Mots clés : Dermatologie pédiatrique; effets secondaires; indications; tacrolimus

Le tacrolimus est un macrolide, immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine, qui bloque la synthèse des cytokines, notamment l'IL-2, ce qui inhibe la prolifération lymphocytaire. Considéré 100 fois plus puissant que la ciclosporine, il joue un rôle incontournable dans le domaine de la transplantation d'organes en prévention du rejet des allogreffes. Au niveau de la peau, en plus de son effet immunosuppresseur, il possède également une action anti-inflammatoire, ce qui permet son indication dans les dermatoses inflammatoires principalement la dermatite atopique, la seule pathologie dermatologique où il possède actuellement l'AMM.

Cependant, les résultats encourageants et favorables du tacrolimus topique sur plusieurs dermatoses inflammatoires, notamment le psoriasis, le vitiligo et le lupus érythémateux cutané, laissent supposer qu'une autorisation de mise sur le marché du tacrolimus topique sera élargie également pour ces pathologies, surtout qu'il constitue une alternative efficace aux dermocorticoïdes tout en limitant leurs effets indésirables.

ABSTRACT

Title: Tacrolimus: indications and side effects in pediatric dermatology

Author: TALEB Chaimae

Reporter: Pr. Fatima JABOUIRIK

Key words: Pediatric dermatology; Side effects; indications; tacrolimus

Tacrolimus is a macrolide, an immunosuppressant in the class of calcineurin inhibitors, which blocks the synthesis of cytokines, in particular IL-2, which inhibits lymphocyte proliferation. Considered 100 times more potent than ciclosporin, it plays an essential role in the field of organ transplantation in preventing allograft rejection. On the skin, in addition to its immunosuppressive effect, it also has an anti-inflammatory action, which allows its indication in inflammatory dermatoses, mainly atopic dermatitis, the only dermatological pathology for which it currently has Marketing Authorization.

However, the encouraging and favorable results of topical tacrolimus on several inflammatory dermatoses, in particular psoriasis, vitiligo and cutaneous lupus erythematosus, suggest that a marketing authorization for topical tacrolimus will also be extended for these pathologies, since it constitutes an effective alternative to topical corticosteroids and limits their side effects.

ملخص

العنوان: تاكروليموس: مؤشرات و آثاره الجانبية في أمراض الطفل الجلدية

المؤلفة : الشيماء الطالب

المشرفة: البرفسور فاطمة جابويريك

الكلمات الأساسية: أمراض الأطفال الجلدية؛ أعراض جانبية؛ دواعي الإستعمال؛ تاكروليموس

تاكروليموس هو ماكروليد، مثببط للمناعة من فئة مثببطات الكالسينيورين، والذي يمنع تخليق السيتوكينات، بما في ذلك انترلوكين 2، الذي سيمنع تكاثر الخلايا الليمفاوية. نظرًا لكونه أقوى 100 مرة من السيكلوسبورين ، فإنه يلعب دورًا أساسيًا في مجال زراعة الأعضاء في منع رفض الطعم الخيفي. على الجلد ، بالإضافة إلى تأثيره المثببط للمناعة ، فإن له أيضًا تأثيرًا مضادًا للالتهابات ، مما يسمح بمؤشره في الأمراض الجلدية الالتهابية ، وخاصة التهاب الجلد التأتبي ، وهو علم الأمراض الجلدي الوحيد الذي يمتلك حاليًا ترخيصًا تسويقيًا له.

ومع ذلك ، فإن النتائج المشجعة والإيجابية للتاكروليموس الموضعي على العديد من الأمراض الجلدية الالتهابية ، ولا سيما الصدفية والبهاق والذئبة الحمامية الجلدية ، تشير إلى أن الترخيص التسويقي للتاكروليموس الموضعي سيتم تمديده أيضًا لهذه الأمراض ، خاصةً عندما يشكل بديلاً فعالاً لـ الستيرويدات القشرية الموضعية مع الحد من آثارها غير المرغوب فيها.

