

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Camille DRUMEL

Présentée et soutenue publiquement le 25 Janvier 2010.

**Le vitiligo : physiopathologie et traitements,
état des connaissances en 2010.**

Président : Mme Céline COUTEAU, Maitre de conférence en Cosmétologie

Membres du jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
2	RAPPEL SUR LA PEAU. MELANOGENESE	2
2.1	LA STRUCTURE DE LA PEAU ET DES ANNEXES CUTANES	2
2.1.1	<i>Structure générale</i>	2
2.1.2	<i>L'épiderme</i>	3
2.1.2.1	Les kératinocytes	3
2.1.2.2	Les mélanocytes	5
2.1.2.3	Les cellules de Langerhans	5
2.1.2.4	Les cellules de Merkel	6
2.1.3	<i>Le derme</i>	6
2.1.4	<i>L'hypoderme</i>	7
2.1.5	<i>Les annexes cutanées</i>	7
2.1.5.1	Les glandes sudoripares	7
2.1.5.2	Les follicules pilo-sébacés	8
2.2	LA MELANOGENESE	9
2.2.1	<i>Les mélanocytes</i>	9
2.2.2	<i>Les mélanines</i>	11
2.2.3	<i>Synthèse des mélanines</i>	11
2.2.3.1	La tyrosinase	11
2.2.3.2	Biochimie de la mélanogénèse	13
2.2.3.3	Les mélanosomes	14
2.2.3.4	Autres protéines impliquées dans la mélanogénèse	16
2.2.4	<i>Rôle des mélanines</i>	16
2.2.5	<i>La régulation de la pigmentation</i>	17
2.2.5.1	Régulation de la pigmentation constitutive	18
2.2.5.2	Pigmentation facultative	23
2.3	LA COULEUR DES YEUX	24
2.3.1	<i>Anatomie de l'œil</i>	24
2.3.2	<i>La couleur des yeux</i>	25
3	PHYSIOPATHOLOGIE DU VITILIGO	26
3.1	GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE	26
3.2	FACTEURS PREDISPOSANTS ET FACTEURS DECLENCHANTS	26
3.2.1	<i>Histoire familiale</i>	26
3.2.2	<i>Facteurs environnementaux</i>	27
3.3	DESCRIPTION CLINIQUE	28
3.3.1	<i>Le vitiligo localisé ou focal</i>	29
3.3.2	<i>Le vitiligo segmentaire</i>	29

3.3.3	<i>Le vitiligo généralisé ou vulgaire</i>	30
3.3.4	<i>Le vitiligo universalis</i>	32
3.3.5	<i>Autres formes</i>	32
3.3.5.1	Le vitiligo ponctué.....	32
3.3.5.2	Le vitiligo bleu	32
3.3.5.3	Le vitiligo muqueux	33
3.3.5.4	Le vitiligo avec pourtour inflammatoire.....	33
3.3.5.5	Le vitiligo moucheté.....	33
3.3.5.6	Le vitiligo tri-, quadri- ou pentachrome.....	33
3.4	CLASSIFICATION	34
3.4.1	<i>Classification de Jerret et Szabo</i>	34
3.4.2	<i>Classification de Koga</i>	34
3.4.3	<i>Classification de Nordlund</i>	34
3.4.4	<i>Classification de Behl</i>	35
3.5	PATHOLOGIES ASSOCIEES	35
3.5.1	<i>Liées à la destruction mélanocytaire</i>	35
3.5.1.1	Atteinte auriculaire	35
3.5.1.2	Atteinte oculaire	35
3.5.1.3	Atteinte neurologique	36
3.5.1.4	Atteinte cutanée.....	37
3.5.2	<i>Troubles auto-immuns associés au vitiligo</i>	38
3.5.2.1	Affections thyroïdiennes (AT).....	38
3.5.2.2	Diabète insulino-dépendant	39
3.5.2.3	Maladie d'Addison	39
3.5.2.4	Anémie pernicieuse	39
3.6	DIAGNOSTIC DE VITILIGO.....	39
3.6.1	<i>Diagnostic clinique</i>	39
3.6.2	<i>Examens complémentaires</i>	41
3.6.2.1	La biopsie cutanée	41
3.6.2.2	Notion de surface corporelle atteinte.....	41
3.6.2.3	Recueil de données.....	42
3.6.2.4	Examens sanguins	43
3.6.3	<i>Diagnostic différentiel</i>	43
3.7	ÉTIOLOGIES	44
3.7.1	<i>Susceptibilité génétique</i>	44
3.7.2	<i>Théorie auto-immune</i>	47
3.7.2.1	Auto-anticorps.....	48
3.7.2.2	L'immunité à médiation cellulaire.....	52
3.7.2.2.1	Lymphocytes T périphériques	52
3.7.2.2.2	Lymphocytes T péri-lésionnels	52
3.7.2.2.3	Origine des lymphocytes T	53
3.7.2.2.4	Les cytokines	53
3.7.2.2.5	Les macrophages.....	54

3.7.2.2.6	Les cellules de Langerhans	54
3.7.2.2.7	Les kératinocytes.....	54
3.7.2.2.8	Les mélanocytes	54
3.7.3	<i>Théories non immunologiques</i>	55
3.7.3.1	Théorie neurale.....	55
3.7.3.2	Théorie autocyto toxique.....	58
3.7.3.3	Théorie de l'adhésion défectueuse.....	60
3.7.4	<i>Théorie convergente</i>	62
3.8	VITILIGO ET QUALITE DE VIE.....	64
4	LES TRAITEMENTS	66
4.1	LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	66
4.1.1	<i>Intérêt des corticoïdes</i>	66
4.1.1.1	Les dermocorticoïdes	66
4.1.1.1.1	Indications.....	66
4.1.1.1.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	66
4.1.1.1.3	Efficacité dans le vitiligo.....	67
4.1.1.1.4	Effets indésirables	67
4.1.1.2	Les corticoïdes systémiques	68
4.1.1.2.1	Indications.....	68
4.1.1.2.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	68
4.1.1.2.3	Efficacité dans le vitiligo.....	68
4.1.1.2.4	Effets indésirables	69
4.1.2	<i>Les immunomodulateurs topiques</i>	69
4.1.2.1	Indications.....	69
4.1.2.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	69
4.1.2.3	Efficacité dans le vitiligo.....	70
4.1.2.4	Effets indésirables	71
4.1.3	<i>Les analogues de la vitamine D</i>	71
4.1.3.1	Indications.....	71
4.1.3.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	71
4.1.3.3	Efficacité dans le vitiligo.....	72
4.1.3.4	Effets indésirables	72
4.1.4	<i>Les dépigmentants</i>	73
4.2	LA PHOTOTHERAPIE	73
4.2.1	<i>Les cabines de photothérapie utilisées</i>	74
4.2.2	<i>La photochimiothérapie ou PUVAthérapie</i>	75
4.2.2.1	Indications et modalités de traitement.....	75
4.2.2.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	75
4.2.2.3	Efficacité de la PUVAthérapie.....	77
4.2.2.4	Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications	77
4.2.2.4.1	Cas de la PUVAthérapie générale.....	78
4.2.2.4.2	Cas de la PUVAthérapie topique.....	78
4.2.3	<i>La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)</i>	79

4.2.3.1	Indications et modalités de traitement	79
4.2.3.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	79
4.2.3.3	Efficacité des UVB	80
4.2.3.4	Effets indésirables et contre-indications.....	81
4.2.4	<i>La microphotothérapie</i>	81
4.2.4.1	Indications.....	81
4.2.4.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	81
4.2.4.3	Efficacité de la microphotothérapie.....	82
4.2.4.4	Effets indésirables, avantages et inconvénients.....	82
4.2.5	<i>Le laser excimère</i>	83
4.2.5.1	Indications.....	83
4.2.5.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	83
4.2.5.3	Efficacité du laser excimère	84
4.2.5.4	Effets indésirables	85
4.2.6	<i>Le laser néon-hélium</i>	85
4.2.6.1	Indications.....	85
4.2.6.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	85
4.2.6.3	Efficacité du laser néon-hélium.....	86
4.2.6.4	Effets indésirables	86
4.2.7	<i>Les lasers pigmentaires</i>	86
4.3	LES THERAPIES ADJUVANTES ET ALTERNATIVES.....	86
4.3.1	<i>Utilisation de la phénylalanine</i>	86
4.3.1.1	Indications.....	86
4.3.1.2	Mécanisme d'action et propriétés.....	87
4.3.1.3	Efficacité de la phénylalanine	87
4.3.1.4	Effets indésirables et contre-indications.....	88
4.3.2	<i>Utilisation de la khelline</i>	88
4.3.2.1	Mécanisme d'action et propriétés.....	88
4.3.2.2	Efficacité de la khelline.....	89
4.3.2.3	Effets indésirables	89
4.3.3	<i>Divers</i>	89
4.3.3.1	La pseudo-catalase	89
4.3.3.1.1	Mécanisme d'action et propriétés.....	89
4.3.3.1.2	Efficacité de la pseudo-catalase	90
4.3.3.1.3	Effets indésirables	90
4.3.3.2	Le 5-fluoro-uracile (5-FU).....	90
4.3.3.2.1	Mécanisme d'action et propriétés.....	90
4.3.3.2.2	Études et efficacité	90
4.3.3.2.3	Effets indésirables	91
4.3.3.3	Les antioxydants.....	91
4.3.3.3.1	Mécanisme d'action et propriétés.....	91
4.3.3.3.2	Efficacité des antioxydants.....	92
4.4	LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	92
4.4.1	<i>Les greffes tissulaires</i>	93

4.4.1.1	Greffes de peau totale prélevée au punch ou mini-greffes.....	93
4.4.1.1.1	Technique.....	93
4.4.1.1.2	Résultats.....	94
4.4.1.2	Greffes d'épiderme de « toits de bulles ».....	95
4.4.1.2.1	Technique.....	95
4.4.1.2.2	Résultats.....	96
4.4.1.3	Greffes ultraminces de peau.....	96
4.4.1.3.1	Technique.....	96
4.4.1.3.2	Résultats.....	97
4.4.2	<i>Les greffes cellulaires</i>	97
4.4.2.1	Greffes de suspensions épidermiques non cultivées.....	97
4.4.2.1.1	Technique de Gauthier.....	97
4.4.2.1.2	Technique de Olsson-Juhlin.....	98
4.4.2.1.3	Résultats.....	99
4.4.2.2	Greffes de cellules cultivées.....	99
4.4.2.2.1	Greffes de mélanocytes cultivés.....	99
4.4.2.2.2	Greffes d'épiderme reconstitué avec des mélanocytes.....	100
4.4.2.2.3	Résultats.....	101
4.5	LES SOLUTIONS COSMETIQUES ET APPARENTÉES.....	101
4.5.1	<i>Le maquillage médical</i>	101
4.5.2	<i>Les autobronzants</i>	103
4.6	CONSEILS ET PREVENTION.....	103
4.6.1	<i>Prévenir le phénomène de Koebner</i>	103
4.6.1.1	Conseils pour la toilette.....	104
4.6.1.2	Conseils en matière de posture.....	104
4.6.1.3	Conseils en matière de vêtements et d'accessoires.....	104
4.6.2	<i>L'exposition au soleil</i>	105
4.6.3	<i>La prise en charge psychologique</i>	105
5	CONCLUSION	106
	ANNEXES	107
	LISTE DES FIGURES	116
	LISTE DES TABLEAUX	118
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119

1 Introduction

Le vitiligo est une affection dermatologique connue depuis la nuit des temps. Il en est fait mention, pour la première fois, au temps des pharaons par le papyrus d'Ebers.

Le nom « vitiligo » est issu du mot latin *vitulum* qui signifie « tache blanche ». Cette appellation fut utilisée pour la première fois par Celsius au 2^{ème} siècle de notre ère. Avant cela, le vitiligo était souvent confondu avec la lèpre. Ce n'est qu'au 7^{ème} siècle après J.-C., en Chine, que la différence entre la lèpre et le vitiligo fut formulée de manière claire.

La première description précise du vitiligo fut réalisée en 1911 par Pearson. La maladie est alors décrite comme une dépigmentation circonscrite, acquise, de cause inconnue, atteignant la peau et les poils, souvent familiale et qui est caractérisée par une disparition progressive des cellules pigmentaires ou mélanocytes au sein de l'épiderme [1].

Le vitiligo touche aussi bien les hommes que les femmes et débute à n'importe quel âge de la vie. Cette maladie n'est ni infectieuse, ni contagieuse, ni douloureuse. Ses répercussions sont d'ordre esthétique et psychologique et les zones lésées sont plus sensibles au soleil.

Dans un premier temps, nous réaliserons un rappel concernant la structure de la peau et des annexes cutanés afin d'expliquer ensuite ce qu'est la mélanogenèse. Dans une seconde partie, nous aborderons la physiopathologie du vitiligo en décrivant les différentes formes de la maladie et en développant les étiologies proposées par les scientifiques. En dernier lieu, nous ferons un récapitulatif des différents traitements existants. Nous parlerons des traitements médicamenteux, de la photothérapie et des solutions chirurgicales de réparation des lésions. Enfin, nous détaillerons les conseils à prodiguer aux patients en matière de maquillage médical et de prévention.

Ce travail se veut être une revue de la littérature scientifique parue jusqu'à maintenant concernant le vitiligo, maladie dont souffre 1 % de la population mondiale mais qui reste mal connue, mal expliquée et mal traitée.

2 Rappel sur la peau. Mélanogenèse

2.1 La structure de la peau et des annexes cutanés

2.1.1 Structure générale

La peau est l'organe le plus important du corps humain aussi bien en poids (de 4,5 à 5,0 kg chez un adulte soit 16% de sa masse corporelle totale) qu'en superficie (environ 2 m² chez un adulte) [2].

La peau est l'interface entre le corps de l'homme et le milieu extérieur. Elle protège l'organisme des variations de température, des agents extérieurs biologiques (bactéries, virus...), chimiques (polluants...) et physiques (rayons UV...), de l'humidité et lui transmet les informations sensorielles de chaleur, tact, douleurs...

La peau est en charge de la synthèse de la vitamine D, des échanges avec l'extérieur et de l'élimination des déchets de l'organisme.

La peau a aussi un rôle social primordial puisque c'est l'organe le plus visible. On sait que les gens qui souffrent de maladie de peau sont souvent en marge voire rejetés de la société.

La peau témoigne de nos émotions avec le rougissement, la transpiration [2]...

La peau est constituée de trois tissus (l'épiderme, le derme et l'hypoderme), ainsi que d'annexes (les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacés) (Figure 1).

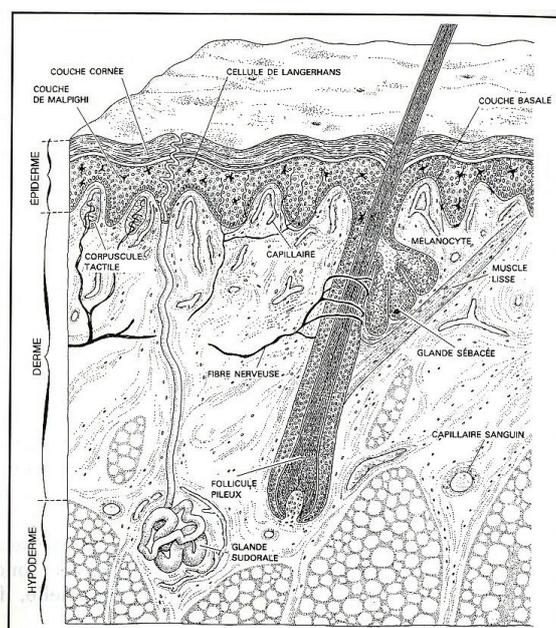


Figure 1: Ultrastructure de la peau [3].

2.1.2 L'épiderme

L'épiderme est un épithélium stratifié pavimenteux kératinisé. Il constitue la couche la plus superficielle de la peau.

Son épaisseur est en moyenne de 0,10 mm et varie selon les régions de corps : 1,5 mm au niveau palmo-plantaire, 0,05 mm au niveau des paupières [3].

L'épiderme est composé de 4 populations cellulaires différentes (Figure 2) : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Il faut noter l'absence de vaisseaux sanguins au sein de l'épiderme [4].

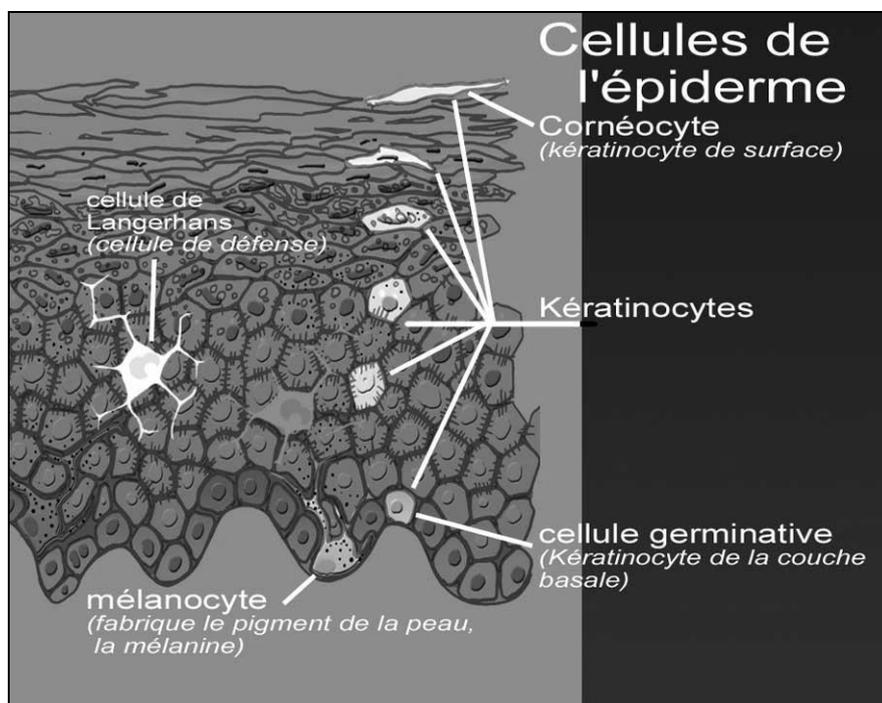


Figure 2: Structure de l'épiderme [4].

2.1.2.1 Les kératinocytes

Les kératinocytes (du grec *keras*, « corne ») représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme [5]. Ils assurent trois fonctions au sein de la peau : la cohésion de l'épiderme, l'isolement du milieu intérieur par rapport à l'extérieur, la protection contre les rayons solaires grâce aux pigments mélaniques transmis par les mélanocytes.

Les kératinocytes évoluent en quatre couches de la profondeur vers la surface (Figure 3), c'est la kératinisation qui dure de 21 à 28 jours [5]. Ce processus est accéléré dans le cadre de certaines dermatoses comme le psoriasis au cours desquelles la desquamation de la couche cornée est très importante.

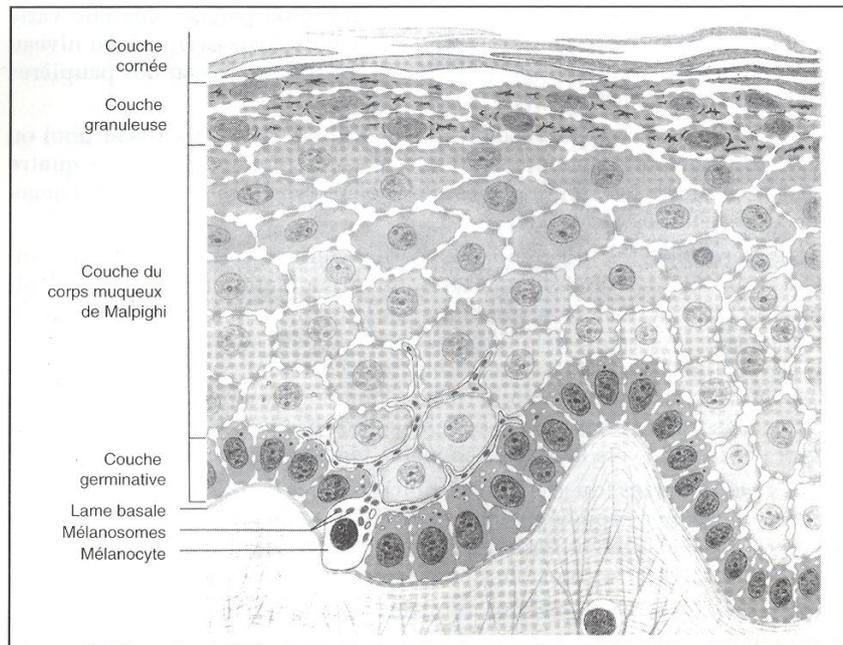


Figure 3: Les différentes couches de kératinocytes au sein de l'épiderme [3].

Le *Stratum germinativum* ou couche basale repose sur la membrane basale de l'épiderme. C'est une couche monocellulaire de cellules cylindriques qui présentent une activité mitotique intense. La division d'une cellule donne deux cellule-filles, l'une va migrer vers les couches supérieures et l'autre va rester sur place pour se diviser à son tour. Les kératinocytes formés migrent dans le *Stratum spinosum*. Cette migration est provoquée par la naissance de nouvelles cellules qui « poussent » les plus anciennes vers la surface [2].

Les kératinocytes basaux entretiennent des connexions entre eux et avec la jonction dermo-épidermique par des desmosomes et des hémi-desmosomes.

Le cytoplasme des kératinocytes basaux est riche en organites et en mélanosomes provenant des mélanocytes voisins.

Le *Stratum spinosum* ou corps muqueux de Malpighi est constitué de quatre à huit couches de cellules superposées. Celles-ci sont d'abord cubiques puis elles s'aplatissent en migrant dans les couches supérieures [5]. Les kératinocytes de cette couche sont riches en ribosomes impliqués dans la synthèse de kératine.

Le *Stratum granulosum* est composé de trois à quatre strates de cellules. Celles-ci sont compactées et perdent peu à peu leur noyau et leurs organites. Les kératinocytes sont alors en cours d'apoptose (mort cellulaire programmée).

Ils renferment des filaments de kératine (protéine fibreuse qui protège la peau et les tissus sous-jacents contre la chaleur, les micro-organismes et les agents chimiques) et des kératinosomes ou corps lamellaires d'Odland qui libèrent dans l'espace extra-cellulaire une sécrétion lipidique qui va consolider l'adhésion entre les cellules [3].

Le *Stratum lucidum* ou couche claire n'est présente que dans les zones de peau très épaisse, les cellules y sont transparentes et aplaties.

Le *Stratum corneum* ou couche cornée est un ensemble de kératinocytes complètement aplaties qui ne contiennent plus que de la kératine sous forme de faisceaux de filaments. Ce sont des kératinocytes cornés ou cornéocytes.

La couche cornée est formée de 4 à 30 strates de kératinocytes morts [2,3], elle est d'épaisseur variable selon les régions du corps (2 mm au niveau de la plante des pieds, 0,06 mm au niveau des paupières) et selon les caractères physiopathologiques de l'individu [5].

On distingue deux sous-couches :

- le *Stratum compactum* ou couche compacte qui représente la fonction barrière de l'épiderme. Les cellules y sont très soudées ;
- le *Stratum disjonctum* ou couche desquamante en surface.

2.1.2.2 Les mélanocytes

Les mélanocytes (du grec *melas*, « noir » et *kutos*, « cellule ») sont des cellules dendritiques, productrices de mélanines. Les mélanines sont des pigments responsables de la pigmentation de la peau et de l'absorption des rayons UV nocifs [2].

Les grains de mélanine pénètrent dans les kératinocytes et s'y agglutinent pour former un voile protecteur autour du noyau. L'ADN de la cellule est ainsi protégé du rayonnement ultra-violet [2].

2.1.2.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans ou macrophagocytes intra-épidermiques [2] représentent 2 à 8 % des cellules de l'épiderme [6], leur densité est de 400 à 800/mm² [3]. Elles sont situées dans la couche du corps muqueux de Malpighi. On note une diminution de leur quantité chez les sujets âgés et dans les zones exposées au soleil [3].

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques, leurs prolongements s'étendent entre les kératinocytes. Elles sont chargées de capter les antigènes exogènes appliqués sur la peau et de les apprêter grâce au complexe majeur d'histocompatibilité. Elles migrent ensuite à travers l'épiderme puis le derme vers le système lymphatique. Enfin, elles gagnent les ganglions lymphatiques où les antigènes sont présentés aux lymphocytes T [7].

2.1.2.4 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont situées dans la couche basale de l'épiderme. Elles représentent la population cellulaire mineure de l'épiderme [6], leur distribution corporelle est irrégulière, on les retrouve en abondance au niveau des lèvres, des paumes des mains et du dos des pieds.

Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes. Celles-ci enregistrent les vibrations et les transmettent à un neurone sensitif, le disque de Merkel ou corpuscule tactile non capsulé [2] situé dans le cytoplasme. Les cellules de Merkel sont responsables du tact discriminatif épicritique. De plus, elles synthétisent des neurotransmetteurs chargés de livrer les informations aux neurones adjacents [3].

2.1.3 Le derme

Le derme est un tissu fibreux élastique dont l'épaisseur varie de 1 à 4 mm ce qui en fait un tissu relativement épais [5]. Il est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique (JDE) centrée autour de la membrane basale de l'épiderme. La JDE est une surface d'échanges entre le derme et l'épiderme. Elle a un aspect ondulé dû aux saillies du derme dans l'épiderme (les papilles dermiques) et aux saillies de l'épiderme dans le derme (les crêtes épidermiques).

Le derme est un tissu conjonctif comportant des vaisseaux sanguins, des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels. C'est aussi l'assise des annexes cutanées.

Le derme est divisé en deux zones :

- le derme papillaire, constitué des papilles dermiques et de tissu conjonctif lâche. Cette zone est en relation directe avec l'épiderme, elle est très vascularisée, riche en fibres élastiques et de collagène et contient de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles ;
- le derme réticulaire, en rapport étroit avec l'hypoderme, est constitué de tissu conjonctif dense. Il contient des vaisseaux sanguins et de nombreuses fibres de collagène.

Le derme est formé de fibroblastes (cellules fusiformes) et de matériel extracellulaire. Les fibroblastes synthétisent le collagène et l'élastine, la substance fondamentale et les glycoprotéines de structure (fibronectine et téna-scine).

Les fibres de collagène et d'élastine confèrent à la peau résistance, extensibilité et élasticité.

La substance fondamentale est un gel capable de retenir jusqu'à 1000 fois son poids d'eau. Elle permet la transmission des informations entre les fibroblastes [5]. Elle est constituée de molécules de glycosaminoglycannes (acide hyaluronique, chondroïtine-sulfate, héparane-sulfate...) et de protéoglycannes.

D'autres cellules baignent dans la substance fondamentale : des lymphocytes, des monocytes et des macrophages.

2.1.4 L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche qui prolonge le derme sans limite franche. Il est constitué d'une couche de tissu adipeux d'épaisseur variable selon sa localisation (épaisse au niveau des fesses, mince au niveau du front, absente au niveau des paupières et des oreilles) et selon le sexe (répartition gynoïde chez les femmes et androïde chez les hommes). Le tissu adipeux représente 15 à 20 % du poids corporel [3]. Les adipocytes qui le constituent sont de grandes cellules capables de stocker et de libérer les lipides à volonté. Le tissu adipeux est le plus grand réservoir d'énergie du corps. Il a aussi un rôle dans la régulation thermique et d'amortisseur en cas de choc.

2.1.5 Les annexes cutanées

2.1.5.1 Les glandes sudoripares

Présentes dans le derme, les glandes sudoripares sont de deux types : les glandes sudorales eccrines et les glandes sudorales apocrines.

Les glandes sudoripares eccrines sont des glandes exocrines tubuleuses simples pelotonnées. Elles comportent une portion sécrétrice et un canal excréteur qui chemine dans le derme et l'épiderme pour déboucher à la surface par l'intermédiaire d'un pore [7].

Ces glandes ont un rôle essentiel dans la régulation de la température corporelle. Leur sécrétion est placée sous le contrôle du système nerveux autonome.

La sueur produite par les glandes eccrines est limpide et composée d'eau à 99%, de sels minéraux (0,5%), d'urée et d'acides organiques.

Bien que l'on trouve ces glandes sur toute la surface corporelle, elles sont plus nombreuses au niveau du cuir chevelu, des aisselles, des paumes des mains, des plantes des pieds et du front.

Les glandes sudorales apocrines sont, quant à elles, situées dans les creux axillaires et dans la région ano-génitale. On en retrouve aussi autour de l'oreille, sous l'œil et autour de l'aréole du sein.

Leur sécrétion est plus épaisse, riche en lipides et en pigments. Elle est émise dans le follicule pileux en aval de la glande sébacée. Les sécrétions de ces glandes deviennent odorantes par oxydation à la surface de la peau et sous l'action des enzymes de la flore microbienne.

2.1.5.2 Les follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés sont constitués du poil, du muscle arrecteur du poil, de la glande sébacée eccrine et, éventuellement, d'une glande sudorale apocrine.

Le follicule pileux correspond à une invagination de la membrane basale de l'épiderme dans le derme. Il est entouré d'un riche réseau vasculaire et nerveux. A sa base, on trouve la papille dermique où a lieu la nutrition du poil grâce à une importante vascularisation. Ensuite, on note la présence du bulbe pileux. C'est dans cette zone qu'est formé le poil grâce à une intense activité de division cellulaire à laquelle s'ajoute la kératinisation des cellules formées. A la faveur des mélanocytes présents, le poil se pigmente.

Enfin, le canal pileux contient la tige pileuse qui baigne dans un milieu riche en sébum et en débris kératinisés.

La glande sébacée est une glande tubulo-alvéolaire exocrine à sécrétion holocrine qui produit du sébum déversé dans le follicule pileux. Le sébum participe à la formation du film hydrolipidique, son rôle est la lubrification du poil et de la peau dans un but de protection (contre les rayonnements, les agressions cutanées et les agents pathogènes). Malheureusement, ce sébum est, dans certaines situations pathologiques (acné, dermatite séborrhéique...), sécrété en excès ce qui donne la peau grasse.

Les glandes sébacées sont présentes de façon plus importante sur la zone médiane du corps (front, cuir chevelu, narines, vulve, anus). Elles sont absentes des paumes et des plantes [2,3].

Enfin, le muscle arrecteur du poil se contracte sous l'influence du froid ou de la peur, c'est le phénomène d'horripilation (saillie du poil qui se verticalise).

2.2 La mélanogenèse

La mélanogenèse est le processus de synthèse et de distribution des mélanines dans l'épiderme.

2.2.1 Les mélanocytes

Les précurseurs embryonnaires des mélanocytes sont les mélanoblastes. Ces cellules apparaissent dans la crête neurale embryonnaire. Au cours du premier trimestre de la grossesse, elles migrent vers l'assise germinative de l'épiderme et vers les follicules pileux où elles se transforment en mélanocytes.

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques de grande taille situées dans la couche basale de l'épiderme en connexion avec les kératinocytes basaux et suprabasaux et les fibroblastes du derme. Leurs prolongements peuvent atteindre la 3^{ème} couche de kératinocytes (*Stratum granulosum*). Les mélanocytes contiennent les organites cellulaires habituels et des organites spécifiques : les mélanosomes à l'intérieur desquels se déroule la mélanogenèse.

La répartition des mélanocytes à la surface du corps n'est pas homogène : on en trouve 2400/mm² de surface corporelle au niveau des organes génitaux, 2000/mm² au niveau du visage et 890/mm² au niveau du tronc [3].

Les mélanocytes constituent 5% de la population cellulaire de l'épiderme [7]. Ils sont aussi présents dans les follicules pileux, dans l'iris et la choroïde de l'œil, dans l'oreille interne et les méninges.

Le nombre de mélanocytes pour une zone cutanée donnée est identique chez tous les êtres humains quelle que soit leur race. La différence de couleur observée entre les individus s'explique par la quantité et le type de pigments (eumélanine pour les peaux noires, combinaison d'eumélanine et de phaeomélanine pour les peaux plus claires), par la répartition des mélanosomes dans l'épiderme (dans toutes les couches de l'épiderme pour les peaux foncées, dans les couches profondes seulement pour les peaux claires) et par la taille des mélanosomes (plus larges chez les populations à peaux foncées que chez celles à peaux claires) [5].

En fonction de la couleur de la peau et de sa capacité à développer une pigmentation sous l'effet des UV, on distingue 6 phototypes cutanés (Tableau I).

Phototype I	Phototype II	Phototype III	Phototype IV	Phototype V	Phototype VI
Peau blanche	Peau blanche	Peau blanche	Peau mate	Peau brune	Peau brun foncé à noire
Brûle toujours	Brûle facilement	Brûle peu	Brûle peu	Brûle rarement	Ne brûle jamais
Ne bronze jamais	Bronze peu et avec difficulté	Bronze progressivement	Bronze toujours bien	Bronze intensément	Bronze intensément et profondément

Tableau I: Les phototypes cutanés [7].

Les mélanocytes ont un faible taux de renouvellement chez l'adulte. De ce fait, le nombre de cellules en activité diminue de 10% tous les 10 ans, ce qui provoque, entre autre, le grisonnement des cheveux et des poils [3].

L'unité épidermique de mélanisation (UEM) est constituée d'un mélanocyte qui alimente en mélanines 36 kératinocytes basaux et supra-basaux (Figure 4) [7].

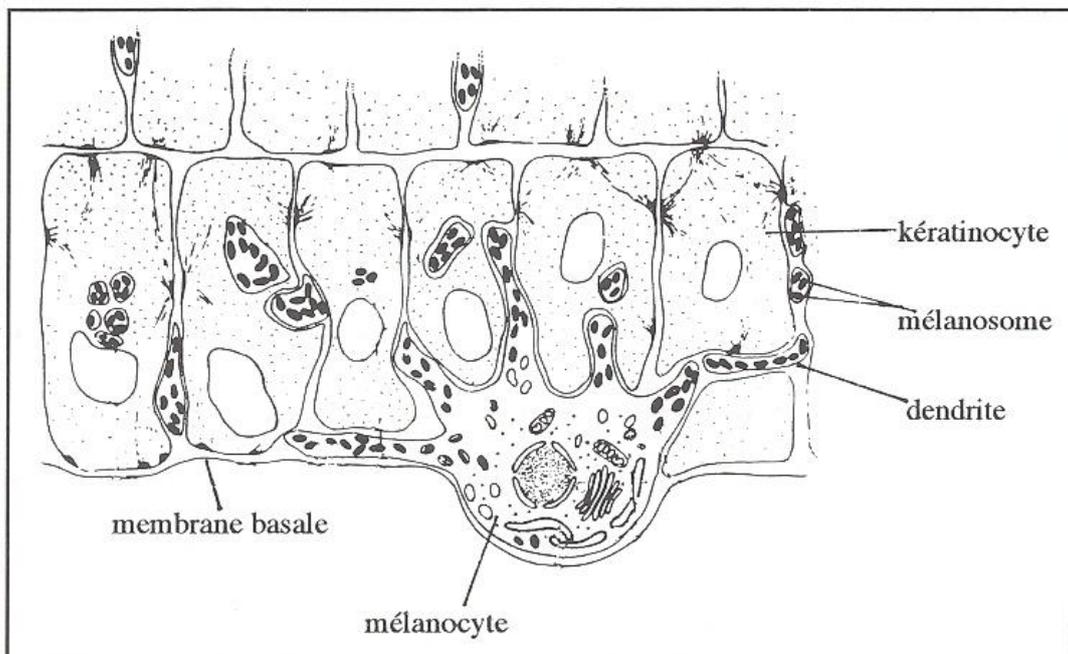


Figure 4: L'unité épidermique de mélanisation [3].

2.2.2 Les mélanines

Les mélanines sont les pigments responsables de la couleur de la peau, des cheveux et des poils ainsi que de l'iris.

Leur fonction principale est la protection contre les radiations ultraviolettes du soleil.

On distingue trois types de mélanines :

- les **eumélanines** formées à partir de la tyrosine, elles sont brunes ou noires et sont très polymérisées. Elles assurent la photoprotection de la peau ;
- les **phaéomélanines** formées à partir de la tyrosine et de la cystéine, elles sont jaunes orangé et sont moins polymérisées. Elles contiennent du soufre sous forme de cystéine ;
- les **trichochromes** appartiennent au même groupe que les phaeomélanines. Ils contiennent du fer, on les trouve dans les cheveux roux.

2.2.3 Synthèse des mélanines

Les mélanines sont fabriquées dans les mélanosomes à partir d'un acide aminé, la tyrosine, grâce à une enzyme, la tyrosinase.

2.2.3.1 La tyrosinase

L'enzyme-clé de la synthèse des mélanines est la tyrosinase. En effet, elle intervient à 3 niveaux (Figure 5) : elle hydroxyle la tyrosine en DOPA (dihydroxyphénylalanine), oxyde la DOPA en DOPA-quinone et la dihydroxyindole (DHI) en indole-quinone [8].

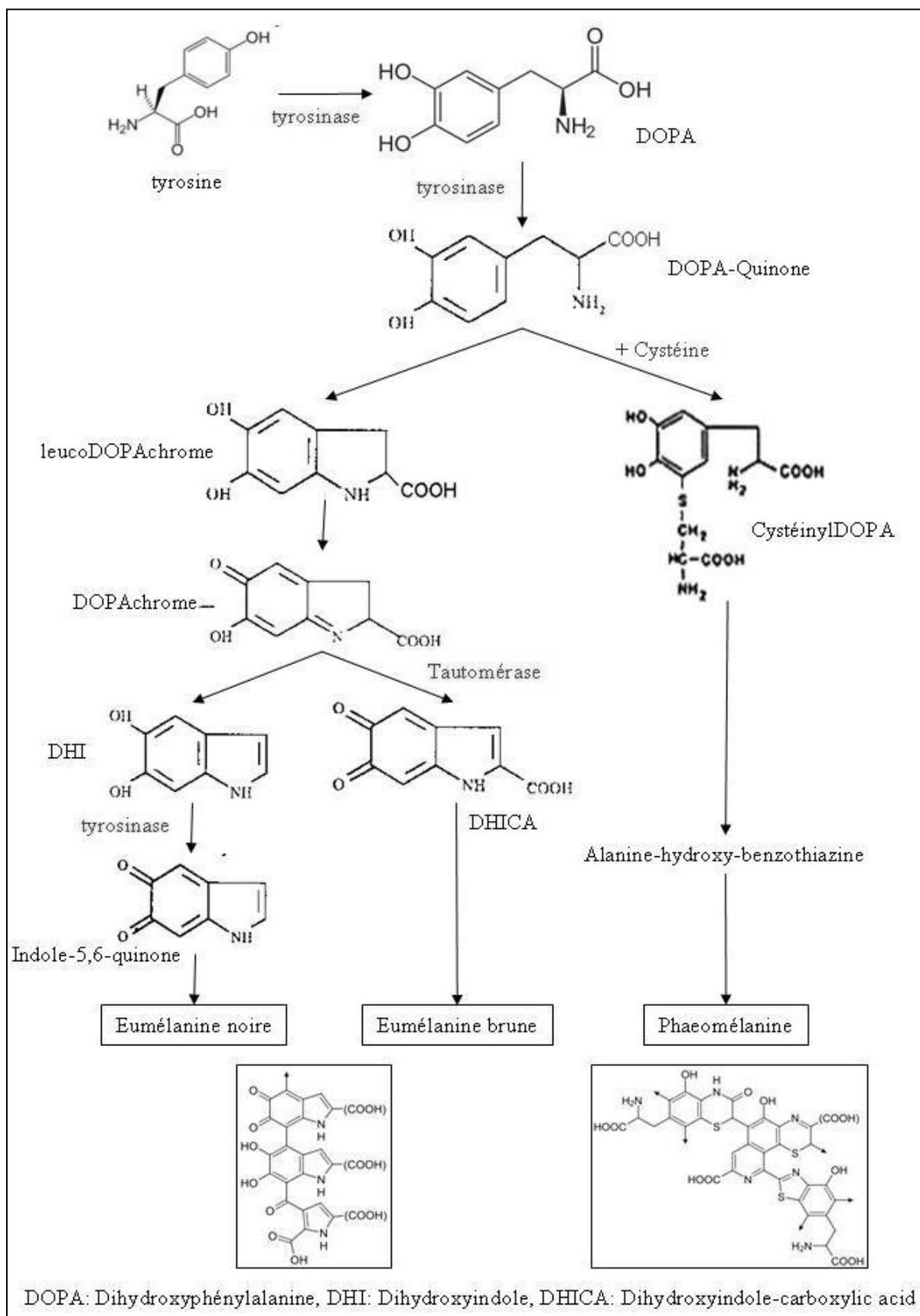
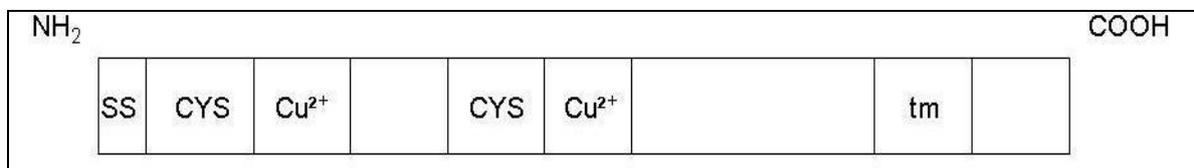


Figure 5: Biosynthèse des mélanines [3].

La tyrosinase est une protéine enzymatique de 531 acides aminés. Son poids moléculaire est de 60 kDa.

Cette enzyme est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) sous forme de protyrosinase inactive. Celle-ci est stockée dans l'appareil de Golgi où elle subit des réactions de glycosylation, puis l'enzyme est transmise aux mélanosomes à l'intérieur desquels s'effectue la synthèse des mélanines.

La tyrosinase est une molécule riche en cystéine (acide aminé renfermant un groupement thiol). Elle possède une région transmembranaire hydrophobe qui lui permet de pénétrer dans les mélanosomes et nécessite des ions cuivre (cofacteurs) pour agir (Figure 6).



SS : Séquence signal et tm : domaine transmembranaire hydrophobe

Figure 6: Structure de la tyrosinase [8].

2.2.3.2 Biochimie de la mélanogénèse

Le mélanocyte est approvisionné en tyrosine par deux voies :

- diffusion de l'acide aminé à partir du plasma vers le cytosol du mélanocyte ;
- transport de la phénylalanine à travers la membrane du mélanocyte et transformation de l'acide aminé en tyrosine grâce à la phénylalanine hydroxylase (Figure 7) [9].

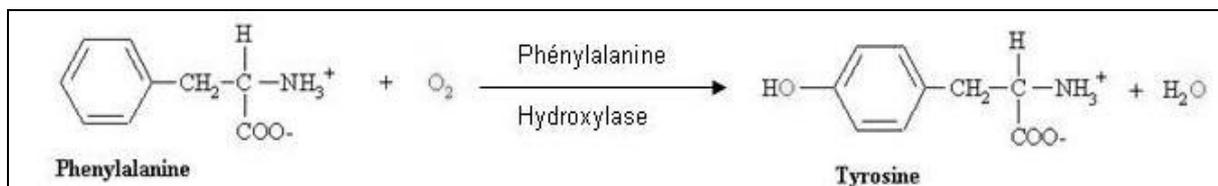


Figure 7: Transformation de la Phénylalanine en Tyrosine [9].

L'action de la tyrosinase sur la tyrosine aboutit à la formation de DOPA puis de DOPA-quinone qui, en l'absence de cystéine, subit des réactions d'oxydation, cyclisation, polymérisation conduisant aux eumélanines. En présence de cystéine, la DOPA-quinone entre dans la voie des phéomélanines (Figure 5).

2.2.3.3 Les mélanosomes

Les mélanosomes sont de larges organelles (environ 500 nm de diamètre), facilement visibles en microscopie grâce aux pigments qu'ils contiennent [10]. Ces structures sont issues de la fusion de deux vésicules, l'une d'origine golgienne et l'autre venant du réticulum endoplasmique.

La maturation des mélanosomes fait apparaître quatre stades qui correspondent au stade de la mélanisation (Figure 8). Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite. Le stade II est caractérisé par l'apparition de striations internes sur lesquelles vont se déposer les mélanines [10].

Le stade III correspond à la synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase. Au quatrième stade, le mélanosome est complètement mélanisé, il apparaît opaque et il est prêt à être transféré [7].

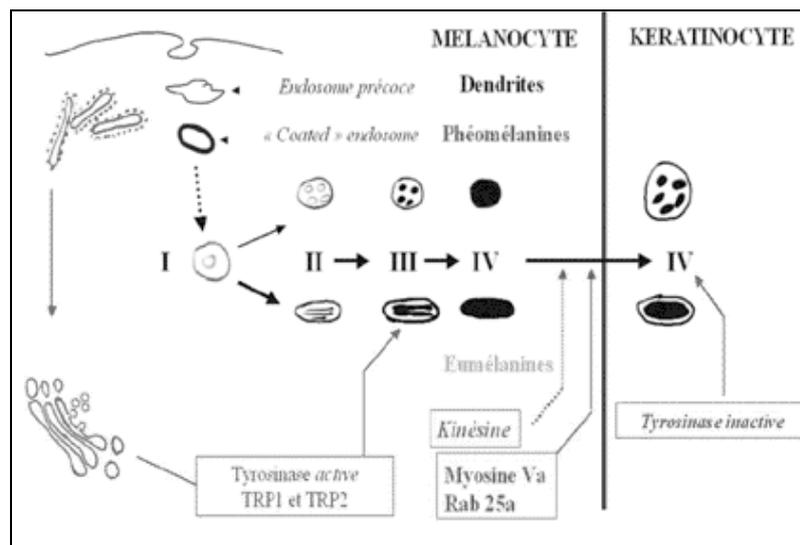


Figure 8: Biogenèse des mélanosomes [7].

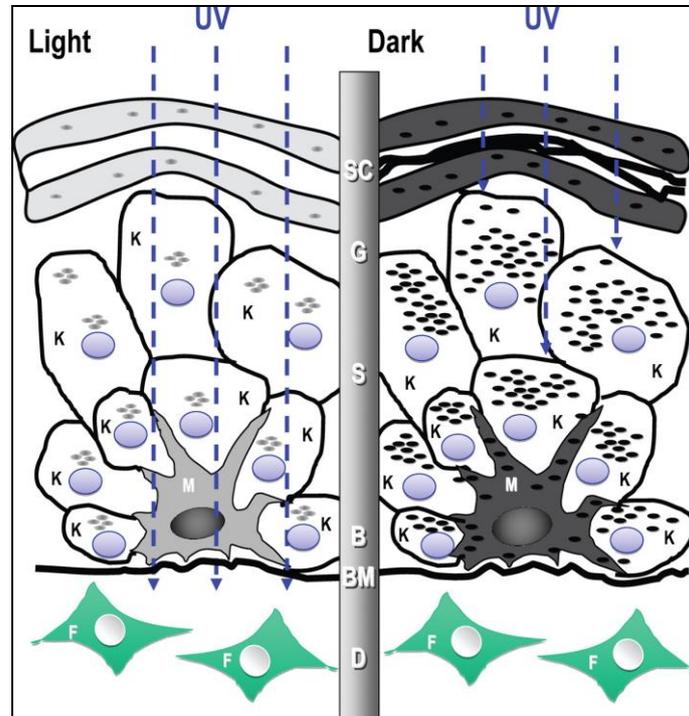
Les mélanosomes chargés de la synthèse des eumélanines vont, au cours de leur développement, s'aplatir alors que ceux chargés de la synthèse des phéomélanines restent ronds. Ces derniers contiennent des petites vésicules qui se chargent en mélanines au cours du développement du mélanosome contrairement aux eumélanosomes qui présentent des striations.

Les mélanosomes de stade IV migrent depuis la région périnucléaire jusqu'aux kératinocytes le long des dendrites mélanocytaires en 2 étapes : tout d'abord, le long des microtubules grâce à la kinésine, puis le long des microfilaments d'actine grâce à la myosine [7].

La manière dont les mélanosomes sont ensuite transmis aux kératinocytes n'est pas encore élucidée. Plusieurs hypothèses sont émises : cytophagocytose de l'extrémité du dendrite par les kératinocytes, exocytose des mélanosomes hors des mélanocytes suivis de leur phagocytose par les kératinocytes, transfert des mélanosomes entre les deux cellules par la fusion de la membrane du mélanosome avec celle du kératinocyte, fusion des membranes du mélanocyte et du kératinocyte [10]. Selon Van Den Bossche, Naeyaert et Lambert, la transmission des mélanosomes aux kératinocytes impliquerait la phagocytose des mélanosomes par les kératinocytes [11].

On connaît, par contre, le mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes. Dans les peaux claires, les mélanosomes sont distribués aux kératinocytes sous forme de complexes alors que dans les peaux noires, les mélanosomes riches en eumélanines sont transférés un par un aux kératinocytes. Ce système permet de maximiser leur absorption des rayons UV.

A l'intérieur des kératinocytes, les mélanosomes se placent devant le noyau afin de protéger le génome des radiations UV nocives (Figure 9) [12]. Ce déplacement fait intervenir des microtubules et des éléments du cytosquelette tels que la kératine [13].



SC : *Stratum corneum*, G : *Stratum granulosum*, S : *Stratum spinosum*, B : *Stratum basale*, BM : membrane basale, D : derme. K : kératinocytes, M : mélanocytes, F : fibroblastes.

Figure 9: Schéma de l'architecture et de la répartition des mélanosomes dans la peau selon qu'elle soit claire ou foncée [12].

Ensuite, les mélanosomes subissent une digestion enzymatique entraînant la libération des mélanines. Cette digestion est plus ou moins rapide selon le type de peau. Ainsi, pour les peaux noires, les mélanosomes sont intacts jusque dans les kératinocytes de la couche cornée alors que pour les peaux claires, les mélanosomes sont digérés tôt dans la couche du corps muqueux de Malpighi. Ils sont donc absents des couches superficielles de l'épiderme.

2.2.3.4 Autres protéines impliquées dans la mélanogenèse

Outre la tyrosinase, d'autres enzymes interviennent dans la synthèse des mélanines.

La Dopachrome-tautomérase ou TRP-2 (tyrosinase related protein 2) possède une structure proche de celle de la tyrosinase. Elle a un rôle essentiel puisque sa présence au sein du mélanosome permet l'isomérisation du DOPA-chrome en DHICA (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid) qui va ensuite se transformer en DHICA-mélanine ou mélanine brune.

En son absence, le DOPA-chrome forme spontanément le DHI (5,6-dihydroxyindole) qui va donner de la DHI-mélanine ou mélanine noire. La TRP-2 constitue un élément de contrôle qui régule le type de mélanine produite [8].

La TRP-1 (tyrosinase related protein 1) ou gp75 présente une analogie structurale avec la TRP-2 et la tyrosinase. Son rôle est mal défini mais on sait que TRP-1 a aussi une fonction importante dans la détermination du type de mélanine produite. Selon certains auteurs, elle agirait en synergie avec la tyrosinase. D'après une autre hypothèse, elle aurait une activité catalase qui protégerait la mélanine des substances toxiques produites lors de la mélanogenèse [8].

Plus récemment, il a été établi que la TRP-1 catalysait l'oxydation de la DHICA en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique (molécule intermédiaire donnant l'eumélanine brune) [14].

2.2.4 Rôle des mélanines

En fonction du rapport eumélanine/phéomélanine, la peau va prendre une couleur plus ou moins foncée. Plus la quantité d'eumélanine sera importante, plus la peau sera foncée et le phototype élevé. A l'inverse, les populations ayant plus de phéomélanine que d'eumélanine auront la peau claire, et un phototype 1 ou 2.

Au niveau de la photoprotection, les deux types de pigments synthétisés jouent un rôle différent. Les eumélanines (pigments bruns ou noirs) constituent une barrière physique qui disperse les rayons ultra-violet. Elles jouent aussi un rôle de filtre absorbant (pour les radiations dont les longueurs d'onde sont comprises entre 200 et 2000 nm [3]), ce qui permet de diminuer la pénétration des UV dans l'épiderme. Elles jouent donc un rôle dans la photoprotection naturelle.

Lors d'une exposition prolongée aux rayons solaires, les eumélanines se placent au-dessus du noyau des kératinocytes afin de protéger le matériel génétique des radiations [15].

Les phéomélanines (pigments jaunes orangés) ont un faible pouvoir photoprotecteur.

Ainsi, la pénétration des UVB dans une peau claire est elle deux fois supérieure à celle qui a lieu dans une peau foncée. Une étude a montré qu'une peau blanche permet la pénétration de 24% des UVB et de 55% des UVA alors qu'une peau noire laisse passer seulement 7,4% des UVB et 17,5% des UVA [16].

De plus, les eumélanines ont la capacité de dégrader les radicaux libres. A l'inverse, les phéomélanines peuvent générer, en présence d'UV, du peroxyde d'hydrogène et des anions superoxydes qui peuvent provoquer des altérations cellulaires [15]. Ainsi, le risque de cancers cutanés induits par les UV est il majoré chez les sujets roux chez qui la phaeomélanine est prédominante [7].

2.2.5 La régulation de la pigmentation

La pigmentation de la peau est déterminée par :

- la migration des mélanoblastes durant leur développement ;
- leur survie et leur différenciation en mélanocytes ;
- la densité des mélanocytes ;
- l'expression des protéines de structure et des protéines enzymatiques dans les mélanosomes ;
- la synthèse des différents types de mélanines ;
- le transport des mélanosomes aux dendrites ;
- leur transfert dans les kératinocytes ;
- la distribution des mélanines dans les couches superficielles de l'épiderme.

MITF appartient à la famille des facteurs de transcription *myc*. Cette famille possède un domaine hélice-boucle-hélice (HBH) ainsi qu'un domaine de type leucine-zipper. Son domaine HBH lui permet de se fixer à l'ADN au niveau des séquences *Enhancer-box* ou *E-boxes* et ainsi d'activer l'expression de certains gènes [18].

MITF est retrouvé sous quatre formes différentes dans certains tissus et cellules de l'organisme tels que le cœur, les ostéoclastes, les mastocytes et les mélanocytes. L'expression de la forme de MITF spécifique des mélanocytes implique une combinaison de quatre facteurs de transcription [14]. Ainsi, les facteurs de transcription PAX3 (paired-box 3) et SOX10 (sex-determining region Y-box 10) se fixent ils à l'ADN et stimulent ils l'expression de *microphthalmia*. LEF-1 est un autre facteur de transcription responsable de l'activation du gène de MITF. La synthèse de LEF-1 est sous la dépendance de la voie Wnt : la protéine Wnt recrute une protéine kinase chargée de phosphoryler le facteur de transcription β -caténine, celui-ci n'est donc plus dégradé et peut alors activer à son tour LEF-1.

Le dernier facteur de transcription est CREB (cAMP response element-binding). Il est phosphorylé par une protéine kinase (PKA), elle-même activée par l'AMP cyclique. CREB se fixe sur un site CRE (cAMP response element) du promoteur de MITF et active sa transcription [14].

Par ailleurs, Garraway soupçonne MITF d'être un oncogène spécifique du mélanome [19].

D'autres gènes prennent part au développement, à la survie et à la migration des mélanoblastes. Le gène *c-KIT* est un récepteur de SCF (stem cell growth factor). L'activation de ce récepteur provoque une réaction en chaîne (incluant la voie des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases)) qui aboutit à des modifications post-transcriptionnelles de MITF [17,14,18]. De même, *SNAI2* (ou *SLUG*) semble jouer un rôle dans la migration et la survie des mélanoblastes. Dans le piébaldisme (maladie rare caractérisée par une mèche blanche frontale), des mutations de ces trois gènes ont été observées [18].

Les endothélines 1 et 3, les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF, fibroblast growth factor) et des hépatocytes (HGF, hepatocyte growth factor) et les cadhérines sont requises pour la migration des mélanocytes.

Enfin, les gènes cibles du facteur de transcription *microphthalmia* sont aussi engagés dans l'embryogenèse et la survie mélanocytaire : Bcl-2 (B-cell leukaemia 2) confère aux mélanocytes une résistance à l'apoptose, Cdk2 (Cyclin-dépendant kinase 2) est un régulateur du cycle cellulaire [18].

Les syndromes de Waardenburg (maladies associant une surdité et des anomalies de la pigmentation), mettent en jeu des mutations des gènes PAX3, SOX10, SNAI2, ET-3, MITF [17].

Le deuxième groupe de gènes impliqués dans la pigmentation est constitué des gènes responsables de la biogenèse des mélanosomes.

Beaucoup de protéines sont impliquées dans le développement des mélanosomes. Ainsi, la protéine Pmel17 (ou gp100) est elle un composant de la membrane des pré-mélanosomes (mélanosomes de stade I). Pmel17 est ensuite clivée dans la lumière cytoplasmique pour former les striations caractéristiques du stade II [10].

AP3 (adaptator complex protein 3) participe au transport de la tyrosinase des endosomes aux mélanosomes. Il en va de même pour les protéines BLOC1 et BLOC2 (biogenesis of lysosome-related organelles complex) ainsi que pour les GTPases Rab38 et Rab32.

BLOC3 et HOPS (homotypic fusion and vacuole protein sorting) ont un rôle dans la circulation des protéines de la mélanogenèse, mais celui-ci est peu élucidé.

Pour finir, les protéines MART1, OA1, P et AIM1 sont aussi impliquées dans la biogenèse des mélanosomes sans que leurs rôles ne soient bien connus [10].

Des mutations de ces gènes sont observées dans le syndrome de Hermansky-Pudlak (maladie rare caractérisée par un albinisme complet, des troubles hématologiques, pulmonaires et digestifs).

La troisième étape de la régulation de la pigmentation est la mélanogenèse. Les trois gènes clés de la mélanogenèse codent pour les enzymes permettant la synthèse de la mélanine : la tyrosinase, la TRP1 et la TRP2.

Vient ensuite, l'étape de transport et de transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Comme vu précédemment, les mélanosomes sont déplacés de la région périnucléaire vers les dendrites mélanocytaires le long des microtubules du cytosquelette du mélanocyte.

Ce transport se fait sur une longue distance et à vitesse rapide grâce à une kinésine et à une dynéine. Ensuite, les mélanosomes sont conduits à l'extrémité des dendrites grâce à trois protéines : la GTPase Rab27a, la mélanophiline ou Slac2-1 et la myosine Va.

Le complexe Rab27a/Mlph/MYO5a favorise la fixation des mélanosomes sur les filaments d'actine, leur détachement d'avec les microtubules et leur positionnement près de la membrane plasmique du mélanocyte, où ils sont prêts à être transférés aux kératinocytes. Des mutations de ces gènes provoquent le syndrome de Griscelli (maladie caractérisée par une hypopigmentation cutanée associée ou non à des troubles neurologiques ou immunitaires) [10,17].

De plus, la protéine OA1, déjà impliquée dans la biogenèse des mélanosomes, paraît avoir un rôle dans la répartition des mélanosomes au sein des mélanocytes [10].

Deux récepteurs semblent être impliqués dans la stimulation du transfert des mélanosomes aux kératinocytes : il s'agit de PAR2 (proteinase-activated receptor 2) et le FGFR (fibroblast growth factor receptor 2).

Ainsi, Scott a-t-il récemment prouvé l'importance du récepteur PAR-2 [20]. En effet, PAR 2 augmente l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes, ce qui entraîne une augmentation de la pigmentation cutanée. De plus, ce récepteur semble stimuler la formation de dendrites mélanocytaires.

Le récepteur FGFR stimulé par le facteur de croissance 2 des fibroblastes (FgF₂), permet la reconnaissance des kératinocytes receveurs. En effet, certains kératinocytes expriment le gène FOXN₁ qui active le FgF₂. Après avoir reçu le signal FgF₂ émanant des kératinocytes FOXN₁ positifs, les mélanocytes se connectent à eux *via* les dendrites pour leur transférer les mélanosomes [17].

La détermination du rapport eumélanine/ phéomélanine est fondamentale pour la définition de la couleur de la peau et de ses qualités photoprotectrices. La synthèse d'eumélanine peut être stimulée par les hormones mélanotropes. La mélanocortine ou α -MSH (melanocyte stimulating hormone) et l'ACTH (adrenocorticotrophic hormone) sont issues du clivage de la pro-opiomélanocortine (POMC) par des proconvertases dans l'hypophyse, les kératinocytes et les mélanocytes. L' α -MSH et l'ACTH se lient toutes deux au récepteur MC1R (melanocortin 1 receptor) des mélanocytes. MC1R est un récepteur à 7 hélices transmembranaires couplé à une protéine G.

L'activation de MC1R induit une cascade d'événements (Figure 11) qui aboutit à l'augmentation du taux intracellulaire d'AMP cyclique. Celui-ci stimule la protéine kinase A (PKA). La PKA phosphoryle le CREB qui se fixe alors sur le promoteur du gène *microphthalmia* au niveau du CRE. La protéine formée se lie aux promoteurs des gènes de TRP-1, TRP-2 et tyrosinase et augmente ainsi l'expression de ces enzymes et donc la synthèse des mélanines et surtout de l'eumélanine [14].

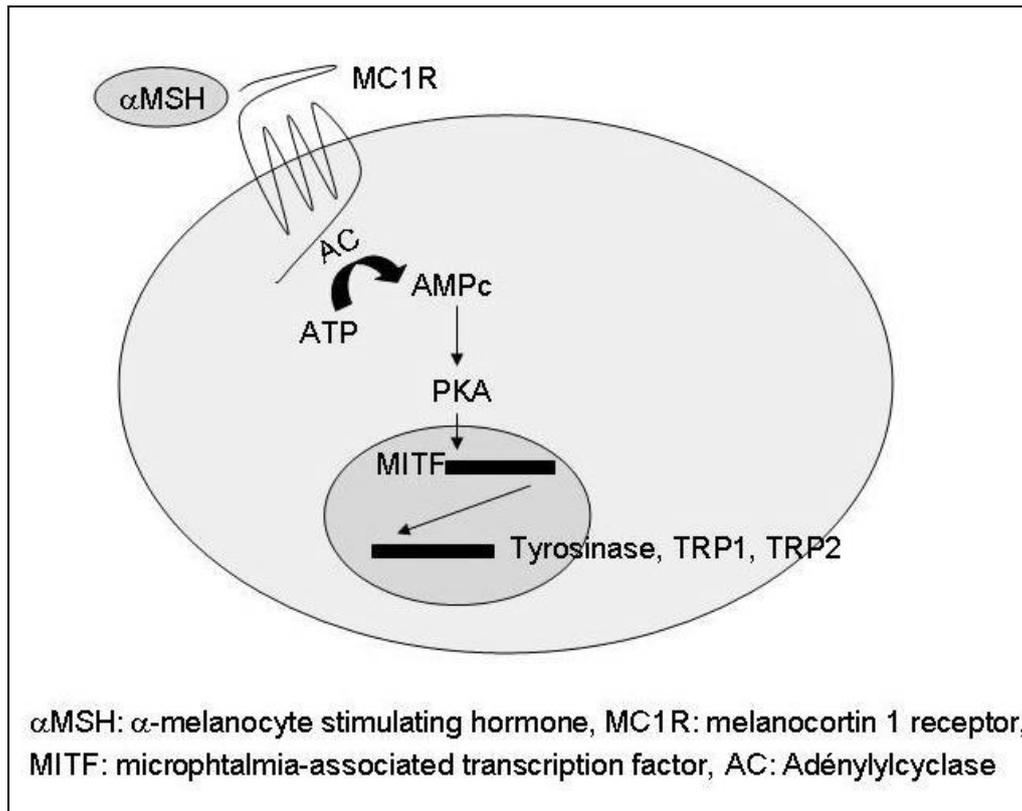


Figure 11: Mécanisme moléculaire de la voie de l'AMP cyclique [14].