Bibliographie et wébographie

- [1] Barreiro C, Prieto C, Sola-Landa A, Solera E, Martinez-Castro M, Perez-Redondo R, Garcia-Estrada C, Aparicio JF, Fernandez-Martinez LT, Santos-Aberturas J, Salehi-Najafabadi Z, Rodriguez-Garcia A, Tauch A, Martin JF. Draft Genome of *Streptomyces tsukubaensis* NRRL 18488, the Producer of the Clinically Important Immunosuppressant Tacrolimus (FK506). *Journal of Bacteriology*. 2012;194(14):3756-3757
- [2] Patel G, Khobragade TP, Avaghade SR, Patil MD, Nile SH, Kai G, Banerjee UC. Optimization of media and culture conditions for the production of tacrolimus by *Streptomyces tsukubaensis* in shake flask and fermenter level. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2020;29,101803
- [3] Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2019;23(4S):27S-34S
- [4] Guy TOUCHARD. Évolution du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. *Echanges de l'AFIDTN*. 2004 mars; 69:55 https://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/834_template.pdf
- [5] Caroline PICHON. Guide pratique des traitements immunosuppresseurs destiné aux infirmières. *Echanges de l'AFIDTN*. 2004 mars;69:58 https://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/835_template.pdf
- [6] Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S et al. *Arch. Dermatol*.1992;128:781-785
- [7] Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *The Journal of Antibiotics*. 1987;40(9):1249-1255
- [8] Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of Action of Tacrolimus (FK506): Molecular and Cellular Mechanisms. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1995;17(6):584-591
- [9] Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Brunel MF, Martinez F, Legendre C. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *EMC – Néphrologie*. 2006;1(1):1-16
- [10] Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(9):3686-3690

- [11] Bennett J, Cassidy H, Slattery C, Ryan M, McMorrow T. Tacrolimus Modulates TGF- β Signaling to Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(5):50
- [12] HIROI J. Pharmacological profile and clinical effect of tacrolimus ointment (Protopic ointment) for atopic dermatitis. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2001;117(5):351-357
- [13] De Paulis A, Stellato C, Cirillo R, Ciccarelli A, Oriente A, Marone G. Anti-Inflammatory Effect of FK-506 on Human Skin Mast Cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 1992;99(6):723-728
- [14] Tsunashima D, Kawamura A, Murakami M, Sawamoto T, Undre N, Brown M, Groenewoud A, Keirns JJ, Holman J, Connor A, Wylde H, Wilding I, Ogawara K, Sako K, Higaki K, First R. Assessment of Tacrolimus Absorption From the Human Intestinal Tract: Open-Label, Randomized, 4-Way Crossover Study. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(5):748-759
- [15] Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus in Paediatric and Adult Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2001;40(4):283–295
- [16] Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of Low- and High-Fat Meals on Tacrolimus Absorption following 5 mg Single Oral Doses to Healthy Human Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;41(2):176-182
- [17] Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. *Drugs*. 1993;46(4):746-794
- [18] Nagase K, Iwasaki K, Nozaki K, Noda K. Distribution and Protein Binding of FK506, a Potent Immunosuppressive Macrolide Lactone, in Human Blood and Its Uptake by Erythrocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1994;46(2):113-117
- [19] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, McMichael J, Lever J, Burckart Gilbert, Starzl T. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995;29(6):404-430
- [20] Zegarska J, Hryniewiecka E, Zochowska D, Samborowska E, Jazwiec R, Borowiec A, Tszysznick W, Chmura A, Nazarewski S, Dadlez M, Paczek L. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2016;48(5):1539-1542
- [21] Trull AK. Therapeutic Monitoring of Tacrolimus. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*. 1998;35(2):167-180
- [22] Doyen C, Revenant MC. Évaluation du réactif tacrolimus Emit® 2000 (Dade Behring) et comparaison au réactif IMx® Tacrolimus II (Abbott) dans le suivi des transplantés hépatiques. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*. 2003;18(6):360-364

- [23] https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/protopic-epar-product-information_fr.pdf
- [24] Nakagawa H. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *The Lancet*. 1994;344(8926):883
- [25] Lebrun-Vignes B. Généralités et principes de la pharmacologie des traitements topiques cutanés. 2016
- [26] Amoric JC. Absorption cutanée et accidents toxiques des traitements locaux chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2000; 40(7):747-753
- [27] <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/protopic-22407.html#38418>
- [28] <https://www.leo-pharma.ca> Protopic Monographie de produit
- [29] Kluger N. Dermatite atopique : données épidémiologiques, passage au traitement systémique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2017;144:IIS21-IIS25
- [30] Just J. Histoire naturelle de la dermatite atopique : expérience des cohortes néonatales. *Revue Française d'Allergologie*. 2012;52(3):168-174
- [31] Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2017;144:S14-S20
- [32] Lang C, Kyriotou M, Christen-Zaech S. Pathogenèse de la dermatite atopique. *Rev Med Suisse*. 2010;6:860-865
- [33] Roguedas AM, Machet L, Fontes V, Lorette G. Dermatite atopique : quels sont les critères diagnostiques utilisés dans les articles scientifiques? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2004;131(2):161-164
- [34] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta DermatoVener*. 1980;60:44-47
- [35] WILLIAMS HC, JBURNEY PG, PEMBROKE AC, HAY RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *British Journal of Dermatology*. 1994;131(3):406-416
- [36] Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus – Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(1): S19-33.
- [37] Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2011;24(2):84-102.