Au contraire, ASP (ou protéine Agouti) est un antagoniste du récepteur MC1R. La protéine Agouti diminue l'expression des enzymes de la mélanogenèse et favorise la phéomélanogenèse [14].

D'après Thody, l'α-MSH possède plusieurs autres fonctions : elle stimule la prolifération des mélanocytes ainsi que leur capacité à former des dendrites. De plus, elle s'oppose à l'action des cytokines pro-inflammatoires [21].

Outre *microphthalmia*, il semble qu'il existe de nombreux facteurs de transcription (BRN2, TBX2, PAX3, TFE3, TFEB) stimulant ou inhibant les promoteurs des gènes de TRP-1 et de la tyrosinase.

De plus, le gène SCL_{7aII} code pour un transporteur de cystéine, sa présence induit une augmentation de la phéomélanogénèse [17].

L'ensemble de ces mécanismes, et d'autres encore, nous dévoile la complexité de la régulation constitutive de la pigmentation cutanée. L'absence ou l'altération d'un ou de plusieurs de ces gènes peut provoquer des anomalies de la couleur de la peau : dyschromies, hypo ou hyperpigmentations...

2.2.5.2 Pigmentation facultative

Pour rappel, le spectre solaire peut être décomposé en fonction des longueurs d'onde des radiations émises (Figure 12).

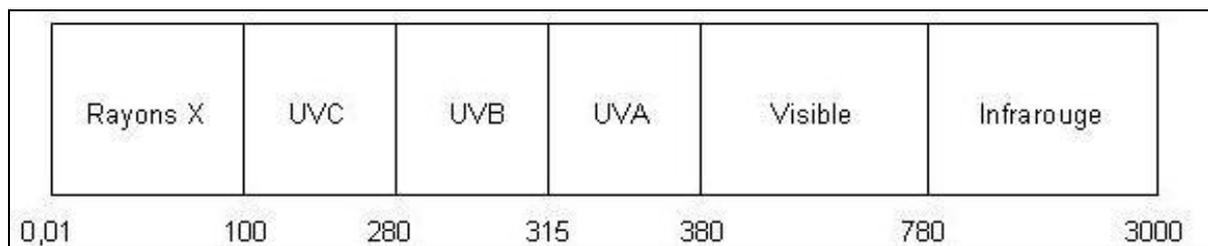


Figure 12: Spectre solaire.

Les rayonnements ultra-violetés émis par le soleil ont des conséquences directes sur la pigmentation cutanée.

Dans les minutes qui suivent l'exposition solaire, une légère pigmentation apparaît, c'est la pigmentation immédiate. Elle est causée principalement par les UVA. Cette coloration résulte de la photo-oxydation et de la polymérisation des mélanines existantes et de la redistribution des mélanosomes.

La pigmentation retardée, aussi appelée bronzage, est déclenchée surtout par les UVB. Le bronzage apparaît 48 heures après l'exposition solaire. Le rayonnement UV a une action directe sur les mélanocytes et une action indirecte *via* les kératinocytes.

Tous les stades de la mélanogenèse sont alors stimulés : prolifération de mélanocytes, transfert des mélanosomes, activation de la tyrosinase, augmentation du nombre de dendrites. Plusieurs facteurs solubles sécrétés par les kératinocytes sous l'influence du rayonnement UV sont impliqués dans la pigmentation facultative. L' α -MSH, l'ACTH, des prostaglandines, l'endothéline 1 et de nombreux facteurs de croissance stimulent ainsi la mélanogenèse et donc le bronzage [17,18].

On a récemment démontré le rôle de la protéine p53 dans la pigmentation facultative. En effet, les taux de p53 (facteur de transcription, suppresseur de tumeur) sont augmentés dès la troisième heure suivant l'exposition.

p53 se fixe sur le promoteur du gène POMC dans les kératinocytes, ce qui provoque l'augmentation de son expression, l'augmentation d' α -MSH et d'ACTH, puis la cascade de réactions débouchant sur la synthèse des mélanines [17,22,23].

D'autres voies de signalisation sont impliquées dans la genèse du bronzage :

- la voie de SOX9 : dès la deuxième heure après l'exposition, la quantité de SOX9 (facteur de transcription) est augmentée. SOX9 stimule les promoteurs de MITF et de TRP2 [23] ;
- la voie du NO ;
- la voie des PKC ;
- la voie de la PI3 kinase : l'inhibition de la phosphatidylinositol-3-kinase stimule la mélanogenèse et la dendritogenèse [14] ;
- la voie de p38/USF1 : suite à la stimulation par le rayonnement solaire, USF1 (upstream stimulating factors) est phosphorylé par p38. USF1 augmente alors l'expression des gènes de la pigmentation POMC, MC1R, tyrosinase [24].

2.3 La couleur des yeux

2.3.1 Anatomie de l'œil

L'œil est l'organe de la vision (Figure 13). Il capte la lumière grâce à des pigments, présents au niveau de la rétine, pour former une image.

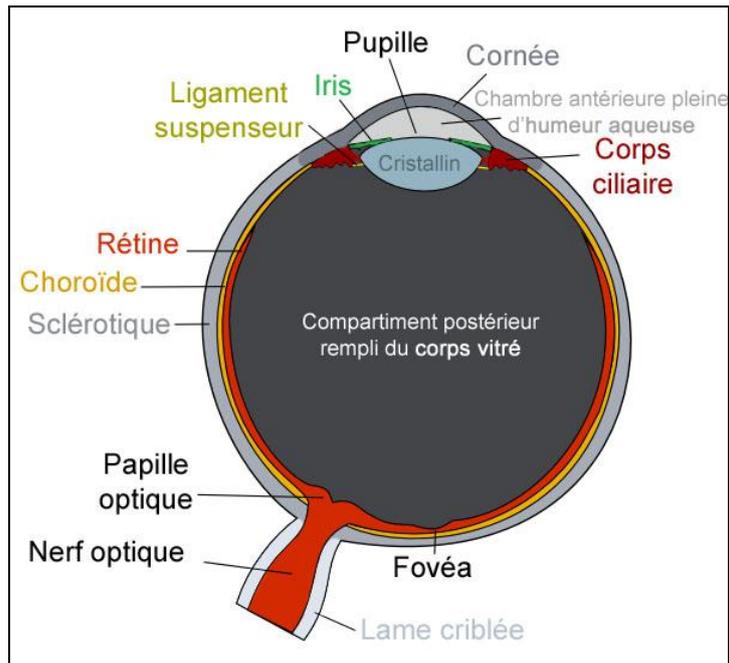


Figure 13: Schéma anatomique de l'œil humain.

La rétine est formée de cellules sensorielles (cônes et bâtonnets) et de cellules nerveuses, les neurones.

La choroïde est une membrane vascularisée qui assure la nutrition de la rétine. Elle représente 80% du tissu uvéal et est épaisse d'environ 2 mm [25]. Elle contient des mélanocytes à l'intérieur desquels de la mélanine est produite. Les mélanines lui donnent une couleur brun foncé afin que les rayons ne pénètrent que par la pupille. La choroïde forme en avant l'iris. L'iris est percé en son centre par la pupille qui se dilate ou se contracte selon l'intensité lumineuse.

2.3.2 La couleur des yeux

La couleur des yeux est un caractère polygénétique et est principalement déterminée par la quantité et le type de pigments présents dans l'iris. Cette pigmentation est essentielle dans le contrôle de l'ouverture de la pupille et dans la filtration des UV.

La mélanogenèse uvéale commence dès la vingtième semaine de vie embryonnaire et se termine quelques mois après la naissance. L'iris atteint sa teinte définitive à l'âge de 6 mois. Les mélanocytes sont ensuite quiescents et ne fabriquent plus de mélanine. Contrairement aux mélanocytes de la peau, les mélanocytes choroïdiens n'entretiennent pas de relation avec les autres types cellulaires du tissu uvéal [25].

3 Physiopathologie du vitiligo

3.1 Généralités et épidémiologie

Le terme « vitiligo » est issu du latin *vitulum* qui signifie « tache blanche ».

Le vitiligo est une dermatose acquise caractérisée par l'apparition de plaques blanches bien délimitées par une bordure convexe hyperpigmentée. Ces taches correspondent à une destruction localisée des mélanocytes.

Cette pathologie est relativement fréquente, puisqu'elle touche environ 1 % de la population mondiale (entre 0,1 et 8,8 % selon les pays) [26] sans distinction d'âge, de sexe, de race, ni d'ethnie. Dans la moitié des cas, le vitiligo débute avant l'âge de 20 ans et dans 70 à 80 % des cas avant 30 ans [26].

Toutes les parties du corps peuvent être atteintes avec une prédominance pour le visage, les pieds, les mains, autour des orifices (bouche, yeux...) et au niveau des zones de frottements (articulations, plis, parties génitales...). Les plaques de vitiligo ont tendance à s'étendre avec le temps, de nouvelles taches pouvant apparaître. La maladie peut évoluer vers une dépigmentation totale ou rester localisée.

Cette affection cutanée n'est ni contagieuse, ni infectieuse, ni douloureuse. Sa gravité réside exclusivement dans la souffrance morale et psychologique qu'elle engendre à cause de l'aspect inesthétique que prend la peau.

Le contraste entre les zones de peau décolorées et celles encore pigmentées est d'autant plus visible que la peau est foncée.

3.2 Facteurs prédisposants et facteurs déclenchants

3.2.1 Histoire familiale

La transmission héréditaire du vitiligo n'est pas la règle mais elle est observée dans, environ, un tiers des cas. Plusieurs études ont montré qu'un des facteurs prédisposants à cette maladie est d'avoir des antécédents familiaux de vitiligo. Ainsi, l'étude menée par Gopal en 2007 montre que 36 % des cas étudiés ont des antécédents familiaux de vitiligo dont 22 % avec une parenté au premier degré et 14 % au second degré [27].

Une autre étude datant de 2002 suggère l'existence de deux modes de transmission génétique. Chez les patients touchés par le vitiligo avant l'âge de 30 ans, la transmission semble suivre, la plupart du temps, un mode dominant avec une pénétrance incomplète¹. Chez les sujets touchés après l'âge de 30 ans, la prédisposition au vitiligo serait due à plusieurs facteurs : une transmission génétique récessive et l'exposition à des facteurs environnementaux [28].

3.2.2 Facteurs environnementaux

Chez les sujets génétiquement prédisposés au vitiligo, les facteurs environnementaux jouent le rôle de révélateurs : ils vont faire apparaître les taches.

L'exposition à des produits chimiques, la prise de certains médicaments (influximab par exemple), le stress, les infections, etc. semblent induire l'apparition de dépigmentations chez les sujets prédisposés (Figure 14).

¹ La pénétrance est la probabilité qu'un individu présente le phénotype pathologique sachant qu'il a le génotype à risque. La pénétrance est dite complète si cette probabilité est égale à 1 et incomplète si elle est inférieure à 1.

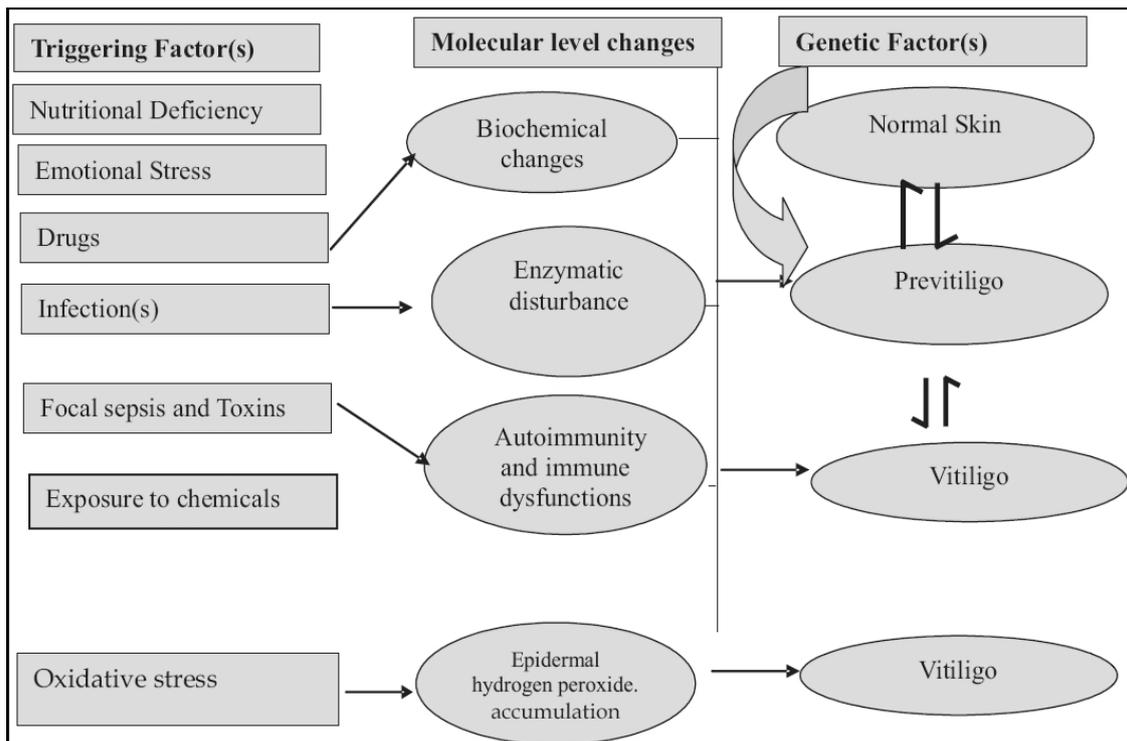


Figure 14: Facteurs déclenchants et leur rôle dans la pathogenèse [26].

De même, les frictions répétées, des blessures, des traumatismes et des coups de soleil peuvent être à l'origine du déclenchement d'un vitiligo.

3.3 Description clinique

Le vitiligo se présente sous forme de plaques achromiques apparaissant sur le corps. La taille, le nombre, la forme, la distribution et l'évolution de ces taches est variable d'un individu à l'autre. La taille des plaques varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres (Figure 15) [26, 29].



Figure 15: Exemples de lésions de vitiligo [29].

On distingue plusieurs formes de vitiligo : le vitiligo localisé ou focal, le vitiligo segmentaire, le vitiligo généralisé ou vulgaire et le vitiligo universalis [30].

3.3.1 Le vitiligo localisé ou focal

Cette forme est caractérisée par plusieurs macules isolées, limitées en nombre et en taille. La distribution des plaques est asymétrique. Le vitiligo localisé peut évoluer vers un des autres types ou rester stable. Il est souvent résistant aux traitements.

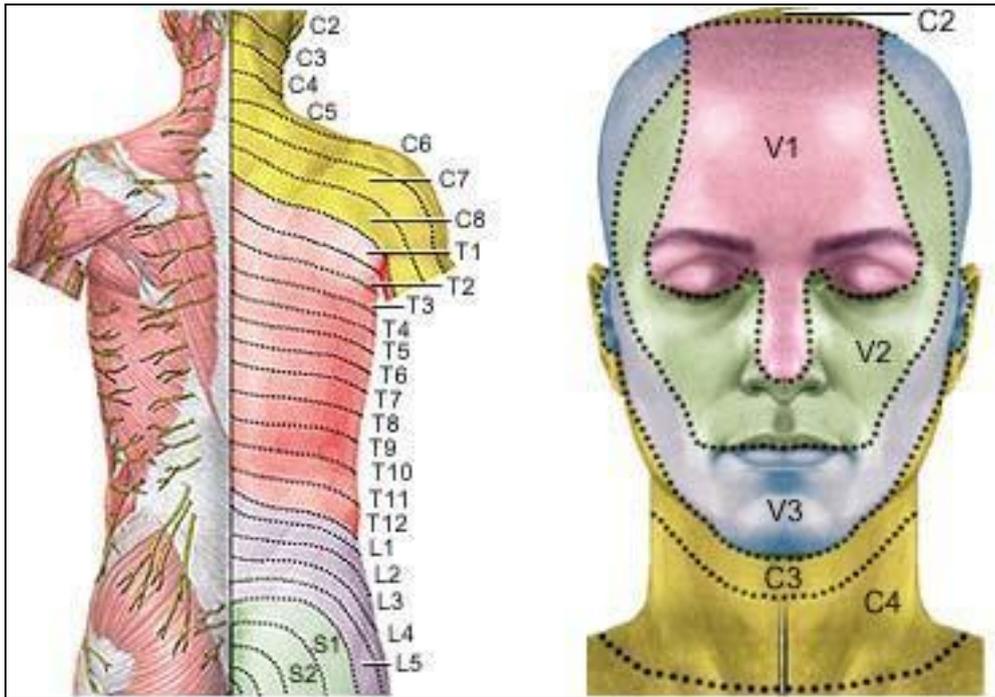
3.3.2 Le vitiligo segmentaire

Ce type de vitiligo se présente sous la forme de macules unilatérales qui suivent une distribution dermatomale (c'est-à-dire correspondant à un nerf particulier) (Figure 16).



Figure 16: Exemples de vitiligo segmentaire [29].

Dans plus de 50 % des cas, c'est la zone du nerf trijumeau qui est atteinte, vient ensuite la zone du cou (23 %) et du tronc (17 %) (Figure 17) [30,31].



Les vertèbres sont classées par des lettres: C pour les cervicales, T pour les thoraciques, L pour les lombaires et S pour les sacrées. Le nerf trijumeau ou Vème nerf crânien est représenté par V.

Figure 17: Représentation des dermatomes [31].

3.3.3 Le vitiligo généralisé ou vulgaire

C'est la forme la plus courante de vitiligo (près de 90 % des cas) [32]. On observe plusieurs macules plus ou moins étendues, souvent bilatérales et symétriques.

Les lésions sont situées principalement au niveau des zones de frottements (plis, articulations, organes génitaux...), des extrémités (pieds, mains) et du visage (bouche, yeux, nez) (Figure 18).



Figure 18: Exemples de vitiligo vulgaire [29].

Bien que dans certains cas une repigmentation spontanée soit observée, le vitiligo vulgaire évolue le plus souvent vers une dépigmentation totale (vitiligo universalis).

L'évolution vers le vitiligo universalis se fait par poussées, au décours de traumatismes physiques (égratignures, frictions...), c'est le phénomène de *Koebner* [33] ou psychoaffectifs (émotion, stress...).

Trois stades sont décrits pour ce type :

- stade 1 : les taches sont peu pigmentées, quelques mélanocytes persistent ;
- stade 2 : les mélanocytes épidermiques ont totalement disparu mais les mélanocytes folliculaires persistent. Les taches sont décolorées mais les poils restent noirs ;
- stade 3 : les mélanocytes folliculaires ont disparu à leur tour, les poils sont dépigmentés [34].

3.3.4 Le vitiligo universalis

C'est la forme la plus étendue, le stade ultime de l'évolution des autres formes. On observe une dépigmentation plus ou moins totale de l'épiderme et des poils. La dépigmentation touche 80 % ou plus de la surface corporelle (Figure 19) [35].



Figure 19: Vitiligo universalis [29].

Les mélanocytes de l'œil et de l'oreille peuvent aussi être atteints. Ainsi, dans 40 % des cas on observe une dépigmentation de la choroïde et dans 16 % des cas une hypoacousie [32].

3.3.5 Autres formes

Il existe d'autres formes de vitiligo, moins courantes.

3.3.5.1 Le vitiligo ponctué

Il correspond à l'apparition de plusieurs centaines de petites macules de taille inférieure ou égale à 2 mm avec une distribution aléatoire, « en confettis » [35].

3.3.5.2 Le vitiligo bleu

Les macules de vitiligo se développent, alors, sur un site d'hyperpigmentation post-inflammatoire [35].

3.3.5.3 Le vitiligo muqueux

Cette forme ne touche que les muqueuses : lèvres, organes génitaux (Figure 20)...



Figure 20: Vitiligo muqueux chez un homme de 30 ans [29].

3.3.5.4 Le vitiligo avec pourtour inflammatoire

Dans ce cas, les macules sont entourées d'une bordure érythémateuse, l'exposition au soleil pouvant rendre les macules, elles-mêmes, érythémateuses. Les plaques peuvent être à l'origine de prurit [28,30]

3.3.5.5 Le vitiligo moucheté

Il existe alors des zones restant pigmentées au sein des plaques de vitiligo, notamment autour des poils. Ceci est expliqué par la persistance des mélanocytes pileux [34].

3.3.5.6 Le vitiligo tri-, quadri- ou pentachrome

Il s'agit de la coexistence de taches de différentes couleurs (Figure 21).



Figure 21: Vitiligo d'aspect trichrome [29].

3.4 Classification

Plusieurs classifications sont utilisées pour définir les différents types de vitiligo.

3.4.1 Classification de Jerret et Szabo

En 1956, Jerret et Szabo ont classé le vitiligo en deux catégories en fonction de l'absence complète (vitiligo de type I ou vitiligo absolu) ou relative (vitiligo de type II ou vitiligo partiel) de mélanocytes [26].

3.4.2 Classification de Koga

En 1977, Koga, grâce à des injections locales de physostigmine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase), révèle que la distribution dermatomale des lésions de vitiligo est associée à une anomalie de fonctionnement du nerf sympathique qui innerve la zone de peau concernée. A l'inverse, les lésions qui ne sont pas distribuées de façon dermatomale, ne sont pas associées à ce type d'anomalies.

Cette étude lui permet de définir deux types de vitiligo, le type A ou type non-segmentaire qui correspond au vitiligo distribué de façon non-dermatomale et le type B ou vitiligo segmentaire pour lequel les lésions répondent à une répartition dermatomale.

Il émet l'hypothèse que le vitiligo de type B est lié à une anomalie du nerf sympathique du dermatome concerné et que le vitiligo de type A est dû à une perturbation des mélanocytes pour laquelle il suspecte un mécanisme auto-immun.

Ces deux types diffèreraient donc dans leur présentation clinique, mais aussi dans leur pathogénie [36].

Le vitiligo de type A est le plus commun. Les lésions apparaissent à n'importe quel âge et évoluent plus ou moins rapidement par l'intermédiaire, notamment, du phénomène de *Koebner*. Le vitiligo de type B suit une évolution différente. Après une phase initiale d'extension rapide, les lésions deviennent relativement stables. Le type B est associé à moins de maladies auto-immunes que le type A [37].

3.4.3 Classification de Nordlund

En 1982, Nordlund propose une classification du vitiligo selon la distribution des lésions.

La forme localisée est subdivisée en vitiligo focal et vitiligo segmentaire. La deuxième forme, généralisée est subdivisée en vitiligo vulgaire, universalis et acrofacial (ne touchant que le visage et les extrémités) [35,37].

Lerner en 1959 utilisa une classification assez similaire, en définissant trois groupes : le vitiligo localisé (focal et segmentaire), le vitiligo vulgaire et le vitiligo universalis [26].

3.4.4 Classification de Behl

Cette nouvelle classification apparue en 2003, est basée sur le stade d'évolution du vitiligo. Dans le type V1 ou vitiligo progressif, de nouvelles lésions apparaissent et les plus anciennes se développent alors que le type V2 correspond au vitiligo quiescent, qui est relativement stable (pas de nouvelles lésions, stabilisation des anciennes, parfois régression des lésions) [26].

3.5 Pathologies associées

3.5.1 Liées à la destruction mélanocytaire

Les mélanocytes sont présents non seulement dans la peau et les follicules pileux, mais aussi dans les yeux et le système nerveux. En conséquence, les dépigmentations liées au vitiligo peuvent s'accompagner d'autres pathologies causées par la destruction des mélanocytes.

3.5.1.1 Atteinte auriculaire

Le labyrinthe membraneux de l'oreille interne, en particulier la rampe vestibulaire, contient des mélanocytes. Ceux-ci peuvent être touchés lors d'un vitiligo, des problèmes auditifs pouvant alors survenir.

L'étude de Gopal montre une hypoacousie chez 20 % des patients souffrant de vitiligo (contre moins de 1 % dans la population générale) [38]. Cette diminution de l'acuité auditive semble survenir à n'importe quel stade et pour n'importe quel type de vitiligo. Les hommes sont aussi touchés que les femmes et tous les groupes d'âge sont atteints [27].

3.5.1.2 Atteinte oculaire

Les mélanocytes sont présents dans l'iris et la choroïde de l'œil. Des atteintes oculaires ont été observées chez 66 % des patients vitiligineux. Des taches dépigmentées sur l'iris sont observées dans 23 % des cas (Figure 22), une coloration de la chambre antérieure de l'œil dans 18 % des cas, des uvéites chez 5 % des sujets, une dégénération de la choroïde et de la rétine chez 11 % des patients [39].

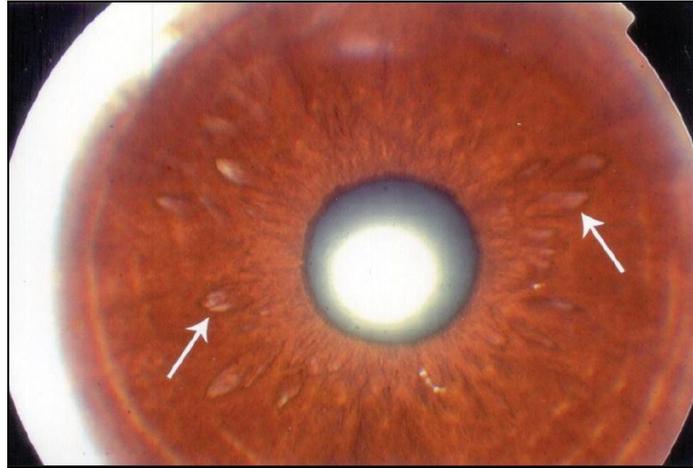


Figure 22: Taches dépigmentées sur l'iris chez un patient vitiligineux [27].

L'étude de Gopal ne montre que 16 % d'atteinte oculaire, contre 5 % dans la population normale ce qui est tout de même significatif. De plus, il semble que les patients souffrant de vitiligo généralisé soient plus enclins à développer une atteinte oculaire que les patients souffrant de vitiligo localisé [27].

Le plus souvent il n'y a pas de perte de l'acuité visuelle. Il est important que les patients atteints de vitiligo soient suivis régulièrement par un ophtalmologiste qui détectera rapidement une éventuelle chorioretinite (caractérisée par l'aspect tigröide de la rétine) [40].

3.5.1.3 Atteinte neurologique

On retrouve aussi des mélanocytes dans les leptoméninges. Dans le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), qui touche surtout les asiatiques, on note une association de symptômes cutanés, auriculaires, oculaires et neurologiques.

La pathogénie de cette maladie n'est pas très bien comprise. On soupçonne un mécanisme auto-immun dirigé contre des composants antigéniques communs à tous les mélanocytes. La maladie se déroule en trois phases. La phase prodromique associe des symptômes neurologiques (céphalées, vertiges, hémiparésie, hémiplégie...) à des signes moins spécifiques (fièvre, nausées...). Survient ensuite la phase ophtalmologique avec photophobie, douleurs oculaires, panuvéïte, voire décollement rétinien. La phase de convalescence est caractérisée par le développement des signes cutanés : vitiligo, poliose et alopecie [38,40,41].

3.5.1.4 Atteinte cutanée

En plus de dépigmentations cutanées, les patients souffrant de vitiligo présentent parfois d'autres signes dermatologiques. On retrouve fréquemment (7 à 10 % des cas) une pelade ou alopecie areata (Figure 23), maladie auto-immune entrainant une perte des cheveux et des poils par plaque.



Figure 23: Alopecie areata [29].

On peut aussi assister à une poliose (Figure 24), c'est-à-dire, une décoloration localisée des poils, cils, sourcils et des cheveux (18 à 45 % des cas).



Figure 24: Poliose des cils chez une jeune fille [29].

Une canitie précoce (grisonnement puis blanchiment des cheveux) apparait dans 7 à 37 % des cas [26,27].

Le vitiligo peut parfois être associé à des halos naevi (Figure 25). Il s'agit de lésions de dépigmentation qui entourent un grain de beauté. Souvent le naevus disparaît progressivement et seule une tache blanche subsiste. Ce phénomène est rencontré chez 2 à 35 % des patients vitiligineux [26,27].



Figure 25: Halo naevus [29].

3.5.2 Troubles auto-immuns associés au vitiligo

De nombreuses études ont montré que chez les patients souffrant de vitiligo le risque de développer une autre pathologie auto-immune est plus important que dans la population générale.

3.5.2.1 Affections thyroïdiennes (AT)

Le vitiligo est fréquemment associé à des pathologies de la thyroïde, telles que des thyroïdites ou des maladies de Basedow-Graves.

La thyroïdite correspond à une inflammation de la glande thyroïde pouvant entraîner sa destruction. Les thyroïdites ont plusieurs causes connues : elles peuvent être d'origine infectieuse (thyroïdite de De Quervain) ou auto-immune (thyroïdite de Hashimoto).

Plusieurs études ont montré la plus grande fréquence de thyroïdites auto-immunes chez les patients vitiligineux que dans la population contrôlée. Ainsi, dans l'étude de Zettinig, 21 % des patients vitiligineux souffrent d'une AT contre 3 % dans l'échantillon de contrôle [42]. Cette étude rapporte aussi les résultats de six autres investigations réalisées entre 1968 et 1994 qui montrent l'importance de la prévalence d'AT (de 7 à 30 %) dans la population vitiligineuse par rapport à la population générale (environ 1 %).

3.5.2.2 Diabète insulino-dépendant

En 1985, Gould montre que les patients atteints de diabète de type 1 ont plus de risques de développer un vitiligo. Ainsi, 3,6 % des diabétiques de type 1 de l'étude ont un vitiligo contre 1 % de la population générale. La réciproque n'est pas vraie puisque chez les gens atteints de vitiligo la prévalence de diabète de type 1 est identique à celle du reste de la population [38,43].

En 2007, Gopal démontre le contraire puisque, selon son étude, le diabète de type 1 est présent chez 16 % des patients atteints du vitiligo [27].

3.5.2.3 Maladie d'Addison

La maladie d'Addison ou insuffisance surrénalienne chronique primaire, est une maladie endocrinienne rare caractérisée par le défaut de sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales, les glucocorticoïdes (cortisol) et les minéralocorticoïdes (aldostérone). Ses manifestations sont un brunissement de la peau, une asthénie et un amaigrissement. Sa cause est la plus souvent auto-immune. C'est une maladie rare, puisqu'elle ne touche que 50 personnes pour 1 million d'habitants.

Selon l'étude d'Alkhateeb en 2003, 0,38 % des patients atteints de vitiligo souffriraient de cette pathologie, ce qui est 76 fois plus élevé que dans la population générale [38,44].

3.5.2.4 Anémie pernicieuse

L'anémie pernicieuse ou maladie de Biermer est causée par une carence en vitamine B12 due à l'absence de facteur intrinsèque dans la muqueuse gastrique. Actuellement, on pense qu'à l'origine de cette maladie, se trouve une auto-immunisation contre la muqueuse gastrique.

Toujours selon l'étude d'Alkhateeb, 1,9 % des patients ayant déclaré un vitiligo ont une anémie pernicieuse contre 0,15 % dans la population générale [44].

3.6 Diagnostic de vitiligo

3.6.1 Diagnostic clinique

Le plus souvent, le diagnostic de vitiligo est posé d'après l'observation clinique : l'examen visuel montre des macules achromiques d'un blanc uniforme bien délimitées par une bordure convexe qui, habituellement, augmente en taille avec le temps (Figure 26). Il n'y a pas de phénomène inflammatoire associé. La surface des macules n'est pas squameuse, la sensibilité est normale, le prurit est inconstant [32].



Figure 26: Zones de dépigmentation délimitées par une bordure convexe hyperpigmentée [29].

La localisation des macules (zones de frottements, péri-orificielles ou lésions unilatérales) est un indicateur supplémentaire pour le diagnostic.

Après une exposition solaire, les zones dépigmentées deviennent facilement érythémateuses. On remarque souvent une hyperpigmentation des zones marginales [32].

L'examen sous lampe de Wood (lumière ultra-violette) permet de mieux apprécier la délimitation sur une peau claire mais surtout de voir si le déficit mélanocytaire est partiel ou total (Figure 27).

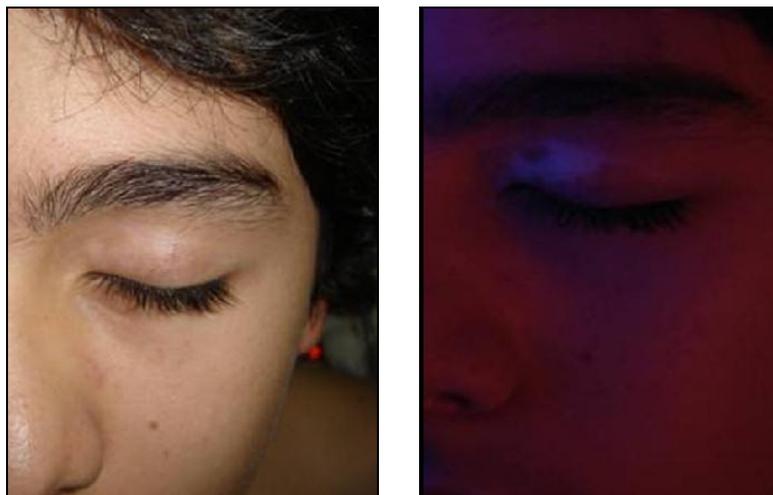


Figure 27: Examen clinique d'une tache dépigmentée sans et avec lampe de Wood [29].

3.6.2 Examens complémentaires

3.6.2.1 La biopsie cutanée

La biopsie cutanée est souvent inutile pour poser un diagnostic de vitiligo, mais elle peut être utilisée pour faire le diagnostic différentiel dans certaines situations. La biopsie d'une plaque de vitiligo montre l'absence partielle ou totale de mélanocytes et de mélanines (Figure 28).

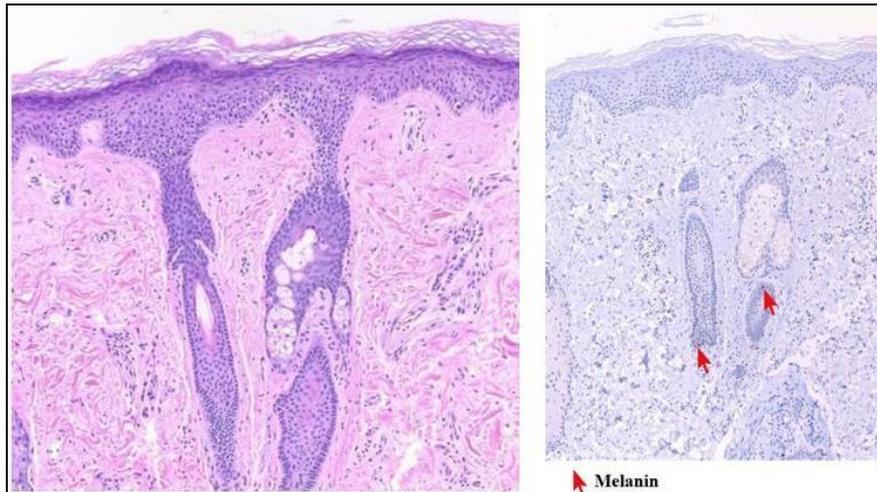


Figure 28: Observation au microscope (10x) d'un tissu normal et d'un tissu atteint de vitiligo (des grains de mélanines persistent dans les follicules pileux) [29].

Les mélanocytes et les kératinocytes des zones lésées présentent des anomalies morphologiques et structurelles. Pour les mélanocytes, il s'agit d'un cloisonnement des mélanosomes, une dilatation du réticulum endoplasmique, d'anomalies de contact entre cellules et d'altérations vacuolaires.

Les kératinocytes, quant à eux, sont caractérisés par une dégénérescence vacuolaire, un gonflement de la membrane des organelles et une condensation du cytoplasme. De plus, il a été observé, une diminution des contacts intercellulaires [45].

3.6.2.2 Notion de surface corporelle atteinte

Il est important de déterminer la surface corporelle atteinte par le vitiligo. Cela permettra ensuite de mesurer l'évolution de la maladie ou la régression des symptômes suite aux traitements.

Pour cela plusieurs outils sont utilisés :

- l'échelle VASI (Vitiligo Area Scoring Index) élaborée par Hamzavi en 2004, est dérivée de l'échelle PASI (Psoriasis Area Scoring Index). Le corps est divisé en cinq régions : mains, bras, pieds, jambes, tronc. La tête et le cou sont considérés séparément. Pour chaque région du corps, le VASI est calculé par le produit de l'étendue de la tache en unité de main (une main représente 1% de la surface corporelle) et la gravité de la dépigmentation à l'intérieur de chaque plaque. La valeur totale du VASI est ensuite calculée par la formule $VASI = \sum$ (étendue de chaque région x gravité) et est comprise entre 0 et 100 [46] ;
- la règle des neuf développée par le VETF (Vitiligo European Task Force) en 2006, dérivée de la règle des neuf de Wallace utilisée pour mesurer l'étendue de la surface corporelle atteinte chez un patient brûlé. Considérant qu'une main représente 1% de la surface cutanée, la règle des neuf attribue des multiples de 9% de la surface corporelle totale à différents territoires cutanés : 9% pour la tête et le cou, 9% pour chaque membre supérieur, 18% pour chaque membre inférieur, 18% pour chaque face du tronc et 1% pour le périnée. Les mains et les pieds sont appréciés séparément et globalement comme une seule aire. Deux autres paramètres sont pris en compte : le « staging » ou sévérité de la plus large macule de chaque région, notée de 0 (pigmentation normale) à 4 (dépigmentation totale) et le « spreading » ou progression de la maladie appréciée par une échelle simple : +1, évolutif ; 0, stable ; -1, régressif [47] (Annexe 1) ;
- d'autres échelles imitant des scores d'autres pathologies sont parfois utilisées, le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) qui se base sur l'étendue, l'intensité et des signes subjectifs et la table de Lund et Browder, plus précise que la règle des neuf pour les enfants [47].

3.6.2.3 Recueil de données

Il est important de collecter les informations que le patient peut donner. Les questions à poser au patient concernent : son phototype, son origine ethnique, l'âge auquel la maladie a débuté, l'activité de la maladie (stable, progressive, repigmentation), la présence ou non du phénomène de Koebner, les facteurs déclenchants et aggravants, les antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes et de vitiligo, les traitements en cours et les traitements déjà essayés, la présence d'halo naevi, de poliose... Des photographies doivent aussi être prises [47] (Annexe 2).

3.6.2.4 Examens sanguins

Comme il a été dit précédemment, le vitiligo est souvent associé à d'autres pathologies auto-immunes. C'est pourquoi le clinicien demande souvent un bilan biologique avec numération globulaire complète, test de la fonction thyroïdienne (TSH, anticorps antithyroïdiens) et glycémie à jeun [30].

3.6.3 Diagnostic différentiel

Le vitiligo présente beaucoup de similitudes dans l'apparence clinique avec d'autres pathologies cutanées telles que le piébaldisme, le pityriasis versicolor, l'hypopigmentation post-inflammatoire après un psoriasis ou une syphilis, la lèpre, la sclérose tubéreuse, la sclérodermie diffuse ou localisée (morphea), le naevus, le lichen scléreux...

Il faut tenir compte des autres symptômes que présente le sujet afin de définir un diagnostic (Figure 29).



Voici quelques exemples de diagnostic différentiel :

- le pityriasis versicolor : cette atteinte cutanée est bénigne et causée par un champignon, les lésions sont de couleurs variables de dépigmentées à hyperpigmentées. Un examen mycologique permet de faire le diagnostic ;
- la sclérose tubéreuse : c'est une maladie génétique comportant des manifestations cutanées, cardiaques, cérébrales (retard mental, épilepsie) et rénales. Des taches hypomélaniques ou achromiques sont visibles sur la peau, elles siègent sur le tronc et la racine des membres (aspect en feuille de sorbier-« ash-leaf spot »). La sclérose tubéreuse peut être confondue avec le vitiligo ponctué ;

- la sclérodermie systémique : c'est une maladie rare associant un syndrome de Raynaud, des atteintes viscérales (cœur, poumons, reins, système digestif), cutanées et neuromusculaires. La sclérodermie localisée ou morphea est caractérisée par des atteintes cutanées ;
- le syndrome de Waardenburg : c'est une maladie génétique associant une surdité avec des anomalies de la pigmentation de la peau, des cheveux et/ou de l'iris. La pigmentation des lésions est variable, de dépigmentées à hyperpigmentées, mais stable. Souvent, les patients présentent un piébaldisme, c'est-à-dire un albinisme partiel accompagné d'une mèche blanche frontale ;
- le vitiligo associé à un mélanome : parfois un vitiligo se développe chez les sujets atteints d'un mélanome. La différence entre le vitiligo associé au mélanome et le vitiligo commun réside dans leurs localisations. Le premier commence sur le tronc ou le menton et s'étend en périphérie alors que le second débute aux extrémités pour ensuite atteindre la zone centrale du corps. Le vitiligo associé à un mélanome apparaît le plus souvent à distance du mélanome [40].

3.7 Étiologies

La pathogénie du vitiligo est, aujourd'hui encore, assez mal définie. On sait que cette pathologie est causée par la perte progressive et chronique des mélanocytes de l'épiderme et des follicules pileux mais la cause de cette destruction reste mal connue. Plusieurs mécanismes ont été proposés mais aucun n'est totalement accepté.

3.7.1 Susceptibilité génétique

Comme nous l'avons vu précédemment, le vitiligo est parfois associé à des pathologies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite, diabète, anémie pernicieuse, etc.). De plus, dans certains cas, les patients présentant un vitiligo ont des antécédents familiaux de vitiligo ou d'autres pathologies auto-immunes. Ces deux arguments vont dans le sens d'une susceptibilité génétique à développer un vitiligo ou une maladie auto-immune.

Beaucoup de gènes ont été impliqués dans le vitiligo [48,49,50] :

- NALP1 (ou SLEV1) code pour la protéine NACHT leucine-rich-repeat 1 qui est un activateur de l'immunité innée. En effet, NALP1 fait partie d'une cascade de régulation de l'inflammation et de la mort cellulaire incluant les cellules immunitaires. NALP1 est exprimée à haut niveau dans les cellules T et les cellules de Langerhans.

Parmi les produits inflammatoires de NALP1, on trouve les caspases 1 et 5, enzymes chargées de l'activation de cytokines pro-inflammatoires telles que l'il-1 β et l'il-18. L'étude de ce gène a montré que certains variants de NALP1 sont associés à une susceptibilité accrue aux maladies auto-immunes [51] ;

- certains allèles de PTPN22 sont associés à une susceptibilité accrue pour le vitiligo généralisé et les maladies auto-immunes auxquelles le vitiligo est parfois associé. Le gène PTPN22 code pour une tyrosine phosphatase, sa modification désinhibe l'activation des cellules T [52] ;
- beaucoup d'études concernant les loci HLA ont été réalisées et ont montré une association significative entre les allèles HLA et une prédisposition pour le vitiligo et les autres maladies auto-immunes. Par exemple, l'haplotype HLA A25-Cw*0602-DQA1*0302 semble associé au vitiligo généralisé ;
- le gène VIT1 (ou FBXO11) est down-régulé chez les sujets présentant un vitiligo. Ce gène est impliqué dans la réparation de l'ADN et la diminution de son expression provoque une augmentation des lésions de l'ADN. La modification de ce gène semble être associée au vitiligo [53] ;
- le gène CTLA4 code pour un récepteur exprimé par les cellules T et impliqué dans la prolifération de ces cellules. C'est un inhibiteur de l'activation des cellules T. Des mutations de ce gène sont incriminées dans certaines maladies auto-immunes. Certains auteurs considèrent qu'il a un rôle dans le vitiligo alors que d'autres ont prouvé le contraire [52] ;
- AIS1 (autoimmune susceptibility 1) apparait comme être un locus de susceptibilité à des maladies auto-immunes (vitiligo et maladie d'Hashimoto) [54] ;
- AIS2 et AIS3 sont deux autres loci impliqués dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes et au vitiligo. Spritz a ainsi démontré que le vitiligo généralisé pouvait être divisé en deux sous-catégories impliquant des loci ou allèles différents.

La première sous-catégorie correspond aux cas de vitiligo liés à des maladies auto-immunes et est associée aux loci AIS1, AIS2 et SLEV1.

La deuxième sous-catégorie regroupe les cas de vitiligo non liés aux maladies auto-immunes et associée au locus AIS3 [55] ;

- l'étude du gène KIT présente un intérêt dans la pathogenèse du vitiligo. KIT code pour le récepteur mélanocytaire c-kit dont le ligand est la cytokine SCF. Dans le vitiligo, l'expression de c-kit est diminuée provoquant la diminution de l'expression de MITF.

L'expression de Bcl-2, un des gènes cibles du facteur de transcription MITF, est aussi diminuée augmentant la susceptibilité des mélanocytes à l'apoptose. Cette perturbation pourrait expliquer la mort des cellules mélanocytaires ;

- FOXD3 code pour un facteur de transcription qui joue un rôle dans le développement des mélanoblastes. Des mutations de ce gène entraînent une augmentation de sa transcription, ce qui provoque une suppression du développement des mélanoblastes.

En tout, une vingtaine de gènes (Tableau II) seraient susceptibles de jouer un rôle dans la pathogénie du vitiligo. Malheureusement, beaucoup de ces gènes ne sont incriminés que par quelques études, insuffisantes pour distinguer les gènes réellement impliqués dans l'étiologie du vitiligo de la plupart des gènes dont l'expression est modifiée secondairement ou à cause des variations interindividuelles.

Gène	Chromosome	Produit	Implication
VIT1 (FBXO11)	2p21/16	Arginine méthyltransférase	Associé au vitiligo
PTPN22	1p13	Tyrosine phosphatase	Associé à maladies auto-immunes
CTLA4	2q33	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4	Associé à maladies auto-immunes
MBL2	10q11.2-q21	Mannose binding lectin	Associé au vitiligo
AIRE	21q22.3	Facteur de transcription	APS-1
NALP1(SLEV1)	17p13	NÄCHT leucine-rich-repeat protein 1	Associé à maladies auto-immunes
AIS1	1p31.3-p32-2		Associé à maladies auto-immunes
AIS2	7p		Associé à maladies auto-immunes
AIS3	8q		Associé au vitiligo
COMT	22q11.2	Catécholamine-O-méthyl transférase	Incertaine
MHC	6p21.3	Complexe majeur d'histocompatibilité	Associé à maladies auto-immunes
ESR	6q25.1	Récepteurs aux œstrogènes	Incertaine
CAT	11p13	Catalase	Incertaine
GCH1	14q22.1-q22.2	Enzyme limitant de la voie BH4	Incertaine
MYG1	12q13	?	Incertaine
VDR	12q12-q14	Récepteur pour la vitamine D	Incertaine
ACE	17q23	Enz. de conversion de l'angiotensine	Incertaine
FOXD3	1p32-p31	Facteur de transcription de la différenciation des mélanoblastes	Développement des mélanoblastes
KIT	4q12	Récepteur à SCF	Diminution de MITF
MITF	3p14.1-p12.3	Facteur de transcription	Diminution de Bcl-2, apoptose
LMP/TAP		Transport peptides, exprimés par CMH	Associé à maladies auto-immunes

Tableau II: Liste des gènes possiblement impliqués dans le vitiligo [49].

3.7.2 Théorie auto-immune

C'est la théorie la plus communément décrite et acceptée pour expliquer le vitiligo non segmentaire. Elle est étayée par plusieurs arguments :

- la coexistence, chez de nombreux malades, du vitiligo et d'une autre pathologie auto-immune (pathologie thyroïdienne, maladie d'Addison, anémie pernicieuse...) suggère leur appartenance à un même groupe d'affections ainsi que la présence, chez les patients vitiligineux d'auto-anticorps spécifiques d'organes (anti-thyroglobuline, anti-thyroxyperoxidase...) avant même le développement d'une maladie auto-immune. Ces patients ont un risque accru de développer ce type de pathologie, ce qui justifie leur surveillance clinique et biologique [56] ;
- comme nous l'avons vu précédemment, le vitiligo est parfois associé à un déficit en mélanocytes au niveau de l'oreille interne ou des yeux. Cela suppose une atteinte globale de tous les mélanocytes du corps humain, et donc l'action du système immunitaire dirigée contre des antigènes communs à tous les mélanocytes ;
- de plus, on note une bonne efficacité des traitements immunosuppresseurs topiques (corticoïdes, pimecrolimus...) sur le vitiligo, ce qui prouve encore une fois l'action du système immunitaire à l'encontre des mélanocytes [57].
- enfin, la greffe de peau d'une zone dépigmentée d'un patient atteint de vitiligo à des souris nude, se pigmente en 6 à 10 semaines, le nombre de mélanocytes augmente de façon très significative [58]. Ceci conforte la théorie auto-immune et suggère que les mélanocytes ne sont pas atteints d'un dysfonctionnement primaire ;
- pour finir, certaines publications rapportent le développement d'un vitiligo chez des sujets ayant reçus une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de cellules souches issues d'un donneur vitiligineux [59,60].

On ignore si cette hypothèse est la cause de la destruction des mélanocytes ou si elle n'en est que la conséquence. La théorie auto-immune comprend des mécanismes humoraux et/ou à médiation cellulaire anormaux (Figure 30) [61,62].

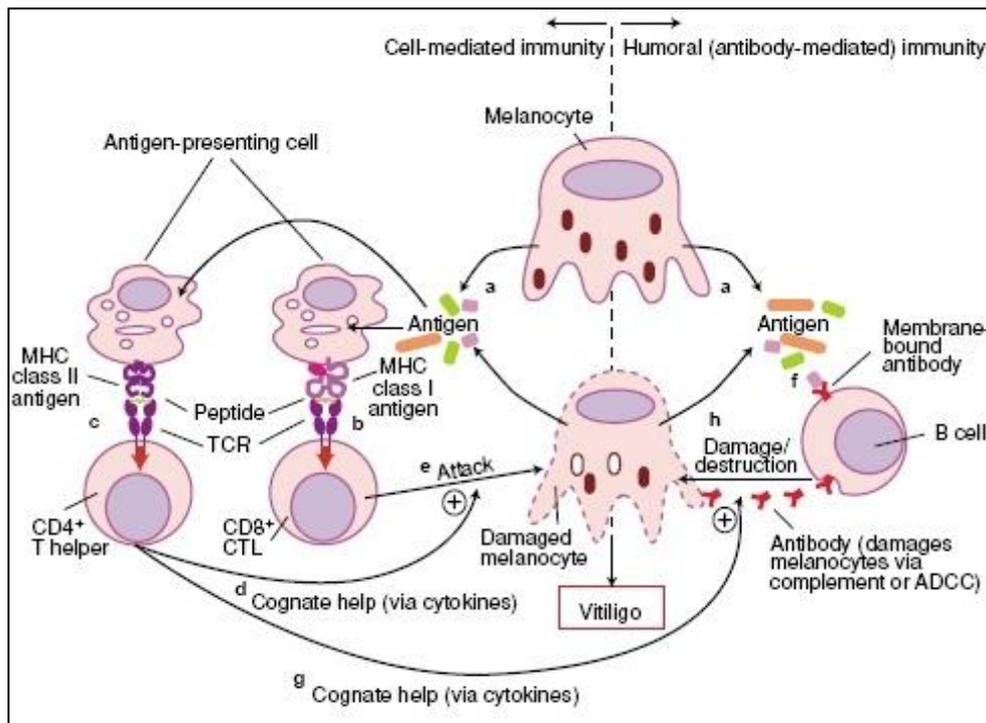


Figure 30: Résumé de la théorie auto-immune comprenant des mécanismes humoraux et cellulaires [62].

3.7.2.1 Auto-anticorps

Une quantité importante d'anticorps (Ac) dirigés contre des antigènes mélanocytaires est présente dans la circulation sanguine de la plupart des patients atteints de vitiligo, contrairement aux sujets sains [63]. Une relation a été établie entre le niveau d'Ac mélanocytaires et l'activité du vitiligo. Ainsi, 80% des patients ayant un vitiligo actif ont des auto-anticorps contre 0% des patients dont le vitiligo est stable et 0% des sujets indemnes du vitiligo [64]. De plus, une étude a prouvé qu'il existe une corrélation entre la présence d'anticorps et l'extension de la maladie.

Des auto-anticorps ont été détectés chez 50% des sujets présentant un vitiligo peu étendu (moins de 2% de la surface corporelle) et chez 93% des patients dont la dépigmentation représente 5 à 10% de la surface corporelle [65].

Les anticorps sont capables de détruire les mélanocytes. Ce fait a été prouvé en 1995 par l'injection d'immunoglobulines G (IgG) de patients malades à des souris nude ayant reçu une greffe de peau humaine normale. Par différentes techniques, l'étude a montré la diminution des mélanocytes et des pigments cutanés de la greffe [66].

La destruction des mélanocytes par les anticorps peut se faire de deux manières : par la voie classique du complément ou par l'activation de cellules immunocompétentes (lymphocytes Natural killers), c'est l'ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity) ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

Ceci a été prouvé *in vitro* par Norris. En ajoutant du sérum de patients vitiligineux dans une culture de mélanocytes humains, ceux-ci sont détruits rapidement par ces deux mécanismes [67].

Les anticorps retrouvés dans le sérum des patients atteints de vitiligo sont dirigés contre un ou plusieurs antigènes mélanocytaires. Différentes techniques sont utilisées pour détecter ces anticorps : immunoprécipitation, immunofluorescence indirecte, ELISA [68]...

Les antigènes ciblés sont :

- des antigènes de surface de poids moléculaire 35kDa, 40-45kDa, 75kDa, 90kDa et 150kDa. Les molécules de 40-45kDa, 75kDa (VIT 40/75) et 150kDa sont des antigènes tissulaires communs, alors que celles de 35kDa et 90kDa (VIT 90) sont spécifiques des cellules mélaniques. Cette observation suggère que l'atteinte des antigènes communs des cellules mélanocytaires est due à une plus grande sensibilité de ces cellules (par rapport aux fibroblastes ou au kératinocytes) aux dommages causés par le système immunitaire [69] ;
- des protéines intra-mélanocytaires (Tableau III) : tyrosinase (Song, 1994), TRP-1 (Kemp, 1998), TRP-2 (Kemp, 1997) et Pmel17 (Kemp, 1998). Les auteurs ne s'accordent pas sur le rôle véritable de ces antigènes. En effet, Song a trouvé, en 1994, que 61% des malades avaient des anticorps anti-tyrosinase alors que dans l'étude de Kemp de 1997, seuls 10,9% des patients possèdent des anticorps de ce type [70] ;
- un récepteur membranaire : MCH1R² (melanin-concentrating hormone receptor 1), pour lequel il existerait plusieurs anticorps correspondant à différents épitopes du récepteur [71,72]. Des anticorps anti-MCH1R ont été retrouvés dans le sérum de 16 % des patients atteints de vitiligo ;

² Hoogduijn et al en 2002 ont démontré que l'hormone de mélanoc-concentration (MCH) était un down-régulateur de l' α -MSH via le récepteur MCH1R situé à la surface des cellules pigmentaires. MCH semble jouer un rôle important dans la régulation de la fonction mélanocytaire.

- un facteur de transcription : SOX 10, des anticorps anti-SOX 10 sont retrouvés chez 3 % des patients vitiligineux [73].

Auteurs	Autoantigène	% patients réactifs	% contrôles (non malades) réactifs
Song	Tyrosinase	61%	0%
Baharav	Tyrosinase	38,80%	0%
Kemp	Tyrosinase	10,90%	0%
Okamoto	TRP-2	67%	2%
Kemp	TRP-2	5,90%	0%
Kemp	TRP-2	5,70%	0%
Kemp	Pmel17	5,90%	0%
Kemp	MCHR1	16,40%	0%
Hedstrand	SOX 10	3,00%	

Tableau III: Autoantigènes cibles identifiés et pourcentage de patients réactifs selon différentes études [68].

Par ailleurs, des anticorps dirigés contre des antigènes mélanocytaires (SOX 9 et SOX 10 (facteurs de transcription)) ont été retrouvés dans le sérum de patients atteints de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS1) [73]. L'APS1 est une maladie génétique rare se caractérisant par une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale auto-immune.

Elle est parfois associée au vitiligo et à d'autres pathologies auto-immunes. La maladie est due à une mutation du gène AIRE.

Les mélanocytes péri-lésionnels expriment de façon inappropriée le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Li a réussi à expliquer leur présence inhabituelle à la surface des mélanocytes.

Ce sont les auto-anticorps anti-mélanocytaires qui stimulent l'expression de HLA-DR et d'ICAM-1. Ils sont aussi à l'origine d'une sécrétion importante d'interleukine 8 (IL-8) par les mélanocytes. La présence du CMH-II à leur surface, fait des mélanocytes des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui peuvent induire une réponse immunitaire par stimulation des lymphocytes T helper (T CD4+) (Figure 31).

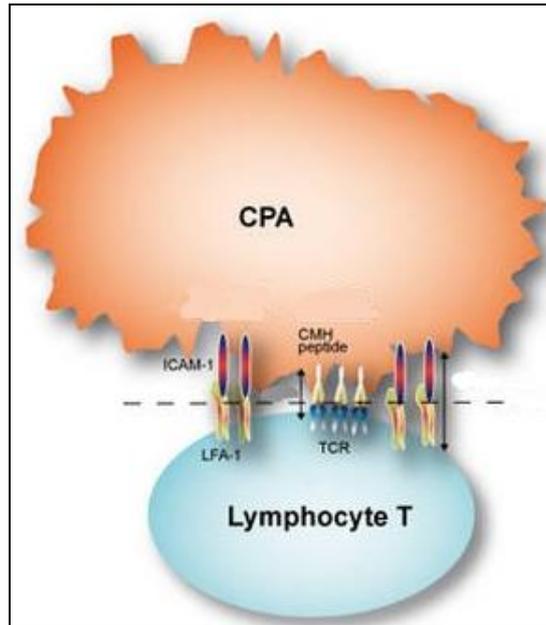


Figure 31: Interaction entre un lymphocyte T et une CPA (mélanoocyte) par les molécules ICAM-1 et CMAH-II.

ICAM-1 est une molécule d'adhésion cellulaire impliquée dans l'interaction entre les leucocytes et les cellules parenchymateuses. Elle joue un rôle essentiel dans les réactions immunitaires et inflammatoires. L'Il-8 est responsable du recrutement de cellules phagocytaires. Tous ces phénomènes conduisent à la destruction des mélanocytes [74].

Bien que la présence d'auto-anticorps dans le sérum des patients malades du vitiligo soit vérifiée par de nombreuses études, l'origine et le rôle de ces anticorps restent irrésolus.

Plusieurs hypothèses existent :

- la fabrication de ces anticorps chez certaines personnes résulterait d'une prédisposition génétique ;
- des réactions croisées avec des antigènes exprimés par d'autres cellules ou par des micro-organismes pourraient augmenter leur production ;
- la réponse immunitaire suivant un dommage causé aux cellules pigmentaires par un autre mécanisme pourrait engendrer la formation des anticorps qui exacerberaient alors cette situation ;
- les auto-anticorps pourraient aussi découler d'une réaction immunitaire mais sans avoir, à leur tour, de rôle dans la pathogénie du vitiligo [62].

Quant au mécanisme d'action des anticorps sur les mélanocytes, on soupçonne que ces cellules soient plus sensibles que les autres à l'action du système immunitaire. Une autre explication veut que les mélanocytes expriment préférentiellement ces antigènes, ce qui entraîne leur destruction sélective [69].

3.7.2.2 L'immunité à médiation cellulaire

A côté des facteurs humoraux, un mécanisme d'immunité à médiation cellulaire est impliqué dans la destruction des mélanocytes par le biais des lymphocytes T auto-réactionnels dirigés contre ces mélanocytes, de cytokines, de macrophages et de cellules de Langerhans. En revanche, aucun lymphocyte B n'a été détecté dans l'épiderme des patients atteints de vitiligo [75].

3.7.2.2.1 Lymphocytes T périphériques

Ogg a montré en 1998 la présence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de Melan-A/MART-1 et de la tyrosinase dans la circulation générale de patients atteints du vitiligo. Ces cellules expriment l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) typique des lymphocytes ayant un tropisme cutané alors que les lymphocytes T CD8+ anti-MART1 de donneur sain n'expriment pas le CLA [76]. Plus tard, des lymphocytes T dirigés contre la protéine gp100 ont été découverts. Ceux-ci seraient présents chez 88% des patients atteints de vitiligo [77,78].

Ces cellules sont impliquées dans l'immunothérapie du mélanome malin. Lors de l'injection de lymphocytes T CD8+ anti-MART1 destinés à détruire les cellules cancéreuses, des zones de dépigmentation sont apparues soulignant l'impact de ces lymphocytes aussi bien sur les cellules malades que sur les cellules saines. Cela constitue un véritable modèle pour mieux comprendre le vitiligo [79].

3.7.2.2.2 Lymphocytes T péri-lésionnels

En périphérie de la lésion vitiligineuse, on retrouve, par biopsie, des infiltrats de cellules T activées dans le derme et l'épiderme. Celles-ci sont présentes en petites quantités à cause, semble-t-il, du caractère minoritaire des mélanocytes dans la peau [61]. Le Pool a démontré la présence de lymphocytes T cytotoxiques et de macrophages en bordure des lésions de vitiligo inflammatoire et soupçonne que les causes du vitiligo inflammatoire et du vitiligo généralisé soient différentes [80]. En 2003, il a été démontré, par immunopolarisation, la présence de cellules T cytotoxiques activées en bordure des lésions de vitiligo généralisé.