- [38] Rossetti G, Laffitte E, Eigenmann PA, Lübke J, Hohl D, Hofer MF. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique. *Rev Med Suisse* 2005;1:501-504
- [39] Darrigade AS. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;146(12):12S85-12S95
- [40] Ammour A, Jouary T, Taïeb A, Mazereeuw-Hautier J. Le vitiligo de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137(10):654-658
- [41] Kovacs SO. Vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;38(5):647-668.
- [42] Ghafourian E, Ghafourian S, Sadeghifard N, Mohebi R, Shokoohini Y, Nezamoleslami S, Hamat RA. Vitiligo: Symptoms, Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014;27(4):485-489
- [43] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592
- [44] Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annual Review of Immunology*. 2020;38(1):621-648
- [45] Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2001;2(3):167-181
- [46] Guerra L, Dellambra E, Brescia S, Raskovic D. Vitiligo: Pathogenetic Hypotheses and Targets for Current Therapies. *Current Drug Metabolism*. 2010;11(5):451-467
- [47] Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K. (2010). Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal*. 2010;86(1018):466-471
- [48] Speeckaert R, Van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017;18(6):733-744
- [49] Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(3):493-514
- [50] Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, Chamlin SL, Paller AS. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(5):760-766
- [51] Tjioe M, Vissers WHPM, Gerritsen MJP. Topical Macrolide Immunomodulators. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2006;7(1):7-12
- [52] Laffitte. E, Izakovic. J. Psoriasis de l'enfant. *Rev Med Suisse* 2007;3:1100-1104

- [53] Jullien D. Physiopathologie du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2012;139:S68–S72
- [54] Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, Ben Ammar-Gaied A, Doss N, Mokni M, Marrakchi R. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathologie Biologie*. 2014;62(1):10-23
- [55] TOULON A. Psoriasis de l'enfant. *Réalités pédiatriques*. 2012;39-41
- [56] Clabaut A, Viseux V. Prise en charge du psoriasis de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137(5):408-415
- [57] Phan.A. Le psoriasis de l'enfant : a-t-on révolutionné la prise en charge? *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. 2014;41-45
- [58] Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus Ointment is Effective for Psoriasis on the Face and Intertriginous Areas in Pediatric Patients. *Pediatric Dermatology*. 2007; 24(1):76–80
- [59] Seintou A, Gaydarov N , Lombardi T, Samson J. Mise au point Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1ère partie : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale*. 2012;18:89-107
- [60] Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HAM. Oral Lichen Planus in Childhood. *Pediatric Dermatology*. 2005;22(4):299-304
- [61] Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce A J, Fiore JP, Davis MDP. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A series of 13 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(1):27-34
- [62] Ribero S, Stieger M, Quaglino P, Hongang T, Bornstein MM, Naldi L, Borradori L. Efficacy of topical tacrolimus for oral lichen planus: real-life experience in a retrospective cohort of patients with a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;29(6):1107-1113
- [63] Thomson M, Hamburger J, Stewart D, Lewis H. Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *Journal of Dermatological Treatment*. 2004;15(5):308–314
- [64] Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. *International Journal of Dermatology*. 2012;51(11):1371-1378
- [65] Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, Lombardo G, Fior A, Corrocher R, Bambara LM, Gelio S, Pacor ML. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(3):244-249