Dans cet infiltrat cellulaire, on retrouve des lymphocytes T CD8 et des lymphocytes T CD4. Les cellules T CD8 sont majoritaires. Les lymphocytes CD4 activés (T_h1) sécrètent majoritairement des cytokines de type 1 (INF- γ) qui améliorent le trafic des lymphocytes T en augmentant l'expression de ICAM-1. Cette étude suggère que la destruction des mélanocytes par les lymphocytes T se fit, non seulement, par un phénomène de cytotoxicité, mais aussi par la modification du microenvironnement dermique en cytokines [81]. Ces cellules T expriment, pour la plupart, le CLA qui leur permet de passer à travers les vaisseaux en se liant à la sélectine E exprimée par l'endothélium pour se retrouver dans l'épiderme. Le CLA est donc indispensable à la destruction des mélanocytes. Comme nous l'avons vu précédemment, les mélanocytes des zones périlésionnelles expriment les molécules du CMH-II et ICAM-1, permettant le recrutement des lymphocytes T helper. Mais les mélanocytes peuvent aussi exprimer les molécules du CMH de type I, stimulant alors des lymphocytes T CD8. Les lymphocytes T cytotoxiques sont ensuite retrouvés juxtaposés aux mélanocytes. Ils sécrètent des protéines (Fas, granzyme B et perforine) capables d'induire l'apoptose des cellules cibles. De plus, cette étude a rapporté la présence de lymphocytes T CD8 spécifiques de l'antigène mélanocytaire melan-1/MART1, présence qui semble être corrélée à l'extension et à la gravité de la maladie [75].

3.7.2.2.3 Origine des lymphocytes T

Le rôle des cellules immunitaires T a été défini, leur origine est toujours à découvrir. Plusieurs explications sont avancées :

- une prédisposition génétique à la dérégulation du système immunitaire ;
- la réponse à une stimulation du système immunitaire par des antigènes mélanocytaires relargués hors de la cellule par des mécanismes non-immuns ;
- l'expression par les cellules mélanocytaires d'antigènes proches de ceux d'agents infectieux ou d'autres cellules qui auront été la cible première des lymphocytes [62].

3.7.2.2.4 Les cytokines

La présence de cytokines sur le site des lésions vitiligineuses est aussi à relier à la pathogénie du vitiligo. En effet, Moretti a remarqué, dans la peau lésée, une diminution de l'expression de cytokines dérivées des kératinocytes (GM-CSF (granulocyte and macrophage colony-stimulating factor), bFGF (basic fibroblastic growth factor) et SCF (stem cell factor)) par rapport à la peau péri-lésionnelle, non lésionnelle et saine. Ces trois cytokines stimulent la mélanogenèse, leur baisse étant corrélée à la réduction de la pigmentation [82].

A l'inverse, des cytokines inhibant la mélanogenèse et la prolifération mélanocytaire sont retrouvées en excès dans les zones de peau lésées. Il s'agit de l'Il-6 et du TNF- α [82]. L'Il-6 participe à l'augmentation de la production de ICAM-1 et des auto-anticorps. Selon Yu, les taux d'Il-8 dans la peau lésée sont aussi augmentés [83].

Récemment, une étude a montré une baisse significative de TNF- α associée à une repigmentation de zones lésées lors d'un traitement par tacrolimus en topique [56].

L'augmentation de TNF- α et d'INF- γ pourrait également induire l'apoptose des mélanocytes [61].

3.7.2.2.5 Les macrophages

La présence de macrophages CD68+ et CD36+ dans les zones péri-lésionnelles du vitiligo a été démontrée par plusieurs études. Puisque la molécule CD36 est impliquée dans les phénomènes de phagocytose, il est probable que les macrophages péri-lésionnels soient engagés dans le dégagement des mélanocytes ayant subi l'apoptose [80,75].

3.7.2.2.6 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigènes et pourraient donc avoir un rôle dans le processus immunologique de destruction des mélanocytes [62]. Mais la densité de cellules de Langerhans dans la peau vitiligineuse a été rapportée comme étant diminuée, normale ou augmentée selon les études [62]. Il semblerait qu'une déplétion des cellules de Langerhans s'effectuerait dans les lésions de vitiligo actif alors qu'une repopulation se produirait dans les lésions stables et lors de la repigmentation spontanée [84].

3.7.2.2.7 Les kératinocytes

Les kératinocytes semblent aussi jouer un rôle dans le mécanisme immunitaire du vitiligo. Ainsi, d'après certaines études, les kératinocytes présentent des récepteurs HLA-DR et peuvent donc être considérés comme des cellules présentatrices d'antigènes [80,75].

De plus, les kératinocytes sécrètent des cytokines de façon inappropriée par rapport aux kératinocytes de la peau normale.

3.7.2.2.8 Les mélanocytes

Dans le vitiligo, les mélanocytes des zones péri-lésionnelles présentent des anomalies. Comme nous l'avons vu précédemment, ils expriment les molécules du CMH de classes I et II et des ICAM-1 alors que les mélanocytes normaux n'en expriment pas. De plus, les cellules expriment à leur surface les marqueurs macrophagiques CD68 et CD36 [75].

3.7.3 Théories non immunologiques

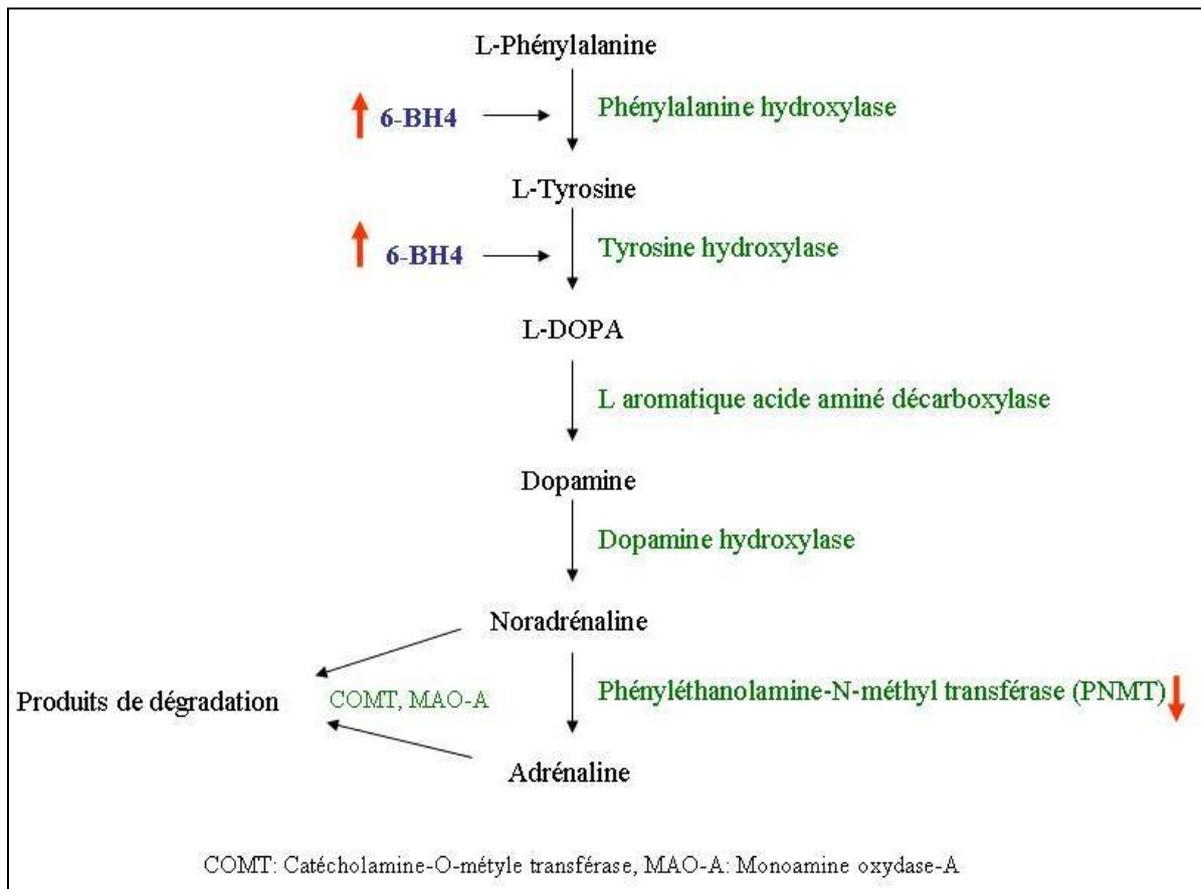
Certaines preuves orientent plutôt l'étiologie du vitiligo vers des théories non immunologiques. Tout d'abord, les approches thérapeutiques, telles que la photothérapie ou la greffe mélanocytaire, donnent de bons résultats sans agir sur l'auto-immunité. De plus, on observe, dans les zones lésées, des altérations primitives non immunologiques : dérégulation de plusieurs voies métaboliques, altération des structures et des fonctions cellulaires, présentation clinique des lésions (toute la surface corporelle n'est pas atteinte) [45].

3.7.3.1 Théorie neurale

Cette théorie suggère que la mort des mélanocytes est provoquée par une réaction inappropriée des mélanocytes à l'exposition à divers neuropeptides. Cette théorie expliquerait la pathogénie du vitiligo segmentaire.

Plusieurs arguments confortent cette hypothèse :

- l'injection d'épinéphrine à des rats induit la pousse de poils blancs ce qui suggère une destruction sélective des mélanocytes folliculaires par cette molécule [85] ;
- des quantités élevées de catechol-O-méthyltransférase (COMT) ont été retrouvées au niveau de zones lésées. Dans les mélanocytes la COMT prévient la formation d'o-quinones toxiques [86] ;
- la quantité de noradrénaline et l'activité de la monoamine oxydase A (MAO-A) sont plus importantes dans la peau vitiligineuse que dans la peau saine [87] ;
- de hauts niveaux de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et de leurs métabolites dans le plasma et l'urine des sujets atteints de vitiligo ont été retrouvés. La quantité de neuropeptides présents est d'autant plus importante que le vitiligo est dans une phase active [88,89] ;
- une synthèse excessive de 6-BH4 (tétrahydrobioptérine), cofacteur essentiel de la phénylalanine hydroxylase et de la tyrosine hydroxylase (Figure 32) a été étudiée [90,91,92] ;

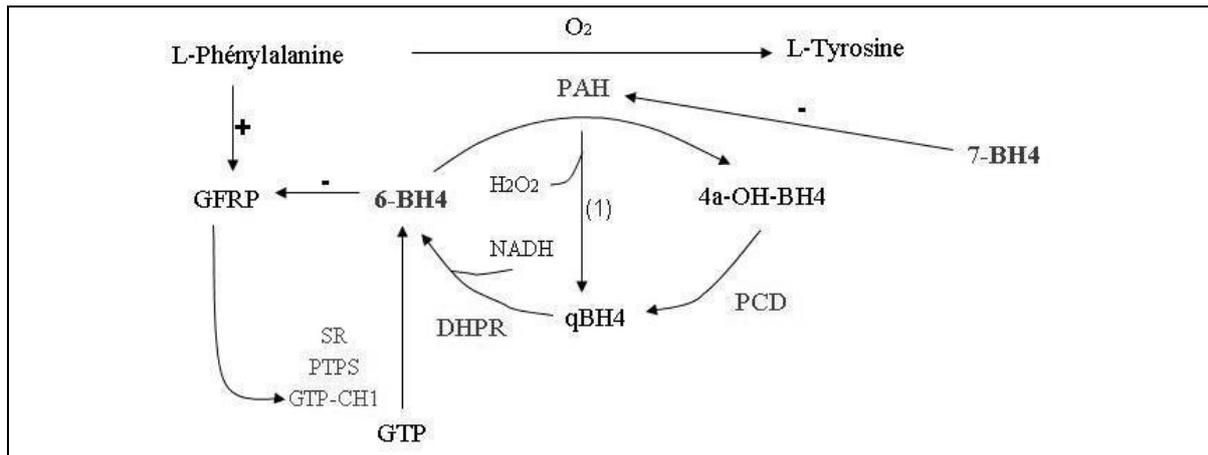


Les flèches rouges représentent les perturbations retrouvées dans le vitiligo.

Figure 32: Voie de synthèse des catécholamines et implication du cofacteur 6-BH4 [92].

- les récepteurs $\beta 2$ adrénergiques sont surexprimés par les kératinocytes de la peau vitiligneuse et il existe une relation étroite entre les taux de calcium extracellulaires et la régulation de l'expression de ces récepteurs [93] ;
- il est reconnu qu'un des facteurs favorisant le développement du vitiligo est le stress [90].

Schallreuter est un des principaux défenseurs de cette théorie qui repose sur un enchaînement de réactions entraînant la diminution de la mélanogénèse. Ainsi, la production en continu de 6-BH4, causée par un déficit en 4 α -OH-tétrahydrobioptérine déshydratase (PCD), enzyme du recyclage de 6-BH4 et une forte activité de l'enzyme GTP-CH1, mène à l'accumulation d'un intermédiaire de synthèse, le 7-BH4 qui est un inhibiteur compétitif de la phénylalanine hydroxylase (Figure 33). Celle-ci fonctionne alors moins bien et fournit moins de tyrosine.



6-BH4 est synthétisée de novo à partir du GTP grâce aux enzymes GTP-CH1, PTPS, SR. 6-BH4 agit en tant que cofacteur de PAH, s'en suit la formation de 4a-OH-BH4 et de 7-BH4. 6-BH4 est recyclé par réduction grâce à DHPR et au NADH. GFRP contrôle la synthèse de novo de 6-BH4, stimulé par la phénylalanine il up-régule GTP-CH1, inhibé par 6-BH4, il down-régule GTP-CH1. (1) : circuit court provoquant la libération d'H₂O₂.

Figure 33: Synthèse, recyclage et régulation du cofacteur 6-BH4 [92].

La deuxième conséquence de l'excès de 6-BH4 est une production accrue de catécholamines dans les kératinocytes menant à une augmentation des quantités de ces neuropeptides dans le plasma et l'urine des patients atteints de vitiligo. De plus, l'augmentation de la synthèse de 6-BH4 provoque une up-régulation de la MAO-A et de la COMT. L'activité accrue de MAO-A et le mauvais recyclage de 6-BH4 sont à l'origine de l'accumulation de peroxyde d'hydrogène [91].

Toujours d'après Schallreuter, les récepteurs β 2-adrénergique (β 2-AR) sont également impliqués dans la pathogénie du vitiligo. Les kératinocytes et les mélanocytes expriment des β 2-AR, étant équipés de la « machinerie enzymatique » nécessaire à la fabrication des catécholamines. Ils sont, en effet, capables de synthétiser de la noradrénaline (et de l'adrénaline pour les kératinocytes). De plus, la stimulation des β 2-AR des mélanocytes entraîne l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPC et provoque l'accroissement de la mélanogénèse.

L'hypothèse émise par Schallreuter est étayée par trois points. Tout d'abord, on note que l'administration de β -bloquants peut mener à une exacerbation du vitiligo. Comme la stimulation des β 2-AR provoque une augmentation de la mélanogénèse, on peut supposer que leur inhibition est suivie d'une diminution de la synthèse de mélanine. Ensuite, on remarque chez les patients vitiligineux une augmentation de leur taux plasmatique et urinaire en catécholamines. Ceci peut être expliqué par la diminution du PNMT et l'augmentation de 6-BH4 entraînant une accumulation de noradrénaline (Figure 32).

Troisièmement, on observe une augmentation des β 2-AR sur les kératinocytes des zones lésées. Or l'expression de ces récepteurs est contrôlée par le taux extracellulaire de calcium, perturbé dans la peau lésée, et par la 6-bioptérine (produit de l'oxydation de 6-BH4), augmentée dans l'épiderme des patients vitiligineux [94].

Cette théorie n'est pas complètement acceptée par la communauté scientifique, la concentration en catécholamines dans la peau lésée n'étant pas suffisante pour détruire les mélanocytes. De plus, le temps de production des catécholamines porte à croire que ces modifications seraient plutôt la conséquence que la cause de cette affection [90].

3.7.3.2 Théorie autocyto toxique

Cette théorie implique l'action de métabolites oxydatifs dans la destruction des mélanocytes en particulier de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). On sait que les mélanocytes vitiligineux sont plus sensibles au stress oxydatif que les cellules saines, c'est pourquoi ils seraient détruits en premiers [95].

Des études ont prouvé l'accumulation d' H_2O_2 dans l'épiderme de patients vitiligineux [96]. D'après Schallreuter, quatre sources d' H_2O_2 sont susceptibles de participer à cette accumulation (Figure 34) : (i) la perturbation du cycle de 6-BH4 qui entraîne une augmentation du circuit court de la chaîne de recyclage provoquant un relargage de H_2O_2 ; (ii) l'excès de production de catécholamines et la forte activité de la MAO-A qui provoquent la libération de produits d'oxydation : H_2O_2 , quinones... ; (iii) le faible niveau d'activité de la glutathion-peroxydase, enzyme à sélénium, qui permet la détoxification des cellules en radicaux libres notamment H_2O_2 et l'altération de la catalase, enzyme catalysant la dismutation du peroxyde d'hydrogène selon la réaction $H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$. Ces perturbations entraînent l'accumulation de radicaux libres toxiques issus de la mélanogenèse et de l'irradiation UV ; (iv) le système de la NADPH-oxydase activé lors de situations pro-inflammatoires qui produit des radicaux libres tels que H_2O_2 [96, 97].

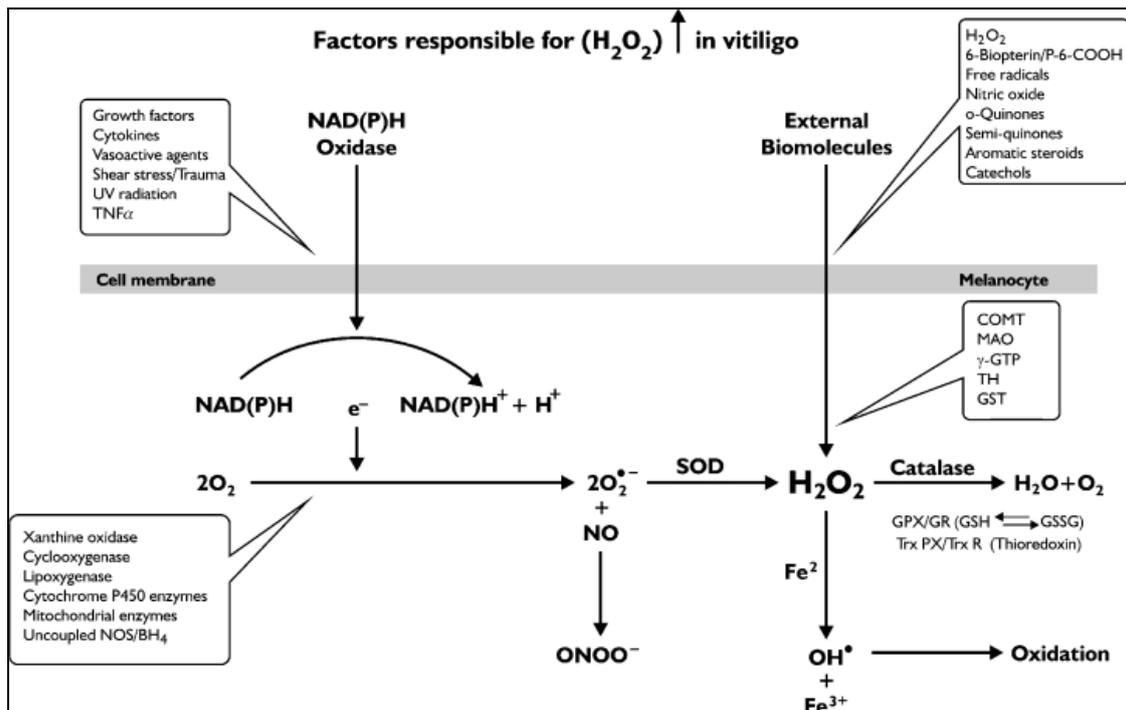


Figure 34: Formation des radicaux libres de l'oxygène [97].

Les effets de l'accumulation de H₂O₂ dans les mélanocytes sont nombreux. Une conséquence du stress relayé par H₂O₂ est la désactivation de certaines enzymes et protéines par l'intermédiaire de l'oxydation par H₂O₂ des résidus méthionine (Met) et tryptophane (Trp). Ces modifications entraînent des altérations structurelles et fonctionnelles des protéines. Ainsi, la catalase, la dihydroptéridine-réductase, l'acétylcholinestérase, la ptérine 4a-carbonilamine déshydratase et l'albumine subissent l'oxydation par H₂O₂. De même, les peptides issus de POMC : ACTH, α-MSH et β-endorphine contiennent des résidus Trp et Met et sont donc sensibles à l'oxydation par H₂O₂ [98]. Enfin, l'excès de H₂O₂ oxyde 6-BH₄ et 7-BH₄ en 6-bioptérine qui est cytotoxique pour les mélanocytes. H₂O₂ serait aussi responsable de la désactivation de l'enzyme clé du recyclage de 6-BH₄, PCD [99].

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent aussi altérer l'ADN des mélanocytes en oxydant les bases nucléiques et modifier les membranes par un phénomène de peroxydation. En conséquence, des modifications structurelles et/ou fonctionnelles des cellules apparaissent et empêchent que la mélanogenèse ne se fasse correctement [45].

Le vitiligo de contact est un excellent modèle pour cette théorie. En effet, ce type de vitiligo apparaît lors d'expositions à des produits chimiques dérivés des phénols et des catéchols ou à d'autres produits (arsenic, etc.). Les lésions n'apparaissent pas chez tous les sujets exposés à ces produits mais seulement chez ceux qui ont une susceptibilité génétique à développer un vitiligo.

Le mode d'action de ces substances sur les mélanocytes reste flou, mais on soupçonne une production de ROS qui agiraient ensuite sur les composants des mélanocytes, les affaiblissant voire les annihilant [100].

Une interaction entre la théorie autocyto toxique et la théorie neurale est probable étant donné que l'excès de catécholamines génère des ROS et qu'à l'inverse, le peroxyde d'hydrogène agit sur le cycle de 6-BH4.

3.7.3.3 Théorie de l'adhésion défectueuse

La peau humaine est en permanence soumise à des stimuli mécaniques regroupés sous le terme de « frottements ». Lors de frottement, la peau est soumise à l'alternance étirement/relaxation qui peut, dans certaines pathologies, provoquer des perturbations épidermiques. C'est le cas du phénomène de Koebner rencontré, entre autres, dans le vitiligo. Le phénomène de Koebner, dans le vitiligo correspond à l'apparition d'une dépigmentation sur le trajet d'une zone de frictions répétées (mains, aisselles, genoux...). Ce phénomène serait dû au détachement des mélanocytes suivis de leur élimination, qui se produit seulement quand un certain seuil de frottement est atteint, ce seuil étant variable d'un individu à l'autre. Des études ont permis d'observer le détachement des mélanocytes d'une peau normale grâce à des produits chimiques (laurylsulfate de sodium par exemple) ou à la méthode de « stripping » (arrachage successif des différentes couches superficielles de l'épiderme).

La théorie de l'adhésion défectueuse a été proposée pour expliquer pourquoi les mélanocytes du vitiligo s'éliminaient plus facilement que les mélanocytes de la peau saine.

Dans la peau saine, les mélanocytes sont liés aux kératinocytes et à la membrane basale par des molécules d'adhésion : les cadhérines (interaction mélanocytes/kératinocytes) et les intégrines (interaction mélanocytes/membrane basale). Les dendrites mélanocytaires contribuent aussi à l'interaction avec la membrane basale.

Plusieurs anomalies ont été relevées dans l'adhésion des cellules épidermiques de zones lésées. Tout d'abord, la principale cadhérine retrouvée dans l'adhésion kératinocytes/mélanocytes est la E-cadhérine calcium-dépendante. Or le transport du calcium est défectueux dans la peau vitiligineuse. Par ailleurs, dans le vitiligo, la membrane basale épidermique présente des perforations.

Enfin, on note une augmentation de la tenascine qui est une molécule inhibant l'adhésion entre les mélanocytes et la matrice extracellulaire, et des altérations des composants de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, fibronectine...) [101].

Ces perturbations pourraient être induites par l'auto-immunité, les ROS ou les neuropeptides et seraient à l'origine de la diminution de la résistance aux frottements des mélanocytes dans le vitiligo.

Concernant les dendrites, des observations ont montré que la rétraction des dendrites était suivie du détachement des mélanocytes et éventuellement de leur mort.

De plus, l'addition d' H_2O_2 à une culture de mélanocytes normaux induit une perte de dendricité et dans certains cas le détachement des mélanocytes. Les catécholamines en excès semblent avoir le même effet [90].

Gautier a proposé une nouvelle théorie basée sur l'adhésion défectueuse mais intégrant aussi les hypothèses auto-immunes, neurales et biochimiques.

La Figure 35 schématise cette théorie.

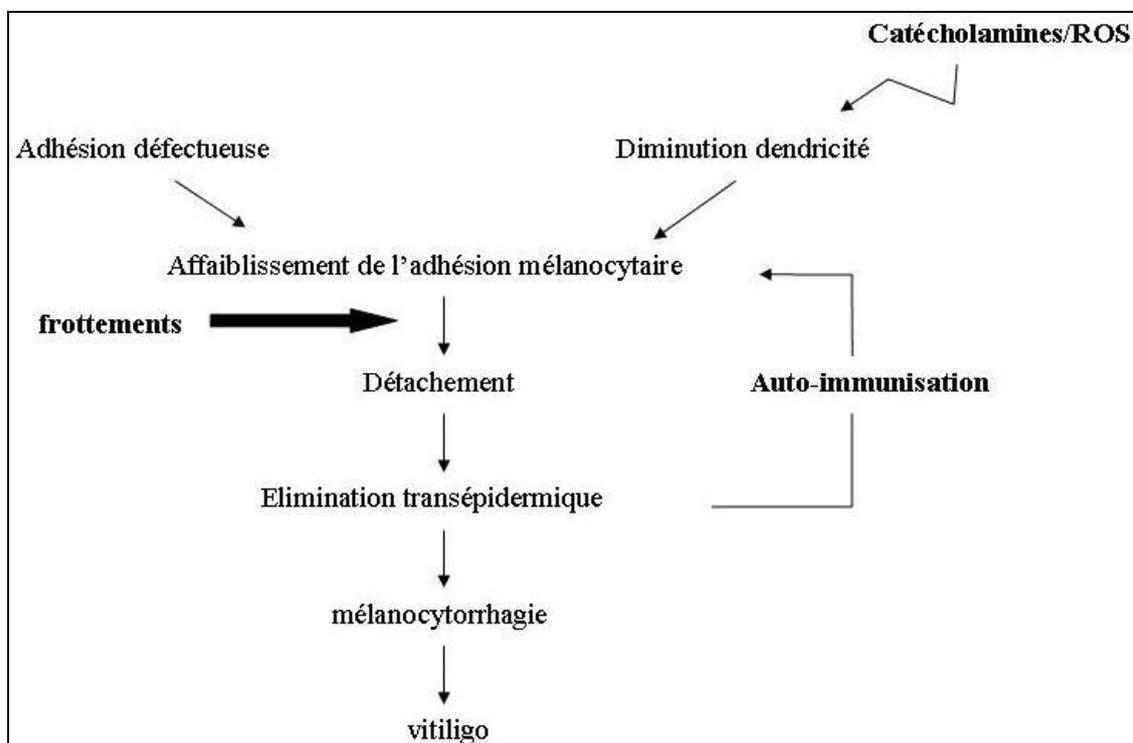


Figure 35: Théorie globale visant à expliquer la pathogénie du vitiligo non segmenté [90].

La perte de la dendricité accompagnée du défaut d'adhésion des mélanocytes provoquerait une diminution de la cohésion. Si des frottements s'ajoutent, alors l'exfoliation des mélanocytes a lieu.

Peu après leur détachement, certains mélanocytes rejoignent la couche cornée. On ne sait pas si cette migration est active ou passive, permise par les espaces intercellulaires laissés par les kératinocytes anormaux : c'est l'élimination transépidermique. Les mélanocytes situés dans les couches superficielles de l'épiderme perdent leur dendricité et s'arrondissent. Durant leur migration, les mélanocytes émettent encore des mélanosomes qui sont retrouvés dans ou à l'extérieur des cornéocytes. Des observations ont montré un contact rapproché entre les mélanocytes supra-basaux et les lymphocytes ou les cellules de Langerhans. Ce rapport histologique suggère l'induction, si la tolérance du soi est rompue, d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale qui amplifie la destruction mélanocytaire. L'élimination chronique des mélanocytes (mélanocytorrhagie) est à l'origine d'une dépigmentation cutanée, c'est le vitiligo [90].

3.7.4 Théorie convergente

Les théories exposées précédemment ne permettent pas d'expliquer vraiment la pathogénie du vitiligo puisqu'elles ont toutes des failles.

La théorie convergente (Figure 36) nous donne une explication plus complète du vitiligo en se basant sur toutes les découvertes et hypothèses connues.

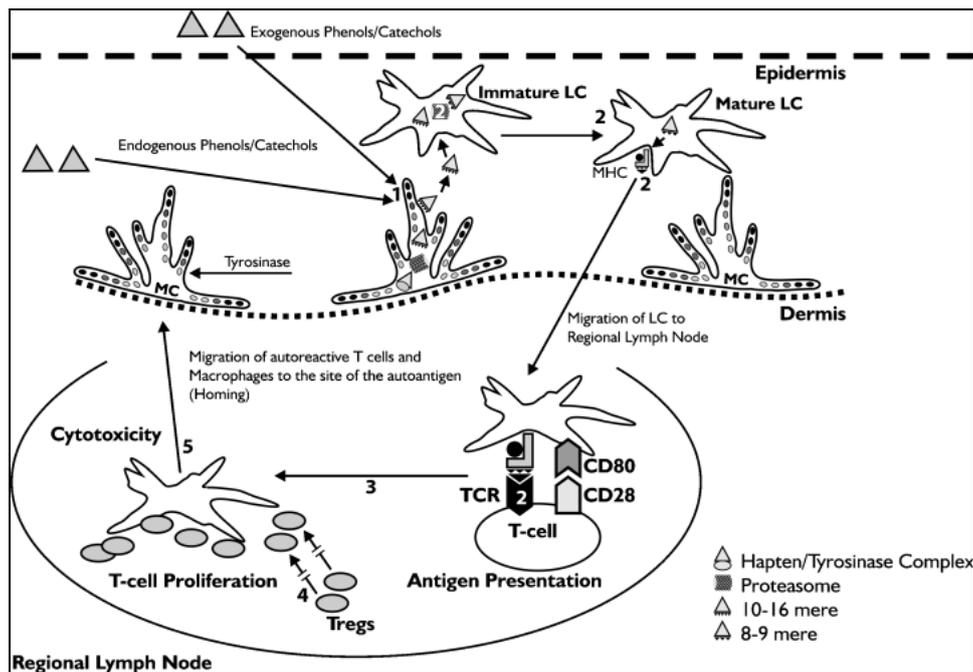


Figure 36: Réponse auto-immune de la théorie convergente [97].

Le vitiligo est une maladie multifactorielle, les théories dites « séparatistes » sont actuellement abandonnées.

La théorie convergente est une suite d'étapes [97] :

- 1) augmentation des catécholamines et altération du potentiel redox ;
- 2) sous l'effet du stress oxydatif, les catécholamines se transforment en o-quinones (Figure 37) ;

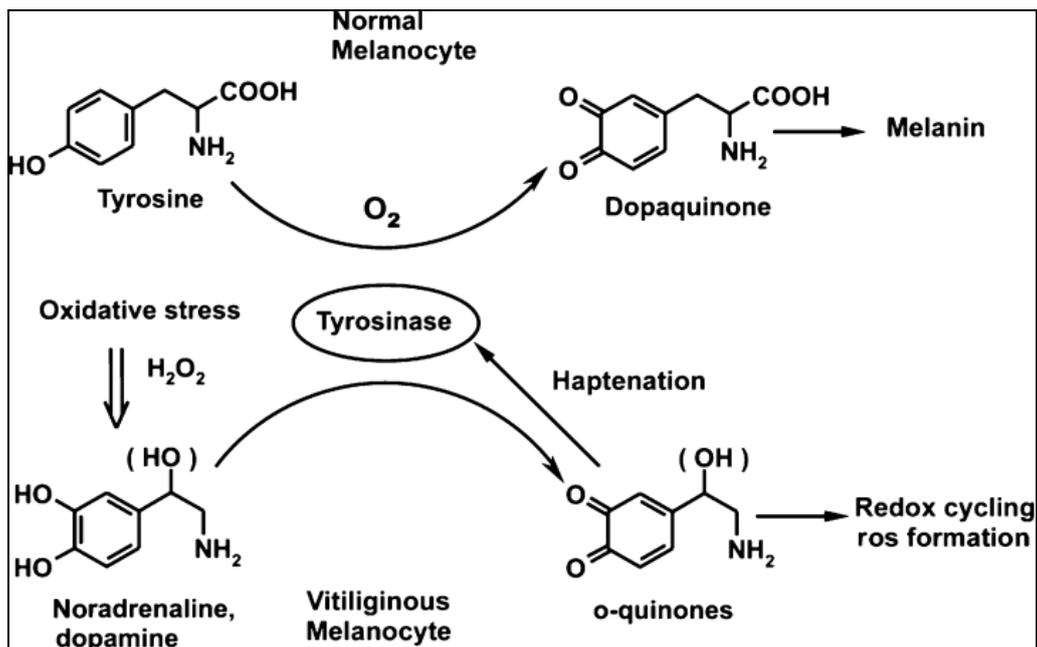


Figure 37: Effets de H_2O_2 sur l'activité de la tyrosinase et sur le métabolisme de la tyrosine [97].

- 3) les o-quinones agissent comme des haptènes, se fixant au centre catalytique de la tyrosinase ce qui a pour effet de l'inactiver. Cela provoque aussi la formation d'un nouveau composé, un « néo-antigène » capable d'induire une réponse immunitaire spécifique ;
- 4) traitement de l'antigène et présentation à la surface des cellules de Langerhans par le CMH-I puis transport jusqu'au ganglion lymphatique régional ;
- 5) reconnaissance de l'antigène par des lymphocytes T CD8 et début de la réponse cytotoxique ;
- 6) blocage des cellules T cytotoxiques par les cellules régulatrices T (ou Tregs) dont la fonction est de supprimer l'auto-immunité en s'opposant aux lymphocytes T concernés. Dans le vitiligo, les cellules Tregs sont altérées ce qui provoque une brèche dans la tolérance du soi [102] ;

- 7) destruction des mélanocytes par apposition des lymphocytes T activés aux mélanocytes, la sécrétion de perforine et granzyme provoque la lyse des cellules. Deux autres mécanismes sont évoqués : l'apoptose et la mort des cellules par l'INF- γ et le TNF- α .

3.8 Vitiligo et qualité de vie

Le vitiligo, comme beaucoup d'autres pathologies dermatologiques, présente un caractère affichant qui peut altérer la qualité de vie des malades. Plusieurs études ont été réalisées dans le but d'évaluer le retentissement de la pathologie sur la qualité de vie et le psychisme des patients.

En 2007, Belhadjali a publié les résultats d'une étude cas-témoin réalisée en Tunisie et basée sur le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), un outil permettant d'évaluer l'influence des pathologies cutanées sur la vie des malades. Le DLQI analyse en 10 questions, notées chacune de 0 à 3, les symptômes et les sentiments, l'impact de la maladie sur les activités quotidiennes et de loisirs, sur le travail et les études, ainsi que sur les relations personnelles et la tolérance au traitement. La somme des scores est comprise entre 0 (aucun impact de la pathologie sur la qualité de vie du patient) et 30 (impact extrêmement important sur la vie du patient). L'étude de Belhadjali rapporte un score DLQI global plus élevé dans le groupe vitiligo ($9,4 \pm 4,1$) que dans le groupe témoin ($2,5 \pm 1$). Les résultats montrent un impact important du vitiligo dans les activités quotidiennes, l'habillement et les loisirs. La gêne et l'embarras sont beaucoup ressentis par les patients atteints de vitiligo. A l'inverse, les malades ne sont pas perturbés dans leur travail ni dans leurs relations personnelles [103].

Ongenaes a réalisé une étude similaire en Belgique en se basant aussi sur le DLQI. Le score global est de 4,95. Les rubriques les plus perturbées sont les sentiments, les activités quotidiennes, les loisirs et l'habillement. Cette étude montre aussi que les patients vitiligineux consultent moins les médecins pour leur problème dermatologique que les patients souffrant de psoriasis et qu'ils sont aussi moins nombreux à suivre un traitement [104].

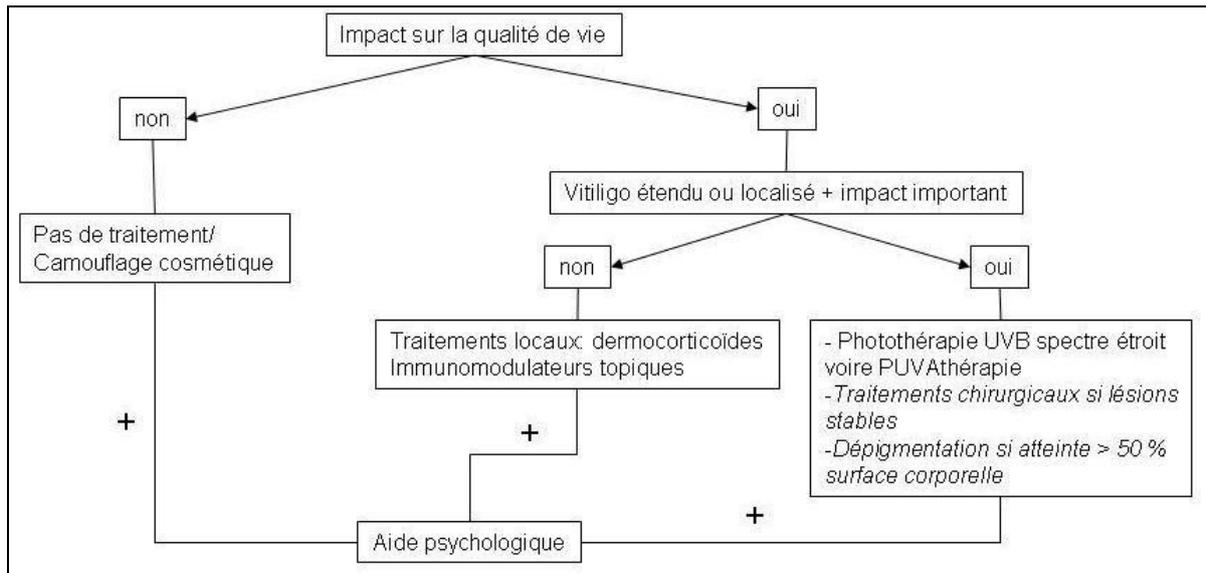
Les différences de score DLQI observées d'une étude à l'autre peuvent s'expliquer par les différences entre les pays où sont réalisées les études. En Tunisie, la population présente une couleur de peau plus foncée qu'en Belgique, le contraste entre la peau saine et les taches de vitiligo est donc plus visible, la gêne occasionnée n'en est que plus grande. D'autre part, en Inde, Parsad rapporte que le vitiligo est associé à des croyances religieuses et que les gens en souffrant ont plus de problèmes sociaux que dans d'autres pays.

De même, une jeune femme atteinte de vitiligo en Inde a moins de chance de se marier qu'une autre. Le score global BLQI (10,6) est logiquement plus élevé en Inde que dans les autres pays [105].

Des outils autres que le BLQI sont aussi utilisés pour mesurer l'impact du vitiligo sur la qualité de vie des patients. Ainsi, Sampogna s'est-il servi en Italie du questionnaire Skindex 29. Le Skindex comprend 29 questions évaluant trois dimensions : émotion, symptômes physiques et fonctionnement. Les problèmes les plus relevés lors de cette étude sont la peur que le problème de peau ne s'aggrave (60 %), la colère (37 %), la gêne (34 %), la dépression (31 %), l'influence sur la vie sociale (28 %) et la honte (28 %). Ces problèmes sont plus décrits par les femmes que par les hommes [106].

4 Les traitements

Il existe plusieurs façons de traiter les lésions de vitiligo. En 2008, la British Association of Dermatologist a émis des recommandations concernant les traitements (Figure 38) en se basant sur les études réalisées jusqu'alors [107]. Ceux-ci seront développés dans cette partie ainsi que d'autres, moins répandus mais néanmoins utilisés.



En italique, les traitements réservés aux adultes

Figure 38: Algorithme de traitement pour les patients atteints de vitiligo d'après la British Association of Dermatologist [107].

4.1 Les traitements médicamenteux

4.1.1 Intérêt des corticoïdes

4.1.1.1 Les dermocorticoïdes

4.1.1.1.1 Indications

Les corticoïdes topiques sont utilisés en première intention dans le vitiligo pour les lésions du visage, les petites lésions et chez l'enfant.

4.1.1.1.2 Mécanisme d'action et propriétés

Les corticoïdes ont des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Ils modulent la transcription des gènes à l'origine de protéines proinflammatoires (TNF- α , interleukines, cyclooxygénase) et de facteurs d'adhésion (ICAM).

De plus, ils augmentent la synthèse de lipocortine ce qui provoque une réduction de la synthèse des prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes, le tout entraînant leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [108].

4.1.1.1.3 Efficacité dans le vitiligo

Les lésions du visage sont celles qui répondent le mieux à l'utilisation des dermocorticoïdes. Les lésions du cou et des extrémités (sauf doigts et orteils) montrent aussi de bons résultats. On ne connaît pas la cause de la meilleure repigmentation des lésions du visage mais plusieurs hypothèses sont émises :

- la peau du visage aurait une plus grande perméabilité aux corticoïdes ;
- un grand nombre de mélanocytes résiduels seraient présents ;
- les réservoirs folliculaires seraient mieux préservés ;
- les altérations des mélanocytes seraient plus facilement réparables.

Les dermocorticoïdes ont prouvé leur efficacité dans le vitiligo dans de nombreuses études. Malgré tout, aucun ne possède l'indication « vitiligo » dans son AMM. Le corticoïde le plus étudié pour le vitiligo est le propionate de clobétasol à 0,05 %, connu en France sous le nom de spécialité Dermoval®.

Il s'agit d'un corticoïde d'action très forte (classe 4) utilisé chez les adultes et pour de petites lésions. Pour des lésions de grande taille et pour les enfants, des corticoïdes d'action plus faible seront préférés (type hydrocortisone).

Si aucune repigmentation n'apparaît au bout de trois ou quatre mois de traitement, il n'est pas nécessaire de le poursuivre [109].

Njoo a réalisé une méta-analyse de tous les traitements non chirurgicaux utilisés dans le vitiligo jusqu'en 1998. Son étude montre que les dermocorticoïdes de classe 3 et 4 constituent le traitement le plus efficace avec la plus forte proportion de patients chez qui la repigmentation est supérieure à 75 %. Malheureusement, c'est aussi le traitement qui entraîne le plus d'effets secondaires [110].

4.1.1.1.4 Effets indésirables

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

En effet, l'utilisation prolongée de ce type de traitement provoque des effets indésirables locaux (atrophie et fragilité de la peau, télangiectasies, vergetures, hypertrichose, etc.) et systémiques par passage transcutané (syndrome de Cushing, retard de croissance, insuffisance surrénalienne). C'est pourquoi, le traitement par des corticoïdes de classe 3 et 4 doit être limité à 2 ou 4 mois ou doit être instauré en alternance avec des corticoïdes d'activité plus faible [111].

4.1.1.2 Les corticoïdes systémiques

4.1.1.2.1 Indications

La principale indication des corticoïdes systémiques est le vitiligo d'évolution rapide afin d'en ralentir la progression.

4.1.1.2.2 Mécanisme d'action et propriétés

Les corticoïdes utilisés par voie systémique (par voie orale ou intraveineuse) permettent d'arrêter la progression du vitiligo et entraînent une repigmentation par leur effet immunosuppresseur. Suite à leur administration, on observe une diminution de la cytotoxicité des anticorps envers les mélanocytes et une diminution du taux d'anticorps dirigés contre les antigènes mélanocytaires [112].

4.1.1.2.3 Efficacité dans le vitiligo

Dans une étude menée par Kim, de faibles doses de prednisolone (0,3 mg/kg) ont été administrées à 81 patients souffrant de vitiligo en phase d'extension. Après 4 mois de traitement, 70,4 % des patients présentaient une repigmentation et la maladie avait cessé de progresser chez 87,7 % des patients. Grâce aux faibles doses de corticoïdes utilisées, les effets secondaires ont été minimes et n'ont pas interféré avec la poursuite du traitement [113].

Quelques années plus tard, Banerjee a obtenu des résultats comparables. Après 4 mois de traitement par prednisolone à 0,3 mg/kg/jour *per os*, l'arrêt de la progression du vitiligo a été obtenu dans 90 % des cas. Une repigmentation a été observée dans 76 % des cas [114].

Dans une autre étude réalisée par Lee, de fortes doses de prednisolone (25 mg/kg/jour) ont été injectées par voie intraveineuse pendant trois jours consécutifs à des patients. Un arrêt du processus de dépigmentation a été observé chez 85 % des patients mais seulement un petit nombre d'entre eux a présenté une repigmentation.

Ce protocole de traitement permet d'éviter les effets secondaires des corticoïdes grâce à une thérapie courte [112].

Pour finir, Seiter a étudié 14 patients atteints d'un vitiligo stable ou progressif à qui a été administrée de la méthylprednisolone à la dose de 8 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant trois jours consécutifs. Quarante-vingt-cinq pour cent des patients présentant un vitiligo progressif ont vu leur maladie se stabiliser et 71 % ont profité d'une repigmentation. Par contre, aucune repigmentation n'a été observée chez les 6 patients atteints de vitiligo stable [115].

4.1.1.2.4 Effets indésirables

Les effets secondaires des corticoïdes sont bien connus et sont assez inquiétants pour ne pas recommander leur utilisation à long terme. Des troubles osseux, métaboliques et cutanés peuvent se produire. Les corticoïdes peuvent aussi provoquer un syndrome de Cushing, une insuffisance surrénalienne voire des troubles neuropsychiques et des retards de croissance chez l'enfant. Le pouvoir immunosuppresseur des corticoïdes fragilise l'organisme vis-à-vis des agressions bactériennes, virales et fongiques.

L'étude de Kim a montré que l'utilisation de prednisolone par voie orale à faible dose réduit le risque d'effets secondaires. On peut tout de même signaler des œdèmes du visage chez 21% des sujets, une prise de poids chez 17 % des patients, des éruptions acnéiformes dans 10 % des cas, une augmentation de l'appétit, des douleurs gastro-intestinales [113]...

Pour ce qui est de l'utilisation des corticoïdes par voie intraveineuse sur une courte durée, les études n'ont montré aucun effet indésirable, mise à part une hypertension artérielle transitoire chez l'un des patients [115].

4.1.2 Les immunomodulateurs topiques

4.1.2.1 Indications

Les immunomodulateurs topiques (TIM), tacrolimus 0,1 % (Protopic[®]) et pimécrolimus 1 % (Elidel[®], non commercialisé en France), possèdent une AMM pour la dermatite atopique.

Pour le vitiligo, les TIM sont utilisés en alternative aux dermocorticoïdes. Présentant moins d'effets indésirables, ils peuvent être utilisés sur de plus longues périodes.

4.1.2.2 Mécanisme d'action et propriétés

Le tacrolimus et le pimécrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine au sein des lymphocytes T. Ils forment des liaisons avec la protéine FKBP, le complexe formé inhibant l'activité de la calcineurine qui ne peut plus stimuler la synthèse des cytokines pro-inflammatoires.

La production des interleukines, du TNF- α et de l'INF- γ est alors diminuée, ce qui provoque une réduction de l'inflammation et de la réponse immunitaire. L'activation des cellules T est ainsi inhibée [108].

4.1.2.3 Efficacité dans le vitiligo

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité des TIM dans le traitement du vitiligo. En 2009, Xu étudia 30 patients atteints de vitiligo et traités pendant 4 mois par du tacrolimus, 83,3 % des patients montrèrent une repigmentation (Tableau IV). En 2008, Choi réalisa une étude sur 79 patients, 52 furent traités avec du tacrolimus et 27 avec des corticoïdes topiques. Les deux méthodes de traitement donnèrent les mêmes résultats [116]. Ces résultats coïncident avec ceux de Lepe qui, en 2003, montra une repigmentation similaire après un traitement par tacrolimus ou par clobétasol chez des enfants [117]. En 2008, Hartmann réalisa une étude sur 31 patients atteints de vitiligo à qui il administra du tacrolimus sous pansement occlusif. Les résultats furent excellents, une repigmentation apparut dans 80 % des cas.

Référence	Résultats
Xu, 2009	83,3 % (25/30) repigmentation : 12 % excellente (100 %), 20 % complète, 20 % modérée, 23,3 % moyenne, 20 % minime.
Choi, 2008	69,3 % repigmentation
Hartmann, 2008	81 % repigmentation sur le visage, 80 % repigmentation sur les extrémités.

Tableau IV: Etudes récentes concernant le traitement du vitiligo par le tacrolimus [116].

Concernant le pimécrolimus, moins d'études ont été réalisées. Sendur réalisa une étude sur 19 patients atteints de vitiligo et traités par du pimécrolimus pendant 6 mois. Sur 19 patients, 3 montrèrent une excellente repigmentation (76-100 %), 4 eurent une réponse modérée (51-75%), 6 bénéficièrent d'une réponse moyenne (26-50 %) et 5 patients eurent une repigmentation faible (1-25 %). Un patient ne répondit pas du tout au traitement [112].

Les TIM peuvent être associés à d'autres thérapies telles que la microphotothérapie, la photothérapie UVB à spectre étroit, le laser excimère ou le laser néon-hélium avec de bons résultats [116].

4.1.2.4 Effets indésirables

Les effets indésirables locaux sont moindres par rapport à ceux des dermocorticoïdes, c'est pourquoi les immunomodulateurs leur sont parfois préférés. Les effets secondaires les plus remarquables lors des études sont des sensations de brûlure, de prurit et des érythèmes. Des effets carcinogènes sont suspectés, c'est pourquoi la monographie du Protopic[®] recommande de ne pas s'exposer aux UV naturels ou artificiels après application de la crème. Ceci est en contradiction avec l'utilisation des TIM en photothérapie.

4.1.3 Les analogues de la vitamine D

4.1.3.1 Indications

Les analogues de la vitamine D, représentés par le calcipotriol (Daivonex[®]) et le tacalcitol (Apsor[®]) sont indiqués dans le traitement du psoriasis. Leur utilisation a été proposée pour le traitement du vitiligo après que certains patients atteints de psoriasis et traités par tacalcitol et PUVAthérapie, aient développé une hyperpigmentation au niveau des zones traitées [118].

4.1.3.2 Mécanisme d'action et propriétés

Les analogues de la vitamine D sont des agonistes des récepteurs à la vitamine D présents sur les kératinocytes. Leur stimulation provoque une inhibition de la prolifération des kératinocytes et une induction de leur différenciation. C'est par ce biais qu'ils traitent le psoriasis.

Leur mécanisme d'action dans le vitiligo est beaucoup plus flou. Plusieurs hypothèses ont été proposées. Tout d'abord, la vitamine D serait un modulateur du système immunitaire. En effet, les lymphocytes T et B et les macrophages possèdent des récepteurs à la vitamine D.

La stimulation de ces récepteurs, supprime l'activation des cellules T et l'expression des cytokines TNF- α , INF- γ , IL8... De plus, des récepteurs à la vitamine D sont aussi présents sur les fibroblastes et les mélanocytes et la vitamine D est associée à la maturation et à la différenciation des mélanocytes. L'efficacité de la vitamine D en topique pourrait aussi être due à ses propriétés anti-oxydantes, la vitamine D aidant ainsi les mélanocytes dans leur lutte contre les radicaux libres de l'oxygène. Pour finir, la vitamine D régulerait l'homéostasie du calcium, perturbée dans la peau vitiligineuse [119].

4.1.3.3 Efficacité dans le vitiligo

Les études utilisant le calcipotriol en monothérapie ont montré de médiocres résultats. Ainsi, dans une étude de 2001, sur 24 patients traités exclusivement par du calcipotriol, 21 ne présentaient pas de repigmentation à la fin du traitement. Chez deux patients, une repigmentation spontanée était apparue sur les lésions traitées et les lésions non traitées et le dernier bénéficiait d'une repigmentation à 5 % seulement. Les analyses statistiques ont montré une absence de différence significative entre les lésions traitées et les lésions non-traitées [120].

Les analogues de la vitamine D peuvent être utilisés en association avec des dermocorticoïdes, de la PUVAthérapie, des UVB ou du laser excimère. Les résultats des études pour ces associations sont très variables.

Par exemple, pour l'association UVB et calcipotriol ou tacalcitol, Arca en 2006 et Hartmann en 2005 n'ont pas trouvé de différence significative d'efficacité entre l'utilisation des UVB seuls et l'association UVB et calcipotriol. A l'inverse, Goktas et Leone en 2006 ont prouvé que l'association entre un analogue de la vitamine D et l'exposition à des rayons UVB apportait un bénéfice significatif au traitement [111].

Associer la PUVAthérapie à l'application de calcipotriol ou tacalcitol semble augmenter l'efficacité de la PUVAthérapie [119].

L'association dermocorticoïde-analogue de la vitamine D a été étudiée par Travis et Silverberg en 2004. Leur étude a montré une bonne efficacité de l'association puisque 83 % des patients (surtout des enfants) ont bénéficié d'une repigmentation de plus de 95 %. Il est intéressant de noter que quatre de ces patients ne répondaient pas du tout au traitement par dermocorticoïde seul [121].

4.1.3.4 Effets indésirables

Lors des études, aucun effet secondaire n'a été rapporté. Il est important de signaler que la notice du Vidal[®] concernant le Daivonex[®] (calcipotriol) recommande d'éviter les applications sur le visage. L'exposition aux UV ne doit se faire que si le médecin considère que les bénéfices potentiels seront supérieurs aux risques potentiels (augmentation de l'effet inducteur des tumeurs cutanées par les UV).

4.1.4 Les dépigmentants

Pour les patients adultes atteints de vitiligo universalis présentant une dépigmentation supérieure à 50-70 % de la surface corporelle, il est possible de dépigmenter les surfaces encore pigmentées afin d'atteindre un teint pâle mais uniforme. Les zones ainsi dépigmentées n'étant plus protégées du soleil par les mélanines, l'exposition solaire doit être évitée au maximum et les zones exposées devront être protégées par un produit de très haute protection. Plusieurs méthodes de dépigmentation ont été étudiées, toutes donnant de bons résultats.

Deux agents dépigmentants peuvent être utilisés dans le vitiligo. Il s'agit de la monobenzone ou monobenzyléther d'hydroquinone et du méquinol ou 4-méthoxyphénol.

La monobenzone est capable de diminuer l'excrétion de mélanine par les mélanocytes et peut aboutir à la destruction des mélanocytes et à une dépigmentation permanente. La crème Benoquin[®] contient de la monobenzone à 20 %. Elle n'est pas commercialisée en France. Les applications doivent se faire deux fois par jour sur les zones à dépigmenter pendant 6 à 12 mois.

Le méquinol est disponible en France sous forme de crème (spécialités Any[®], Clairodermyl[®] et Leucodine B[®]). Le méquinol possède une action dépigmentante par inhibition de la synthèse de mélanine. Il est aussi associé à la trétinoïne dans la spécialité Solage[®], non disponible en France.

Ces deux agents dépigmentants sont très efficaces mais engendrent de nombreux effets secondaires oculaires et cutanés (eczéma de contact, vergetures...). Le traitement doit être médicalement encadré et utilisé sur une période relativement courte. La dépigmentation obtenue n'est pas toujours homogène. A l'arrêt du traitement, des cas de récurrence ont été observés surtout pour les zones exposées au soleil.

4.2 La photothérapie

Les rayons ultra-violet agissent sur le vitiligo de deux façons :

- par leur action immunosuppressive (ils inhibent l'activation des lymphocytes T, des cellules de Langerhans...);
- par stimulation du développement et de la migration des mélanocytes résiduels. Cet effet est probablement dû à l'augmentation des facteurs de croissance (endothéline-1, bFGF, etc.) des mélanocytes et de l' α -MSH sous l'effet des UV [111].

4.2.1 Les cabines de photothérapie utilisées

Les cabines de photothérapie (Figure 39) sont équipées de tubes fluorescents à vapeur de mercure émettant dans l'ultraviolet.



Figure 39: Cabine de photothérapie MEDISUN® (<http://www.medisun.de>).

Leurs parois internes sont tapissées d'une substance fluorescente. A chaque extrémité du tube (Figure 40), on trouve deux électrodes. Celles-ci permettent le passage du courant dans le tube. La vapeur de mercure reçoit de l'énergie et ses molécules passent à l'état excité. Le mercure restitue ensuite cette énergie sous forme de rayonnement UV. La poudre fluorescente permet d'obtenir un rayonnement dans une bande déterminée du spectre. Sa composition change d'un tube à l'autre en fonction du spectre désiré. Un tube fluorescent émet dans toutes les directions. Pour concentrer le rayonnement UV au centre de la cabine (où se trouve le patient), ses parois sont tapissées d'un revêtement réflecteur en aluminium [122].

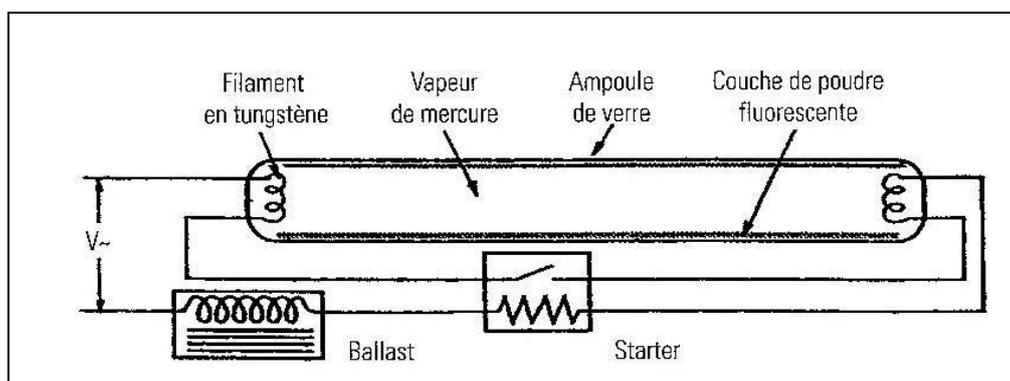


Figure 40: Structure d'un tube fluorescent [122].

4.2.2 La photochimiothérapie ou PUVAthérapie

4.2.2.1 Indications et modalités de traitement

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

Si moins de 20 % du corps est touché par le vitiligo, la **PUVAthérapie topique** peut être utilisée. Dans ce cas, du 8-méthoxypsoralène ou méthoxsalène à 0,1% (Méladinine[®]) est appliqué sur les lésions de vitiligo 30 à 45 minutes avant l'exposition aux UVA. Ceux-ci sont administrés à dose progressive tout au long des une à trois séances hebdomadaires jusqu'à obtenir un érythème. La dose d'UVA initiale ainsi que la progression de l'énergie reçue exprimée en joules dépendent du phototype du patient.

La **PUVAthérapie orale** est utilisée pour les patients qui ont un vitiligo étendu ou pour ceux n'ayant pas répondu à l'application topique de psoralènes. Trois psoralènes peuvent être utilisés, le 8-méthoxypsoralène ou 8-MOP (Méladinine[®]), le triméthylpsoralène ou TMP et le 5-méthoxypsoralène ou 5-MOP [122].

Ces différentes molécules doivent être administrées deux heures avant l'irradiation par les UVA. Les doses d'UVA sont augmentées progressivement au fil des séances (deux à trois par semaine) jusqu'à obtenir un érythème léger au niveau de la zone dépigmentée.

Le psoralène ingéré est moins photosensibilisant que le psoralène topique, c'est pourquoi la dose initiale d'UVA est supérieure.

Une troisième modalité existe, il s'agit de la **PUVAsol** (psoralène et exposition au soleil). Du TMP ou du 8-MOP est administré deux à quatre heures avant une exposition solaire de 10 à 15 minutes. La durée d'exposition augmente de 5 minutes par séance jusqu'au développement d'un érythème sur le site de la lésion [111,123].

4.2.2.2 Mécanisme d'action et propriétés

La PUVAthérapie est une photochimiothérapie associant un médicament photosensibilisant (psoralène) à une photothérapie (rayonnement UVA, 320-400 nm).

Les psoralènes ou furanocoumarines (Figure 41) n'induisent pas d'effets biologiques en soi. C'est seulement en les associant avec une irradiation dans l'UVA que l'on peut observer différentes réactions : photosensibilisation cutanée, inhibition de la prolifération cellulaire, effet photomutagène et photocarcinogène, activité photopigmentogène et immunodépression.

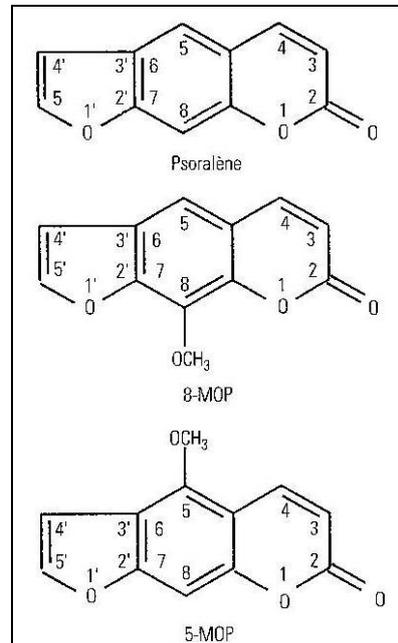


Figure 41: Structure du psoralène, du 8-méthoxypsoralène et du 5-méthoxypsoralène [122].

Les psoralènes s'intercalent entre deux bases pyrimidines de l'ADN de la cellule. Sous l'effet de la lumière, ils sont activés. Ils peuvent alors photo-réagir avec l'ADN et provoquer l'inhibition de la synthèse de l'ADN. Un érythème se développe lorsqu'un certain degré de destruction des composants cellulaires est atteint.

La pigmentation induite par les psoralènes en association avec les UVA est fondée sur plusieurs mécanismes :

- augmentation du nombre de mélanocytes dans la peau ;
- stimulation de la formation des mélanosomes ;
- stimulation de la synthèse de tyrosinase ;
- stimulation du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes par les dendrites des mélanocytes.