- [66] Hettiarachchi PVKS, Hettiarachchi RM, Jayasinghe RD, Sitheequ M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2016;8(4):1-6
- [67] Chamani G, Rad M, Zarei MR, Lotfi S, Sadeghi M, Ahmadi Z. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dermatology*. 2015;54(9):996-1004
- [68] Ott H, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Eruptive Lichen Planus in a Child. *Pediatric Dermatology*. 2007;24(6):637–639
- [69] Malathi M, Thappa DM. Management of childhood lichen planus. *NJDVL*. 2014;12(1):1-6
- [70] Kanwar A, De D. Lichen planus in children. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2010;76(4):366
- [71] Fortina AB, Giulioni E, Tonin E. Topical Tacrolimus in the Treatment of Lichen Planus in a Child. *Pediatric Dermatology*, 2008;25(5):570-571
- [72] Özkur E, Aksu E, Gürel M, Savaş S. Comparison of topical clobetasol propionate 0.05% and topical tacrolimus 0.1% in the treatment of cutaneous lichen planus. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2019;36(6):722-726
- [73] Mazzilli S, Diluvio L, Di Prete M, Rossi P, Orlandi A, Bianchi L, Campione E. Tacrolimus 0.03% ointment for treatment of paediatric lichen sclerosus: a case series and literature review. *Journal of International Medical Research*. 2018;1-5
- [74] Makaron T, Viscomi B, Matayoshi L, Michalany N, Petri V. Genital lichen sclerosus et atrophicus in childhood treated by tacrolimus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):AB148
- [75] Misery L. La dermatite séborrhéique de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2020;33(4):174-176
- [76] Menzinge S, Laffitte E. Dermite séborrhéique : manifestations cliniques et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 2011;7:752-758
- [77] Cook AB, Warshaw EM. Role of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009;10(2):103-118
- [78] Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):145-147

- [79] Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):e11–e15
- [80] Tejedor I, Duvert-Lehembre S, Beylot-Barry M, Ly S, Bechu S, Amici JM, Quereux G, Girardin Tordeur C, Tetart F, Chamailard M, Dore MX, Thill C, Joly P. Étude randomisée en double insu comparant le tacrolimus pommade (Protopic©) versus ciclopiroxolamine (crème Mycoster®) dans le traitement d'entretien de la dermatite séborrhéique sévère du visage de l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;146(12):A81-A82
- [81] Francès C. Manifestations cutanées des lupus érythémateux. EMC – Dermatologie. 2008;3(4):1-16
- [82] Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, Leblanc T, Prieur AM, Salomon R, Bodemer C, Lévy M. Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Archives de pédiatrie*. 2003;10(2):147-157
- [83] Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *British Journal of Dermatology*. 2007;156(1):191-192
- [84] Sugano M, Shintani I, Kobayashi K, Sakakibara N, Isomura I, Morita A. Successful treatment with topical tacrolimus in four cases of discoid lupus erythematosus. *Journal of Dermatology*. 2006;33(12):887-891
- [85] Drüke A, Gambichler T, Altmeyer P, Freitag M, Kreuter A. 0.1% Tacrolimus ointment in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Dermatological Treatment*. 2004;15(1):63-64
- [86] Lampropoulos CE. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology*. 2004;43(11):1383-1385
- [87] Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N, Lehmann P, Wons A, Reitmeir P, Ruland V, Luger TA, Ruzicka T. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):54-64
- [88] Bacman D, Tanbajewa A, Megahed M, Ruzicka T, Kuhn A. Topische Behandlung mit Tacrolimus bei Lupus erythematoses tumidus. *Der Hautarzt*. 2003;54(10):977-979
- [89] Chariatte N, Lysitsa S, Lombardi T, Samson J. Pyoderma gangrenosum (1ère partie) : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale*. 2011;17:121-131
- [90] Modiano P. Actualité sur la prise en charge du pyoderma gangrenosum en 2015. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2015;142(8-9):502-505