L'effet immunosuppresseur est possible grâce à l'interaction de la PUVAthérapie avec la production de cytokines par les kératinocytes ainsi que par l'inactivation des cellules de Langerhans. Des effets systémiques sont aussi présents : effet cytotoxique sur les cellules T infiltrées dans l'épiderme et effet inducteur d'une population de cellules T suppressives [122].

4.2.2.3 Efficacité de la PUVAthérapie

Les résultats de la PUVAthérapie varient d'un individu à l'autre. Il faut généralement un à trois ans de traitement pour obtenir une repigmentation satisfaisante.

Certaines zones répondent mieux que les autres au traitement : c'est le cas du tronc, des bras et des jambes et du visage. A l'inverse, les lésions situées autour de la bouche, sur les pieds et les mains répondent très mal à ce traitement. Les sujets qui ont la peau foncée ont tendance à mieux répondre au traitement que les sujets à peau claire [124].

Une étude rétrospective menée en 2002 a montré une faible efficacité de cette méthode. Sur 97 patients ayant été traités par PUVAthérapie orale ou cutanée, moins de 10 % ont bénéficié d'une repigmentation complète, 60 % des patients ont présenté une repigmentation modérée à importante, 30 % une repigmentation faible ou nulle et 2 % des patients ont vu leur pathologie s'aggraver au cours du traitement. Parmi les patients qui ont répondu de façon modérée ou importante à la PUVAthérapie, près de la moitié n'était pas satisfaite de l'aspect esthétique de la peau. En effet, la peau repigmentée prend fréquemment une teinte différente de celle de la peau saine. Des motifs mouchetés peuvent apparaître et souvent une hyperpigmentation péri-lésionnelle est observée. Des rechutes ont aussi été observées [125].

L'application de calcipotriol peut être associée à la PUVAthérapie. Certaines études montrent que la repigmentation est alors plus rapide et nécessite une dose totale d'UVA moins importante que pour une PUVAthérapie seule [126]. L'étude de Baysal met en doute ces résultats en démontrant que l'association calcipotriol et PUVAthérapie n'est pas plus efficace que la PUVAthérapie seule [127].

4.2.2.4 Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications

Avant tout traitement, une fiche d'information sur la PUVAthérapie doit être distribuée au patient (Annexe 3).

4.2.2.4.1 Cas de la PUVAthérapie générale

Les effets indésirables de la PUVA thérapie sont nombreux et représentent un obstacle à son utilisation.

L'ingestion de psoralènes peut causer des nausées, des irritations gastriques.

La PUVAthérapie est associée à un risque cataractogène. Il est donc recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique avant le début d'une PUVAthérapie. Pendant les séances, les yeux des patients doivent être protégés par des lunettes « coques » complètement opaques. Pendant les 8 à 12 heures suivant l'ingestion du psoralène, celui-ci persiste dans le cristallin. Les patients doivent donc, pendant cette période, continuer à porter des lunettes arrêtant les UVB et les UVA.

En raison du risque carcinogène induit par les UVA, l'exposition solaire est interdite durant les 12 heures suivant la prise du psoralène. Les zones exposées doivent être protégées par des vêtements ou par une crème solaire de très haute protection. Le risque carcinogène est dose-dépendant c'est pourquoi il est indispensable de respecter les doses cumulées maximales (100 à 150 J/cm²/cure ; 30 séances/an ; 150 à 200 séances/vie) [122].

Le risque photosensibilisant doit aussi être pris en compte. Souvent causé par une surexposition aux UV, l'érythème phototoxique peut être évité. Il est nécessaire de bien évaluer le phototype du patient et de l'interroger sur la prise concomitante de médicaments photosensibilisants (cyclines, quinolones, amiodarone, rétinoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens...).

La photochimiothérapie est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement et chez les enfants de moins de 12 ans. Certaines pathologies ou antécédents constituent aussi des contre-indications à l'utilisation de la PUVAthérapie : antécédents de tumeur cutanée, d'exposition à des carcinogènes et de photodermatoses, cataracte, cardiopathie, néphropathie ou hépatopathie sévère [122].

4.2.2.4.2 Cas de la PUVAthérapie topique

Des réactions de photosensibilité se manifestent souvent en cas de PUVAthérapie topique à type de prurit important, brûlures, formation de phlyctènes, d'œdèmes ou d'érythèmes.

Il est recommandé aux patients de laver à l'eau et au savon les lésions traitées précédemment et d'appliquer une crème de protection solaire avant même de quitter le cabinet médical. Par ailleurs, les patients doivent éviter de s'exposer au soleil durant les 24 heures qui suivent les séances de photothérapie. Ces mesures doivent permettre de diminuer le risque de réactions phototoxiques [122].

Le risque carcinogène n'est pas connu. Il n'existe théoriquement que pour les zones traitées.

4.2.3 La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)

4.2.3.1 Indications et modalités de traitement

Sachant que l'efficacité des UVB est maximale entre 311 et 313 nm, le recours aux lampes de spectre plus large n'induit que des risques supérieurs d'érythèmes, voire de brûlures. La photothérapie UVB à 311 nm ou « narrow-band UVB » (NB-UVB) est utilisée depuis 1997 dans le traitement du vitiligo.

Elle représente aujourd'hui le traitement de choix pour le vitiligo modéré à sévère (atteinte de plus de 20 % de la surface corporelle).

Le traitement est réalisé deux fois par semaine à raison de cinq minutes par séance. La dose d'UVB administrée est augmentée de 20 % à chaque séance jusqu'à obtenir un érythème, puis reste stable. Aucun médicament photosensibilisant n'est requis, ce qui diminue le risque d'effets indésirables et permet d'utiliser ce traitement en toute sécurité chez les enfants et les femmes enceintes. Si aucune amélioration n'est apparue au bout de 6 mois, il n'est pas nécessaire de continuer le traitement [124].

4.2.3.2 Mécanisme d'action et propriétés

Les UVB à 311 nm induisent localement une immunodépression, stimulent la production de l'hormone mélanotrope ainsi que la prolifération des mélanocytes et la mélanogenèse [56].

Les lampes utilisées contiennent du phosphore ce qui leur permet d'émettre un spectre étroit centré sur 311-313 nm (Figure 42). Ces lampes bénéficient du meilleur « indice photothérapeutique » (rapport de la dose érythématogène minimale (DEM) sur la plus petite dose ayant un effet thérapeutique).

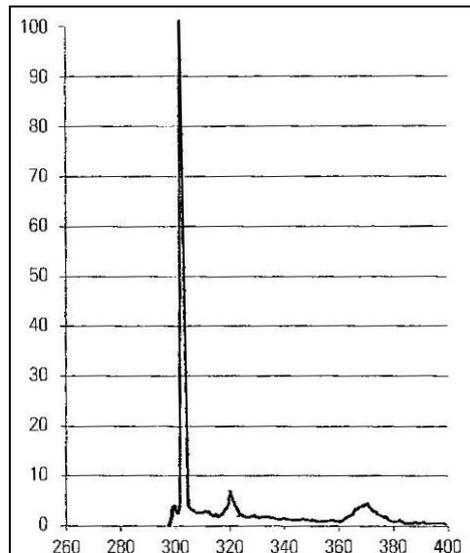


Figure 42: Spectre d'émission d'un tube UV Philips TL01 (spectre étroit) [122].

4.2.3.3 Efficacité des UVB

Comme pour la PUVAthérapie, la thérapie NB-UVB n'est pas efficace de la même façon pour toutes les régions du corps. Ainsi, la pigmentation est meilleure sur le visage, le tronc, les bras et les jambes que sur les extrémités distales et l'aine [124].

Plusieurs études ont montré l'efficacité des UVB dans le traitement du vitiligo. Kanwar, en 2005, a étudié l'efficacité et la sécurité de la thérapie NB-UVB chez 14 patients atteints de vitiligo généralisé : 71,4 % des patients ont bénéficié d'une repigmentation prononcée à complète (75-100 %) au bout d'un an de traitement et dans 14,3 % des cas, la repigmentation a été légère à modérée (50-75 %). La repigmentation a été inférieure à 50 % chez deux sujets.

Les effets indésirables recensés n'ont jamais entraîné l'interruption du traitement. Dans quelques cas, des sensations de brûlures et de prurit ont été relevées et parfois une sécheresse cutanée [128].

Plusieurs autres études ont montré une bonne efficacité de la thérapie NB-UVB [111].

Parsad, en 2006, a montré que l'efficacité de la photothérapie était légèrement supérieure à celle de la photochimiothérapie (repigmentation supérieure à 75 % dans 41,9 % *versus* 23,6 % des cas). Ce résultat est confirmé par l'étude de Yones en 2007 dans laquelle 64 % du groupe NB-UVB ont montré une repigmentation supérieure à 50 % alors que seulement 36 % du groupe PUVA ont bénéficié d'une telle repigmentation. En revanche, El Mofty n'a pas montré de différence entre l'efficacité des deux méthodes [112].

Toutes ces études prouvent que l'efficacité de la thérapie NB-UVB est au moins égale à celle de la PUVAthérapie. Les nombreux effets secondaires, les contraintes de protection ainsi que le coût de cette dernière lui font préférer la NB-UVB thérapie pour le traitement du vitiligo.

4.2.3.4 Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires sont moindres par rapport à ceux de la PUVAthérapie. On ne retrouve pas les effets systémiques et phototoxiques liés à l'utilisation des psoralènes. L'aspect de la peau repigmentée est plus esthétique qu'avec la PUVAthérapie.

Les seuls effets indésirables de cette thérapie sont des sensations de brûlure et de prurit ainsi qu'une sécheresse cutanée. Le port de lunettes pendant les séances est obligatoire afin d'éviter une conjonctivite ou une kérato-conjonctivite.

Le risque carcinogène n'est pas connu. Il est probablement moindre que celui des tubes UVB conventionnels et de la PUVAthérapie. Le risque existant tout de même, il est important de respecter les limites d'utilisation (doses cumulées maximales de 20 à 30 J/cm²) [122].

Les contre-indications à la photothérapie par UVB sont moins nombreuses que celles de la PUVAthérapie. Les dermatoses et les maladies photo-aggravées, la prise de médicaments phototoxiques, les antécédents de cancers cutanés sont des contre-indications absolues à la thérapie par UVB [122].

4.2.4 La microphotothérapie

4.2.4.1 Indications

La microphotothérapie est utilisée pour le vitiligo localisé (moins de 30 % de la surface corporelle) et segmentaire. Elle constitue une alternative à la PUVAthérapie et à la thérapie NB-UVB [111].

4.2.4.2 Mécanisme d'action et propriétés

La microphotothérapie est une variante améliorée de la technique NB-UVB. Elle consiste à n'exposer que les zones dépigmentées grâce au couplage de la lumière émise par la lampe UVB 311 nm dans une fibre optique. Un diaphragme est apposé sur le terminal de la fibre optique ce qui permet d'adapter le spot de lumière au diamètre de la zone à traiter (Figure 43) [129].

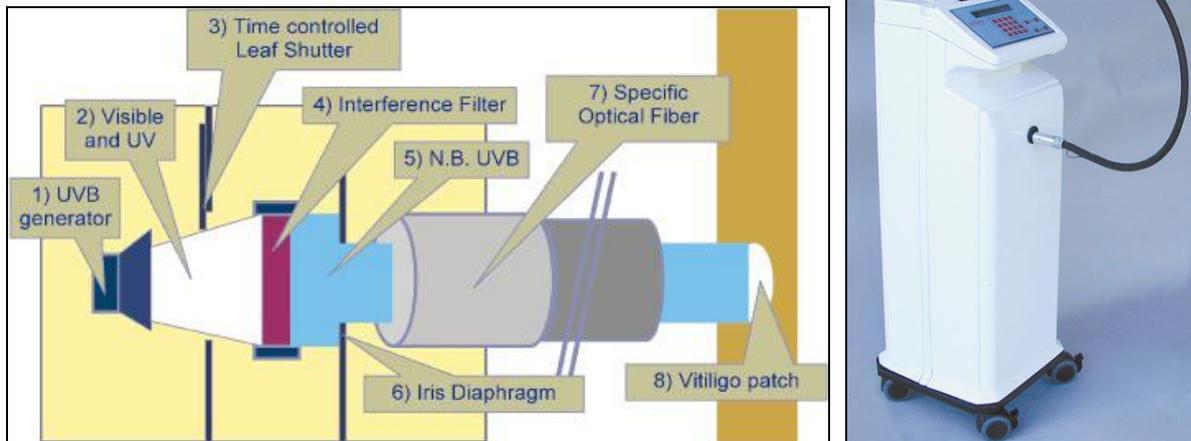


Figure 43: Schéma simplifié et photo de l'appareil de microphotothérapie BIOSKIN® [130].

4.2.4.3 Efficacité de la microphotothérapie

En 2002, Menchini a réalisé une étude dans le but d'évaluer l'efficacité de la microphotothérapie BIOSKIN® dans le traitement de taches de vitiligo chez 734 patients. L'étude dura 2 ans et 8 mois à raison de 40 séances environ pour chaque patient. Dans la plupart des cas, la repigmentation débuta au bout de deux mois de traitement. Les lésions du visage sont celles qui ont présenté les meilleurs résultats. A la fin de l'étude, 69,5 % des patients avaient une repigmentation supérieure à 75 %, 21,10 % des patients avaient une repigmentation comprise entre 50 et 75 % et 9,4 % des patients ont montré moins de 50 % de repigmentation [130].

4.2.4.4 Effets indésirables, avantages et inconvénients

Le risque d'effets indésirables est réduit par l'irradiation des seules zones dépigmentées. Le risque carcinogène est également limité ainsi que l'accélération du vieillissement cutané. Les zones de repigmentation ne présentent pas de dyschromie. Enfin, ce traitement peut être administré chez les enfants de moins de 10 ans.

La microphotothérapie constitue un traitement efficace, sûr et bien toléré. Son inconvénient majeur réside dans son coût relativement élevé [130].

4.2.5 Le laser excimère

4.2.5.1 Indications

Le laser excimère a plusieurs indications en dermatologie. Il a été utilisé dans un premier temps pour le traitement du psoriasis, mais aujourd'hui il est aussi préconisé pour le traitement de la dermatite atopique et du vitiligo.

Le laser excimère est utilisé pour traiter les formes localisées du vitiligo [129].

4.2.5.2 Mécanisme d'action et propriétés

Un excimère est un dimère de gaz (un gaz rare et un halogène) qui n'est stable qu'à l'état excité et se dissocie à l'état fondamental. Sous l'effet d'une stimulation électrique, se forme un excimère qui revient à son état fondamental en émettant un rayonnement laser d'une longueur d'onde déterminée. Dans le cas du laser émettant à 308 nm, les deux gaz utilisés sont le xénon et le chlore [129].



Figure 44: Laser XTRAC[®] commercialisé par la société Photomedex (www.procyte.com).

Le mécanisme d'action dans le vitiligo repose sur une apoptose lymphocytaire par lésion de l'ADN avec une stimulation des mélanocytes résiduels [122].

Avec cette technique, la durée d'exposition au laser est très courte (2 secondes pour chaque zone) et doit être répétée deux à trois fois par semaine. De plus, seule la zone dépigmentée est traitée ce qui constitue un avantage par rapport à la PUVA thérapie ou à la NB-UVB thérapie.

4.2.5.3 Efficacité du laser excimère

En 2001, Spencer a étudié les effets du laser excimère chez 19 patients présentant des taches stables de vitiligo. Parmi ces 19 patients, 12 ont obtenu une repigmentation de 75 % à 100 % au bout de six mois. Pour les sept autres, la repigmentation était inférieure à 25 %. Ce dernier résultat indique peut être un réservoir mélanocytaire insuffisant chez ces patients [129].

En 2004, Hadi a mené une étude rétrospective sur 32 patients présentant 55 lésions de vitiligo : 53 % des lésions traitées ont bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 % et parmi elles, 19 % ont eu une repigmentation complète (100 %), 64 % des lésions ont montré une repigmentation entre 50 et 75 %.

Cette étude a aussi conclu sur la localisation des lésions qui repigmentent le mieux : il s'agit de la face, de la nuque et du cuir chevelu, du tronc, des extrémités et des régions génitales. Les lésions des mains et des pieds sont celles qui offrent les résultats les plus médiocres.

Enfin, la réponse au traitement en fonction du phototype a été étudiée. Ce sont les peaux les plus foncées (phototypes III et plus) qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats [131].

Certaines études comparant l'efficacité du laser excimère à celle de la thérapie par UVB à spectre étroit montrent de meilleurs taux de repigmentation avec le laser. Le laser excimère semble être plus efficace et plus rapide que la NB-UVB thérapie [111]. Il est bon de noter que les deux techniques ont des indications différentes. Le laser est utilisé dans le vitiligo localisé alors que la thérapie par UVB est réservée à des lésions plus étendues. Il est donc difficile de comparer les deux méthodes.

Le traitement combiné par laser excimère et tacrolimus topique offre des résultats prometteurs. Passeron a démontré la synergie entre les deux thérapies. Sur 43 lésions de vitiligo de 14 patients, 23 lésions ont été traitées par l'association tacrolimus et laser excimère et 20 lésions n'ont été traitées que par le laser excimère. Pour la bithérapie, une repigmentation a été observée dans 100 % des cas.

Soixante-dix pour cent des lésions ont montré une repigmentation de plus de 75 %, 30 % des lésions ont présenté une repigmentation de 25 à 75 %. Dans le groupe n'ayant reçu qu'un traitement par laser excimère, 85 % des lésions ont repigmenté et 15 % n'ont présenté aucune repigmentation. Vingt pour cent des lésions ont été repigmentées à plus de 75 %, 25 % ont montré une repigmentation de 25 à 75 % et 40 % des lésions ont bénéficié d'une repigmentation inférieure à 25 %.

Cette étude prouve que l'efficacité du traitement associant le tacrolimus et le laser excimère est supérieure à celle du traitement par laser excimère seul [132].

4.2.5.4 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études sont rares et le plus souvent bénins. Un érythème est observé au niveau, pratiquement, de toutes les lésions traitées. Ce phénomène est normal puisque la photothérapie recherche la dose érythématogène minimale. De façon exceptionnelle, les études ont mis en évidence la formation de lésions bulleuses, de brûlures ou de phlyctènes sur la zone traitée, surtout en cas de surdosage [132].

4.2.6 Le laser néon-hélium

4.2.6.1 Indications

Ce type de laser semble avoir une bonne efficacité chez les patients atteints de vitiligo segmentaire.

4.2.6.2 Mécanisme d'action et propriétés

Le laser néon-hélium est un laser à gaz qui émet dans le rouge à 632,8 nm. Le passage d'un courant entre l'anode et la cathode (Figure 45) provoque l'excitation des atomes d'hélium qui entrent en collision avec les atomes de néon. Ceux-ci sont alors excités et reviennent à leur état fondamental en émettant un rayonnement lumineux de longueur d'onde égale à 632,8 nm.

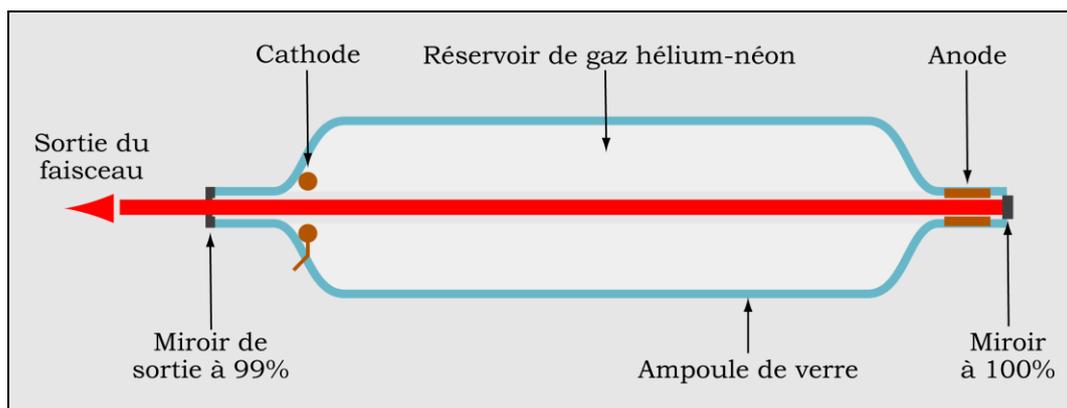


Figure 45: Schéma d'un laser hélium-néon d'après R. BRIERRE (licence GFDL).

Le mécanisme d'action de ce laser sur le vitiligo n'est pas clair. Les études menées *in vitro* ont montré une augmentation du facteur de croissance bFGF libéré par les kératinocytes et les fibroblastes et une augmentation du facteur de croissance nerveux délivré par les kératinocytes.

De plus, l'irradiation par le laser hélium-néon stimule, *in vitro*, la prolifération et la migration des mélanocytes.

Les auteurs semblent penser que le laser hélium-néon pourrait agir en réparant les défauts du nerf sympathique de la zone concernée par le vitiligo segmentaire ainsi que la microcirculation cutanée [119].

4.2.6.3 Efficacité du laser néon-hélium

Deux études ont montré une repigmentation supérieure à 50 % chez 60 % des patients atteints de vitiligo segmentaire. Une étude plus récente a été réalisée sur 40 patients atteints de vitiligo segmentaire. Soixante pour cent d'entre eux ont acquis une repigmentation marquée et 7,5 % d'entre eux ont bénéficié d'une repigmentation totale [119].

4.2.6.4 Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence lors des études réalisées.

4.2.7 Les lasers pigmentaires

Les lasers pigmentaires ont pour cible élective la mélanine contenue dans les mélanosomes d'une part et les pigments qui entrent dans la composition des tatouages d'autre part. Les lasers alexandrite (755 nm) et rubis (694 nm) sont utilisés dans le traitement des tatouages et des lésions mélaniques bénignes. Ces lasers ont été proposés pour dépigmenter les zones colorées des sujets atteints de vitiligo universalis qui répondaient mal au traitement par dépigmentant topique. Les lasers provoquent une destruction des mélanosomes contenus dans les mélanocytes et les kératinocytes et induisent un phénomène de Koebner, provoquant ainsi la dépigmentation. Ces méthodes sont rapides, efficaces et bien tolérées. Une repigmentation peut avoir lieu mais elle est minime [133,134].

4.3 Les thérapies adjuvantes et alternatives

4.3.1 Utilisation de la phénylalanine

4.3.1.1 Indications

Le traitement par la phénylalanine pourrait être une alternative aux autres thérapies quand celles-ci échouent ou sont contre-indiquées. Actuellement en France, aucun médicament à base de phénylalanine n'est commercialisé.

4.3.1.2 Mécanisme d'action et propriétés

La phénylalanine (Figure 46) est un acide aminé donnant naissance à la tyrosine sous l'action d'une enzyme : la phénylalanine hydroxylase.

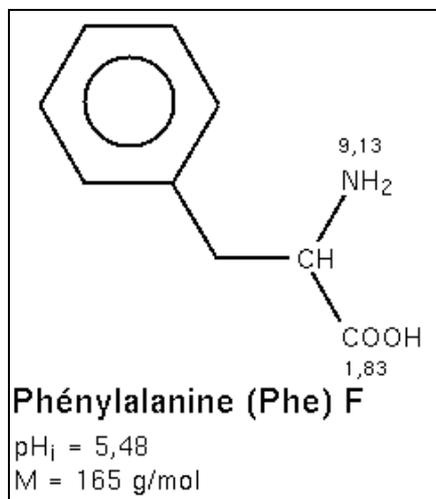


Figure 46: Formule de la phénylalanine.

La phénylalanine semble jouer le rôle d'inhibiteur d'anticorps cytolytiques et stimulerait la synthèse de mélanine et la migration des mélanocytes des zones saines vers les zones dépigmentées grâce à la lumière solaire [126].

4.3.1.3 Efficacité de la phénylalanine

La phénylalanine peut être utilisée par voie orale à la dose de 50 à 100 mg/kg/jour (prise suivie d'une exposition aux UVA ou à la lumière du soleil). Elle peut aussi être utilisée par voie cutanée (gel à 10 %).

Les études sur l'efficacité de cette thérapeutique donnent des résultats variables.

Une étude en double aveugle portant sur 32 sujets qui, durant six mois, reçurent des traitements à la phénylalanine et aux rayons UVA chaque jour montra, au mieux, une repigmentation des taches de vitiligo de 60 %.

Un autre essai sur 149 patients traités pendant 18 mois dans les mêmes conditions montra une repigmentation maximale de 77 %. Une étude rétrospective incluant 41 patients ayant reçu, 5 ans auparavant, une association de phénylalanine et d'UVA conclut que 44 % des patients bénéficiaient d'une repigmentation permanente. Enfin, une étude menée sur 193 patients traités par de la phénylalanine plus des expositions au soleil apporta de bons résultats. Une repigmentation de 56,7 % en moyenne a été obtenue avec une amélioration de 90,3 % pour les lésions du visage, de 42,8 % des lésions du tronc et de 37,1 % des lésions des membres [111].

4.3.1.4 Effets indésirables et contre-indications

Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence dans les études menées. Les seuls risques semblant être ceux liés à l'irradiation UVA.

L'utilisation prolongée de phénylalanine pourrait engendrer quelques dangers par accumulation de la substance dans l'organisme. Des signes cliniques de phénylcétonurie pourraient apparaître ainsi que des risques pour le fœtus lors de la grossesse. Une contraception doit donc être mise en place chez les patientes en âge de procréer [135].

Il existe de nombreuses contre-indications à cette thérapeutique : phénylcétonurie, insuffisance hépatique et rénale, grossesse, allaitement, cancer de la peau [111]...

4.3.2 Utilisation de la khelline

4.3.2.1 Mécanisme d'action et propriétés

La khelline (Figure 47) est un furochrome extrait du fruit d'une plante méditerranéenne, le Khella ou *Ammi visnaga*, appartenant à la famille des Apiacées.

La khelline est une substance photosensibilisante, chimiquement proche du 8-MOP. Elle est activée par les UVA et stimule la prolifération des mélanocytes et la mélanogénèse.

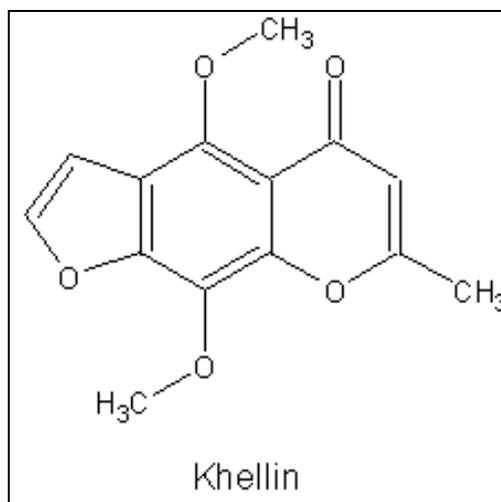


Figure 47: Structure de la khelline.

La khelline peut être utilisée par voie orale ou topique en association avec une exposition aux UVA : on parle alors de KUVAthérapie, la khelline remplaçant les psoralènes.

4.3.2.2 Efficacité de la khelline

Une étude a été menée en 2001 sur 28 patients traités par KUV Athérapie orale : 32,1 % des patients n'ont présenté aucune repigmentation, 32,1 % des patients ont répondu de façon modérée au traitement (5 à 30 % de repigmentation), 10,7 % des patients ont bénéficié d'une repigmentation moyenne (de 30 à 70 % de repigmentation) et 25 % ont eu une repigmentation de plus de 70 %.

Cette étude a aussi exploré les effets secondaires : 39,3 % des patients ont eu des effets indésirables à type de nausées, gastrites, élévation des transaminases, lors de cet essai [136].

4.3.2.3 Effets indésirables

L'utilisation de khelline topique semble être dénuée d'effets indésirables, mis à part les risques liés à la photosensibilisation.

Toutefois, la prise orale de ce produit est accompagnée dans 30 % des cas d'une élévation des transaminases. Cet effet indésirable n'incite pas à promouvoir son emploi.

4.3.3 Divers

Un certain nombre de substances sont aujourd'hui proposées dans le traitement du vitiligo. Peu d'études sont réalisées sur leur efficacité et leurs dangers, leur utilisation est donc à déconseiller en attendant plus de résultats.

4.3.3.1 La pseudo-catalase

4.3.3.1.1 Mécanisme d'action et propriétés

L'accumulation de peroxyde d'hydrogène accompagnée de faibles taux de catalase et de fortes concentrations de bioptérine sont toxiques pour le mélanocyte. La catalase naturelle ne peut prétendre à une pénétration transdermique, c'est pourquoi elle ne peut pas être utilisée par voie topique. Un traitement par pseudo-catalase (complexe chimique proche de l'enzyme physiologique combinée à du calcium) permet d'éliminer le peroxyde d'hydrogène, de restaurer l'équilibre calcique et d'induire une repigmentation [111].

Son utilisation est préconisée en association avec une photothérapie UVB de spectre étroit ou une héliothérapie.

4.3.3.1.2 Efficacité de la pseudo-catalase

Les études concernant l'efficacité de ce traitement sont rares et contradictoires. En 2002, Patel a testé une mousse à base de pseudo-catalase. Cette mousse a été appliquée par les patients sur le visage et les mains deux fois par jour. La photothérapie a été réalisée deux fois par semaine. Aucune repigmentation n'a été observée avec ce traitement [137].

En 2008, Schallreuter a testé la crème pseudo-catalase-KUS (PC-KUS) activée par une photothérapie UVB de spectre étroit sur 71 enfants atteints de vitiligo. Les résultats montrent une bonne efficacité du traitement : 66 enfants ont présenté une repigmentation de la face et du cou de plus de 75 %, 48 enfants ont bénéficié d'une repigmentation du tronc supérieure à 75 % et 40 sujets ont eu une repigmentation des extrémités supérieure à 75 %. Aucune repigmentation des mains ou des pieds n'a été observée [138].

Il faut noter que la formule utilisée par Schallreuter était différente de celle utilisée par Patel. Des études supplémentaires devront être réalisées pour définir l'activité de la pseudo-catalase.

4.3.3.1.3 Effets indésirables

Lors de l'étude de Patel, le traitement a été relativement bien toléré par les patients : 12 sur 26 ont cependant ressentis des effets secondaires. Onze ont rapporté des rashes cutanés et 1 a contracté un prurit sévère qui l'a obligé à arrêter le traitement. Aucune réaction indésirable systémique n'a été relevée [137].

4.3.3.2 Le 5-fluoro-uracile (5-FU)

4.3.3.2.1 Mécanisme d'action et propriétés

Le 5-FU est un agent antinéoplasique appartenant à la classe des antimétabolites, c'est un analogue de la pyrimidine. Il est incorporé dans l'ADN et l'ARN des cellules et s'oppose à la réplication de l'ADN et à la synthèse et la transcription de l'ARN [108]. Le mécanisme d'action du 5-FU dans la repigmentation n'est pas clair. Il pourrait s'agir d'une stimulation des mélanocytes folliculaires qui migreraient à la surface pendant la phase de réépithélialisation [139].

4.3.3.2.2 Études et efficacité

Le 5-FU a été utilisé sous forme de crème à 5 p. 100 (Efudix[®]) sous pansement occlusif après abrasion épidermique préalable. Parmi les 38 patients traités dans une étude datant de 1983, 18 ont obtenu une repigmentation totale ou très importante des zones traitées. Cinq patients seulement ont eu un échec.