- [91] Khurrum Baig M, Marquez H, Nogueras JJ, Weiss EG, Wexner SD. Topical tacrolimus (FK506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: report of two cases. *Colorectal Disease*. 2004;6(4):250-253
- [92] Kimble RM, Tickler AK, Nicholls VS, Cleghorn G. Successful Topical Tacrolimus (FK506) Therapy in a Child With Pyoderma Gangrenosum. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;34(5):555-557
- [93] Chiba T, Isomura I, Suzuki A, Morita A. Topical Tacrolimus Therapy for Pyoderma Gangrenosum. *The Journal of Dermatology*. 2005;32(3):199-203
- [94] Sadati MS, Dastgheib L, Aflaki E. Recalcitrant cases of pyoderma gangrenosum, responding dramatically to systemic tacrolimus. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Jun;152(3):308-310
- [95] Lyon CC, Kirby B, Griffiths CEM. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with systemic tacrolimus. *British Journal of Dermatology*. 1999;140(3):562-564
- [96] Crouse L, McShane D, Morrell DS, Wu EY. Pyoderma gangrenosum in an infant: A case report and review of the literature. *Pediatric Dermatology*. 2018;0:1-5
- [97] Bennaser M, Youssef M, Arfa S, Ines L, Kechida M, Mohamed M, Soua Y, Belhadjali H, Jameleddine Z. La sclérodémie localisée. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37:A126–A127
- [98] Francès C, Barete S, Lipsker D. Morphées. *EMC – Dermatologie*. 2010;5(2):1-10
- [99] Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, Gregoriou S, Katsambas A. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. 2008;35(11):712-718
- [100] Mancuso G, Berdondini RM. Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol*. Nov-Dec. 2003;13(6):590-592
- [101] Cantisani C, Miraglia E, Richetta AG, Mattozzi C, Calvieri S. Generalized morphea successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2013 Jan;12(1):14-5
- [102] Zouagui A, Abourazzak S, Lakhdar Idrissi M, Souilmi FZ, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. Actualités de la dermatomyosite juvénile. *Revue du rhumatisme*. 2011;78(3):214-219
- [103] Chakour R, Leimgruber A, Bart PA, Spertini F. Stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires. *Rev Med Suisse*. 2009;5:812-818

- [104] Peyrot I, Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Liozon E, Vidal E, Bonnetblanc JM, Bedane C. Tacrolimus topique et atteintes cutanées résistantes de la dermatomyosite. *La Revue de médecine interne*. 2006;27(10):730–735
- [105] Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2004;15(1):35–39
- [106] Léauté-Labrèze C, Chamaillard M. Rosacée de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2007;134(10):788-792
- [107] Czernielewski J, Conrad C. Rosacée : où en sommes-nous ? *Rev Med Suisse*. 2016;12:646-652
- [108] Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(2):239-240
- [109] Bamford TMJ, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):0-108
- [110] Suga Y, Tsuboi R, Hashimoto Y, Yoshiike T, Ogawa H. A case of ichthyosis linearis circumflexa successfully treated with topical tacrolimus. 2000;42(3):520-522
- [111] Katoh N, Mihara H, Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(1):154-156
- [112] Green CM. Topical tacrolimus for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007;32(4):457-458
- [113] Hart AH, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: Exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):245-253
- [114] Benaim D, Tétart F, Bauvin O, Delcampe A, Joly P, Muraine M, Gueudry J, Tacrolimus pommade dans la prise en charge de la kératoconjonctivite atopique. *Journal français d'ophtalmologie*. 2019;42(5):435-440
- [115] García DP, Alperete JI, Cristóbal JA, Mateo O, Antonio J, Muro EM, Valyi Z, del Rio BJ, Arnao MR. Topical Tacrolimus Ointment for Treatment of Intractable Atopic Keratoconjunctivitis: A Case Report and Review of the Literature. *Cornea*, 2011;30(4):462-465
- [116] Guidetti MS, Souvatzidis P, Castelli A. Tacrolimus for the treatment of granuloma annulaire in children. *Pediatric Dermatology*. 2004;21(3):357 21(3)
- [117] <https://www.has-sante.fr> Haute autorité de santé. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 avril 2003. ASTELLAS PHARMA SAS Tacrolimus monohydraté. 2008

[118] Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, Funch D, Schlienger RG, Fernandez-Vidaurre C, Seeger JD. Topical Treatments with Pimecrolimus, Tacrolimus and Medium- to High-Potency Corticosteroids, and Risk of Lymphoma. *Dermatology*. 2009;219(1):7-21

[119] Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association Between Exposure to Topical Tacrolimus or Pimecrolimus and Cancers. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(12):1956-1963

[120] Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *THE LANCET*. 1996;348(9036):1240-1241

[121] <https://ec.europa.eu/Modigraf>, INN-tacrolimus

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريضى هدفى الأول.
- < وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 232

سنة: 2021

تاكرووليموس:
مؤثراته وآثاره الجانبية في أمراض الطفل الجلدية
أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف
الآنسة: الشيماء الطالبج
المزدادة في 28 فبراير 1996 بفاس

لنيل شهادة دكتور
في الطب

الكلمات الأساسية: أمراض الأطفال الجلدية؛ أعراض جانبية؛ دواعي الإستعمال؛ تاكرووليموس

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد: عبد العالي بنتهيلا أستاذ في طب الأطفال
مشرفة	السيدة: فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال
عضوة	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في علم الكيمياء الحيوية