Si l'on excepte les phénomènes douloureux associés à la phase initiale du traitement, ce dernier paraît bien supporté et n'induit pas d'effets secondaires systémiques. Cette thérapeutique aurait permis de repigmenter des vitiligos segmentaires résistants aux thérapeutiques habituelles. Le risque de séquelles cicatricielles paraît élevé ainsi que le risque d'infection [111].

Plus récemment, une étude comparative a été menée sur 30 patients présentant chacun 3 lésions. Pour chaque patient, les 3 lésions ont été traitées selon différents protocoles. La première a subi une dermabrasion seule, la seconde une dermabrasion suivie de l'application d'Efudix[®] et la troisième une dermabrasion suivie de l'application de mélagénine³. Les résultats au bout de 6 mois ont montré une efficacité supérieure de l'association dermabrasion plus Efudix[®] (73,3 % de repigmentation supérieure à 50 %) par rapport aux autres protocoles (63,3 % pour le protocole 1 et 46,7 % pour le protocole 3). Cette étude révèle une assez bonne efficacité du 5-FU par rapport aux autres protocoles utilisés. Elle révèle aussi l'inefficacité du Placentrex[®] [139].

4.3.3.2.3 Effets indésirables

De nombreux effets secondaires sont apparus (cicatrices hypertrophiques et/ou hyperpigmentées) lors de l'utilisation du 5-FU. La mise en place de cette technique est douloureuse (dermabrasion), longue et risquée (infections, effets secondaires) et ne doit pas être recommandée.

4.3.3.3 Les antioxydants

4.3.3.3.1 Mécanisme d'action et propriétés

³ La mélagénine ou extrait de placenta humain, Placentrex[®], a été développée par un laboratoire cubain. Le Placentrex[®] est vendu sur internet comme étant un traitement du vitiligo. Aucune étude n'a prouvé l'efficacité de ce traitement et aucune donnée n'est disponible concernant son mode d'action.

Il existe un stress oxydatif épidermique au cours du vitiligo, résultant d'une déplétion en antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. L'administration de molécules antioxydantes paraît donc intéressante.

Les principaux antioxydants utilisés sont :

- des vitamines : E, C, A... ;
- des minéraux : sélénium, zinc ;
- des enzymes : superoxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion peroxydase ;
- des molécules d'origine végétale : caroténoïdes, flavonoïdes, polyphénols...

Malheureusement, il n'existe aucune démonstration scientifique crédible de l'efficacité des antioxydants dans le traitement du vitiligo. Cependant, de nombreux dermatologues prescrivent régulièrement du sélénium et des complexes vitaminiques à base de vitamine E chez les patients atteints de vitiligo [135].

Dans tous les cas, ces traitements doivent être accompagnés d'une photothérapie.

4.3.3.3.2 Efficacité des antioxydants

Les études menées apportent des résultats variables. En 2002, une étude conclut qu'aucune différence significative n'existe entre la photochimiothérapie seule et l'association à une formule antioxydante (vitamines E, C, bêta-carotène, sélénium, zinc, manganèse) [140]. En 2007, Dell'Anna réalisa une étude portant sur 35 patients traités par NB-UVB avec ou sans supplémentation antioxydante. Les résultats montrèrent une meilleure efficacité de l'association par rapport aux UVB seuls [111]. En 2009, une autre étude confirma ces résultats en comparant l'efficacité de la photothérapie UVB à spectre étroit *versus* photothérapie plus vitamine E *per os*. La repigmentation fut meilleure dans le deuxième groupe [141].

Des études à plus grande échelle méritent d'être menées afin d'objectiver l'efficacité de la thérapie antioxydante.

4.4 Les traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical du vitiligo a été proposé dans les années 1960.

La chirurgie est indiquée pour tous les types de vitiligo stables, qu'ils soient segmentaires ou généralisés ne répondant pas au traitement médical. Il n'existe pas de consensus fixant la durée au bout de laquelle le vitiligo est déclaré comme étant stable. Selon les auteurs, cette stabilité est obtenue au bout de 6 mois à 2 ans d'inactivité de la maladie.

La plupart s'accorde pour dire que le vitiligo est stable quand trois critères sont respectés au cours de l'année passée :

- pas de nouvelles lésions ;
- pas de progression des anciennes lésions ;
- absence de phénomène de Koebner.

Il n'y a pas non plus de consensus concernant l'âge minimum pour pratiquer une greffe tissulaire ou cellulaire. La décision revient au praticien.

Avant de réaliser ce type de traitement, les patients doivent signer un consentement après avoir été informés de la procédure et de ses possibles complications [142].

Le choix de la procédure dépend du site des lésions, de leur étendue, de l'expérience du dermatologue et de la disponibilité d'infrastructures adaptées (en matière de culture cellulaire), du coût de la procédure et de la préférence du patient.

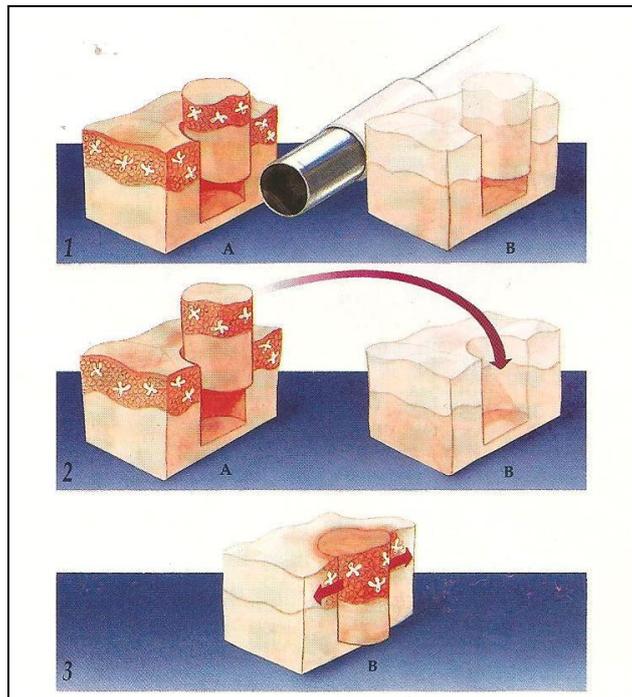
4.4.1 Les greffes tissulaires

4.4.1.1 Greffes de peau totale prélevée au punch ou mini-greffes

4.4.1.1.1 Technique

Des fragments de peau totale sont prélevés au niveau d'une zone donneuse (cuisse ou fesse) sous anesthésie locale. Les prélèvements se font grâce à un biopsy-punch (instrument chirurgical à lame cylindrique) de 1,5 à 2 mm de diamètre (Figure 48). L'hémostase et la cicatrisation est facilement obtenue.

Les cavités destinataires sont créées par des biopsy-punchs de 1 à 2 mm de diamètre. Pour garantir une meilleure prise de la greffe, les zones destinataires sont plus petites de 0,5 mm que les échantillons de peau à implanter. Les mini-greffons sont implantés dans les puits. La cicatrisation est obtenue en 8 à 10 jours. La pigmentation se fait à partir de la greffe et autour.



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

Figure 48: Greffe de peau totale [143].

Un traitement complémentaire par photothérapie ou héliothérapie est nécessaire pour obtenir la coalescence des zones pigmentées. L'extension pigmentaire à partir des greffes n'excède pas 2 à 3 mm, ce qui oblige à implanter de nombreux greffons [142,143,144].

4.4.1.1.2 Résultats

Cette méthode est la plus simple et la moins onéreuse des techniques chirurgicales de repigmentation. Elle est efficace pour traiter des lésions achromiques de petite taille (100 à 150 mm²) siégeant au niveau des membres principalement [144]. Cette technique est aussi appropriée pour obtenir une repigmentation des zones « difficiles à traiter » telles que les lèvres, les paupières, les parties génitales et les doigts.

L'efficacité de cette méthode est bonne puisque une revue de la littérature a montré une repigmentation supérieure à 75 % chez 68 % des patients ayant reçu ce traitement. Les effets indésirables constituent le désavantage de cette technique. En effet, dans 40 % des cas, des cicatrices sont visibles sur la zone donneuse. Au niveau de la zone receveuse, un aspect inesthétique (pois ou pavage) a été observé chez près de 30 % des patients (Figure 49) [145]. C'est pour cette raison qu'il est préférable de ne pas traiter de cette manière les lésions

étendues et les lésions du visage. Des anomalies de la repigmentation ont été observées chez 10 % des patients [146].

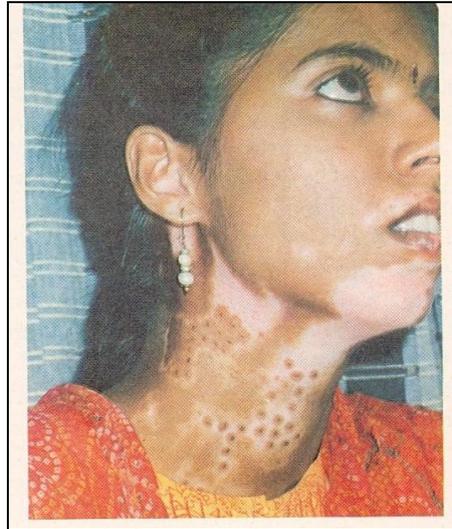


Figure 49: Aspect de la peau après mini-greffe [145].

4.4.1.2 Greffes d'épiderme de « toits de bulles »

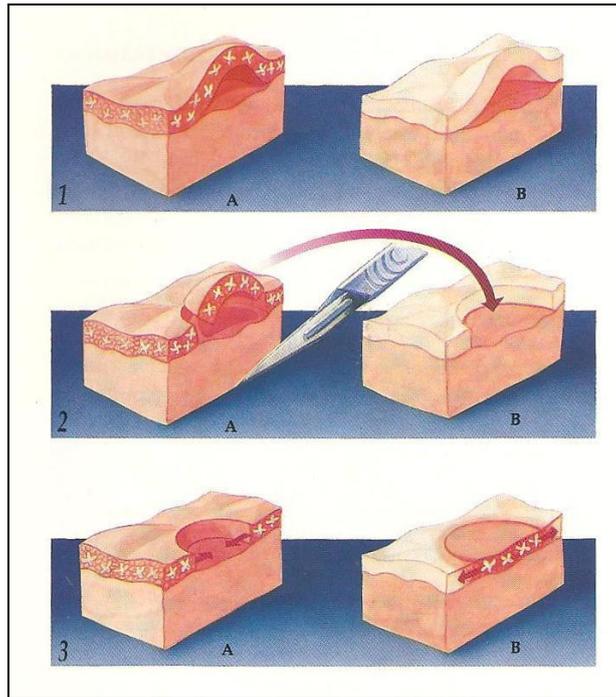
4.4.1.2.1 Technique

Une bulle est formée par succion au niveau de la zone donneuse, séparant ainsi l'épiderme du derme (Figure 50). Les bulles sont créées de deux manières :

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

L'épiderme du toit des bulles est découpé afin d'être greffé.

Au niveau de la zone receveuse une désépidermisation est créée par succion ou par cryothérapie. Les toits de bulles prélevés auparavant sont appliqués au niveau de la zone donneuse dans les puits désépidermisés. La cicatrisation de la zone donneuse et de la zone receveuse est obtenue en 8 à 10 jours. La repigmentation se fait à partir des greffons par extension centrifuge ne dépassant pas 3 à 4 mm [143, 144].



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

Figure 50: Transfert de toit de bulles [143].

4.4.1.2.2 Résultats

Cette technique convient à des surfaces n'excédant pas 200 mm². Les résultats de cette méthode sont excellents : 87 % des patients bénéficient d'une repigmentation supérieure à 75% et les effets indésirables sont très rares. Au niveau de la zone donneuse, la cicatrisation est très bonne. Toutefois, il faut signaler qu'une hyperpigmentation a été observée dans 28 % des cas. Une coloration imparfaite de la zone dépigmentée est rencontrée dans moins de 10 % des cas [146].

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

4.4.1.3 Greffes ultraminces de peau

4.4.1.3.1 Technique

En milieu hospitalier, des greffons ultraminces de peau sont prélevés avec un dermatome électrique ou pneumatique, sous anesthésie. Ces greffons ont une épaisseur de 0,1 mm et sont constitués de l'épiderme et du derme superficiel. La surface prélevée correspond à la surface dépigmentée à couvrir.

La cicatrisation de la zone donneuse est obtenue en 10 à 12 jours, grâce à la mise en place d'un pansement gras après le prélèvement. Il existe un risque de cicatrice hypertrophique et éventuellement dépigmentée.

La zone receveuse est préalablement désépidermisée par dermabrasion. Le greffon est ensuite appliqué sur la zone receveuse et maintenu grâce à un pansement de greffe. Les résultats obtenus au niveau de la zone receveuse sont assez satisfaisants [143, 144].

4.4.1.3.2 Résultats

Grâce à cette technique, de grandes aires de peau peuvent être traitées rapidement. Son efficacité est très bonne puisque 87 % des patients traités de cette manière ont bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 %.

Les désavantages de cette technique résident dans sa difficulté de réalisation et dans ses effets indésirables. En effet, l'habileté et l'expérience du praticien sont deux conditions requises pour une bonne transplantation. Les effets indésirables de cette méthode sont nombreux : au niveau du site donneur, il existe un risque de cicatrice hypertrophique, et éventuellement dépigmentée. La zone greffée a parfois une apparence altérée : grains de milium, marge épaisse, aspect perlé, mauvaise coloration [142, 146]...

4.4.2 Les greffes cellulaires

L'objectif de ces techniques est d'éviter la formation d'une cicatrice hypertrophique et dépigmentée au niveau de la zone donneuse et d'accroître l'efficacité de la greffe grâce à l'utilisation de mélanocytes isolés.

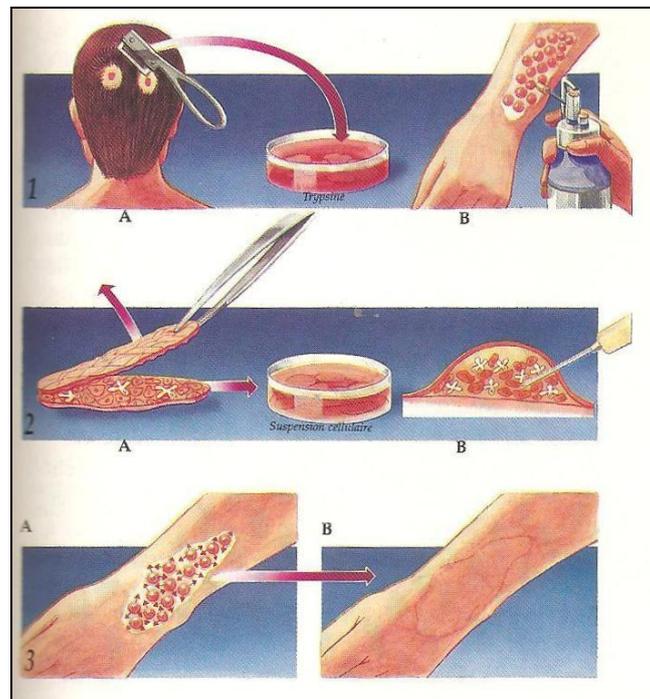
4.4.2.1 Greffes de suspensions épidermiques non cultivées

Plusieurs techniques ont été décrites.

4.4.2.1.1 Technique de Gauthier

La greffe s'effectue en deux temps sur 48 heures (Figure 51). Le 1^{er} jour, on réalise un prélèvement de peau sous anesthésie locale avec un petit dermatome au niveau de la zone occipitale du cuir chevelu. Les fragments cutanés sont introduits dans un flacon contenant de la trypsine à 0,25 % placé au réfrigérateur à 4°C pendant 18 heures. Sur la zone receveuse, on pratique des applications d'azote liquide à des points très rapprochés. On obtient ainsi de multiples bulles très rapprochées ou une bulle unique.

Le deuxième jour, on prépare la suspension cellulaire. Celle-ci est réalisée 15 à 20 minutes avant la greffe. Dans un premier temps, le derme et l'épiderme sont séparés, les mélanocytes et les kératinocytes provenant de la trypsinisation de l'épiderme sont mis en suspension dans une solution nutritive. Ensuite, il faut procéder à l'évacuation du contenu des bulles de la zone receveuse puis à l'injection de la suspension dans les bulles.



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

Figure 51: Greffe de mélanocytes non cultivés [143].

Une ébauche de repigmentation est observable au bout d'un mois à un mois et demi [143, 144].

4.4.2.1.2 Technique de Olsson-Juhlin

Le prélèvement des fragments cutanés est réalisé dans la région fessière. Les fragments sont mis à incuber dans une solution de trypsine à 0,25 % pendant une heure à 37°C puis rincés dans une solution d'inhibiteur de trypsine. Après dissociation dermo-épidermique, la suspension cellulaire est centrifugée. Les mélanocytes et les kératinocytes sont mis en suspension dans un milieu de culture.

La zone receveuse est désépidermée par dermabrasion, puis la suspension cellulaire est répandue sur la zone. Un film de collagène est posé et recouvre la zone traitée. Le patient doit ensuite rester immobile pendant cinq heures [144].

4.4.2.1.3 Résultats

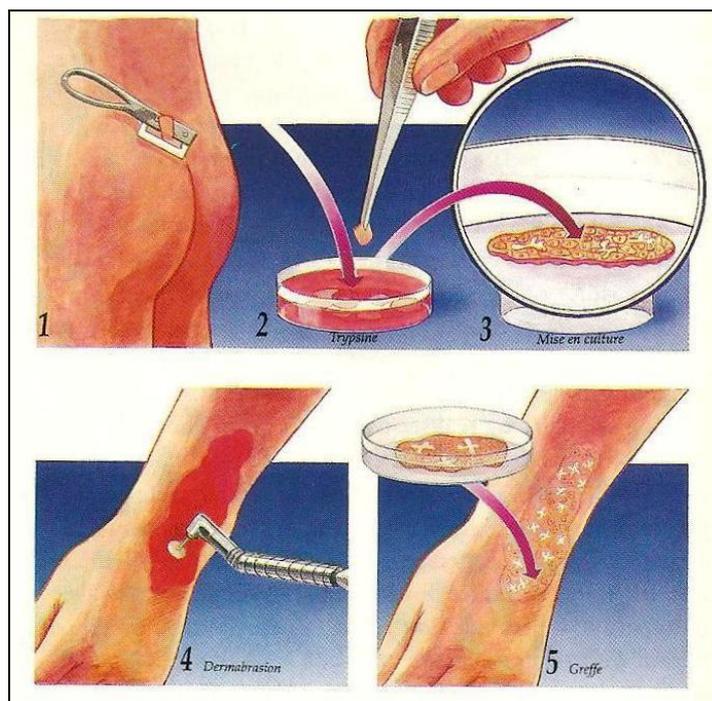
Les deux techniques ont la même efficacité et permettent de traiter des zones dont la surface ne dépasse pas 200 mm². L'efficacité de ces techniques n'est pas très bonne. Seuls 31 % des patients traités bénéficient d'une repigmentation supérieure à 75 %. Aucun effet secondaire n'a été observé, que ce soit au niveau de la zone donneuse qu'au niveau de la zone receveuse [146].

4.4.2.2 Greffes de cellules cultivées

4.4.2.2.1 Greffes de mélanocytes cultivés

Des fragments de peau de 5 à 6 cm² sont prélevés dans la région fessière à l'aide d'un dermatome (Figure 52). Ces fragments sont confiés à un laboratoire spécialisé qui va réaliser la culture des mélanocytes dans un milieu enrichi en facteurs de croissance essentiels, pendant trois semaines.

Au niveau de la zone receveuse, les mélanocytes cultivés doivent être mis en contact avec la couche basale pour pouvoir s'implanter et être intégrés à l'épiderme néoformé. La désépidermisation se fait par dermabrasion, laserabrasion ou induction de bulles par cryothérapie.



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

Figure 52: Greffe de mélanocytes cultivés [143].

La technique utilisant les bulles semble préférable. En effet, le clivage dermo-épidermique est alors « anatomique », les mélanocytes greffés étant immédiatement entourés de facteurs de croissance et pouvant s'implanter et se développer plus rapidement. De plus, le séjour hospitalier post-greffe, requis dans les autres techniques, n'est pas nécessaire [147].

Cette méthode présente l'avantage de pouvoir traiter de larges lésions mais elle est onéreuse et la culture de mélanocytes présente des difficultés de réalisation.

En effet, les mélanocytes ne prolifèrent pas aussi bien que les kératinocytes et les fibroblastes. Il leur faut des conditions de culture adaptées que seul un petit nombre de laboratoires spécialisés peuvent mettre en œuvre.

4.4.2.2.2 Greffes d'épiderme reconstitué avec des mélanocytes

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

La zone receveuse est désépidermée par application d'azote liquide. Le toit de la bulle formée est découpé. L'épiderme reconstitué est déposé sur la zone désépidermée et un pansement compressif est mis en place pour assurer la cohésion entre le greffon et la zone receveuse [147].

4.4.2.2.3 Résultats

Si ces deux techniques semblent intéressantes de prime abord, de nombreuses difficultés apparaissent lors de leur réalisation. En effet, la culture intensive de mélanocytes et la production d'épiderme reconstitué nécessitent l'intervention de laboratoires spécialisés encore peu nombreux en France. Ce sont des techniques longues, délicates et minutieuses qui demandent un savoir-faire important. Il faut souligner que ce type de traitement est onéreux pour les patients.

Sur le plan éthique, la greffe de mélanocytes a fait l'objet de critiques en raison de la présence de facteurs stimulants de la prolifération mélanocytaire dans les milieux de culture [147].

Les quelques études réalisées avec ces techniques font état de résultats mitigés. Dans une revue de la littérature, Njoo a rapporté des taux de 17 à 48 % de personnes ayant bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 % après une greffe de mélanocytes cultivés.

En ce qui concerne les greffes d'épidermes reconstitués, une repigmentation supérieure à 75% a été observée chez 13 à 53 % des sujets.

Concernant les effets secondaires, ils semblent assez rares. Quelques études ont montré des anomalies de la repigmentation de la zone greffée et des érythèmes transitoires [146].

Des études supplémentaires ainsi que des progrès au niveau technique doivent être accomplis afin de donner un véritable avenir à ces méthodes encore expérimentales.

4.5 Les solutions cosmétiques et apparentées

4.5.1 Le maquillage médical

Il est possible de camoufler des lésions de vitiligo grâce au maquillage médical. Cela ne traite pas la maladie mais permet d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les produits de maquillage utilisés doivent pouvoir s'appliquer sur des peaux lésées et fragiles. Ils ne doivent pas aggraver la pathologie.

Le maquillage médical est formulé sans parfum ni conservateur. Il doit être non comédogène et ne faire courir aucun risque d'irritation ou de sensibilisation au patient (Tableau V).

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

Tableau V: Exemples de correcteurs de teint disponibles en pharmacie (<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>).

Avant l'application du produit correcteur, le patient doit utiliser une « base », à savoir un cosmétique hydratant ou matifiant ou encore le traitement topique prescrit. Il faut ensuite trouver la teinte idéale correspondant à celle de la peau saine [148].

Les techniques de maquillage médical sont simples et rapides mais elles doivent être expliquées au patient afin qu'il puisse les utiliser lui-même. Les associations d'aide aux malades telles que l'AFV (Association Française du Vitiligo) proposent des ateliers maquillages. Les hôpitaux développent aussi ce type de service dans des consultations de maquillage thérapeutique (CHU de Nantes, CHU de Toulouse...) au cours desquelles les patients apprennent à masquer leurs lésions. Les laboratoires tels que La Roche-Posay® ou Avène® proposent aussi des ateliers de correction médicale. Enfin, certains organismes organisent des formations à destination des soignants (infirmières, personnel officinal) afin que ceux-ci soient capables, à leur tour, de conseiller les patients.

L'officine étant un lieu d'écoute et de conseil, elle est le meilleur endroit pour parler de camouflage aux patients atteints de vitiligo.

On évoquera également la dermographie médicale, appelée aussi maquillage médical permanent. Sous anesthésie locale, le médecin dermographe injecte des pigments sous la peau à l'aide d'un crayon dermographique et d'une cartouche de couleur. Ce type de traitement ne convient qu'aux lésions stables et de petites tailles.

4.5.2 Les autobronzants

Les autobronzants sont des produits cosmétiques utilisés pour créer un hâle temporaire sans mise en jeu des rayons UV ni des mélanines. Les autobronzants (Tableau VI) contiennent de la dihydroxyacétone (DHA), un agent chimique qui permet la coloration. La DHA réagit avec les acides aminés présents au niveau de la couche cornée pour former des mélanoidines, pigments bruns qui colorent la peau. Le hâle apparaît en une heure, persiste 4 à 6 jours et disparaît avec la desquamation naturelle de la peau.

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

Tableau VI: Exemples d'autobronzants disponibles en pharmacie (<http://www.laroche-posay.fr>, <http://www.vichyconsult.fr>, <http://www.eau-thermale-avene.com>, <http://www.labo-uriage.com>).

Les autobronzants sont des produits sûrs. Ils ne pénètrent pas au-delà de la couche cornée et n'entraînent donc pas d'effets indésirables.

Il est bon de prévenir les patients que le hâle obtenu grâce à ces produits n'est pas protecteur vis-à-vis des UV. Une protection solaire est donc indispensable en cas d'exposition au soleil.

4.6 Conseils et prévention

4.6.1 Prévenir le phénomène de Koebner

Il est nécessaire d'apporter certains conseils aux patients atteints de vitiligo afin de prévenir l'apparition de nouvelles lésions, d'éviter l'aggravation et l'extension des plaques et de favoriser l'action des traitements.

La distribution des lésions correspond habituellement aux zones de frottement ou de pression continue sur la peau (phénomène de Koebner).

Il est donc important de diminuer voir de supprimer tous les microtraumatismes subis par la peau dans la vie courante (toilette, posture, vêtements et accessoires) [149].

4.6.1.1 Conseils pour la toilette

Des précautions sont à prendre lors de la toilette pour éviter les frottements :

- les frictions vigoureuses avec un gant de toilette ou une serviette doivent être bannis : mieux vaut utiliser une éponge boule et un savon liquide pour la toilette, le séchage à l'aide d'un mouchoir en cellulose doit être réalisé en tamponnant ;
- le démaquillage doit être doux et réalisé à l'aide d'un coton et d'un lait démaquillant ;
- les coups de peigne ou de brosse entraînent des frictions qui produisent les dépigmentations de la nuque et du cuir chevelu ;
- le frottement du manche de la brosse à dent peut induire des lésions aux commissures des lèvres ;
- l'utilisation du rasoir mécanique avec une lame adaptée est à préférer à celle du rasoir électrique...

4.6.1.2 Conseils en matière de posture

Il est nécessaire de changer certains gestes quotidiens :

- éviter le soutien de la main au niveau du menton et de la joue qui produit une pression à l'origine des dépigmentations à ces niveaux-là ;
- éviter l'appui des coudes sur la table et des genoux sur le sol ;
- bannir la manipulation des lésions...

4.6.1.3 Conseils en matière de vêtements et d'accessoires

Certains vêtements peuvent être sources de frottements à l'origine des lésions :

- le port de colliers, bracelets et montre provoque des lésions au niveau du cou et des poignets ;
- les bretelles de soutien-gorge ne doivent pas être trop ajustées, les ceintures ne doivent pas être trop serrées ;
- les pantalons serrés doivent être évités ainsi que les « jeans » dont la matière est agressive pour la peau ;
- les chaussures ne doivent pas être trop ajustées, il est conseillé de changer régulièrement de chaussures afin que les frottements n'interviennent pas toujours aux mêmes endroits...

4.6.2 L'exposition au soleil

L'exposition au soleil peut améliorer le vitiligo en entraînant une repigmentation. La lumière solaire fait d'ailleurs partie intégrante des traitements du vitiligo mais il est indispensable de respecter les instructions médicales concernant les modalités d'exposition (heures, durée...). En effet, les zones vitiligineuses sont dépourvues de mélanine et donc plus sensibles aux effets néfastes du soleil (vieillesse, brûlures, cancers).

Les patients atteints de vitiligo devront donc (sauf traitement) se protéger du soleil en évitant l'exposition entre midi et 16 heures, en utilisant une crème de protection solaire et en portant des vêtements longs et des lunettes de soleil.

4.6.3 La prise en charge psychologique

Le vitiligo n'est pas une maladie grave mais elle peut avoir d'importantes répercussions sur la vie sociale et éventuellement professionnelle des patients. Par son caractère affichant, le vitiligo possède encore à notre époque une mauvaise réputation. Il n'est pas rare qu'une personne atteinte de vitiligo soit maltraitée psychologiquement par des surnoms ou des attitudes humiliantes. Les nombreux forums de malades présents sur internet attestent de la méconnaissance de cette maladie ainsi que du besoin des patients d'être écoutés et conseillés au sujet des traitements existants.

La prise en charge psychologique est donc indispensable pour les patients dont la qualité de vie est fortement perturbée par la maladie.

Il existe aussi des associations de malades (AFV : Association Française du Vitiligo, <http://www.afvitiligo.com>) qui permettent aux patients de partager leurs émotions et de se tenir informés des traitements et des avancées de la recherche.

5 Conclusion

Malgré de nombreuses années de recherche et beaucoup d'hypothèses, la cause du vitiligo reste mystérieuse. Sommes-nous face à une maladie génétique, auto-immune ou cytotoxique ? Est-elle provoquée par un ensemble de facteurs, comme semblent le penser certains chercheurs ?

Ce flou relatif à l'origine de la maladie est un frein à la découverte de traitements probants permettant un arrêt définitif de la progression du vitiligo. Actuellement, le seul moyen de ralentir la maladie est de prévenir le phénomène de Koebner en évitant scrupuleusement les agressions mécaniques de la peau.

Des progrès sont aussi à réaliser dans le traitement des zones atteintes par le vitiligo. En effet, la repigmentation n'est possible que s'il persiste des mélanocytes au niveau de l'épiderme ou des follicules pileux et même si c'est le cas, certaines lésions, en particulier au niveau des pieds et des mains, ne répondent pas aux traitements disponibles.

Au niveau des lésions dépourvues de mélanocytes, la repigmentation est illusoire. Le seul recours actuel est la greffe mélanocytaire, solution qui est encore peu utilisée et qui répond à des indications très restreintes.

En regard de cela, il n'est pas étonnant de voir une abondance de produits « miracles », vendus sur internet, promettant efficacité, rapidité et sécurité à des patients désabusés et prêts à tout essayer pour retrouver leur couleur de peau.

Il est aujourd'hui souhaitable, pour tous les malades, que cette dermatose bénéficie d'une recherche active en matière de physiopathologie, ce qui devrait permettre l'émergence de traitements véritablement efficaces et sûrs, bien dosés et surveillés par des médecins spécialistes.

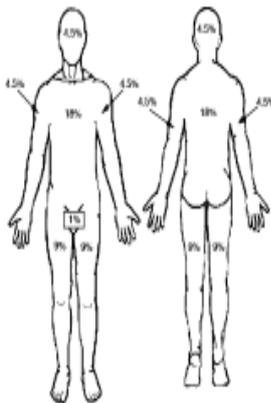
En attendant, il est du devoir des pharmaciens d'officine de se tenir informé des progrès de la recherche et de mettre en garde les patients atteints de vitiligo contre le charlatanisme rencontré sur internet.

Annexes

Annexe 1: Score vitiligo, règle des neuf.

The patient's palm including digits averages 1% of BSA (body surface area)

Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure; if any, indicate halo nevi



General recommendations

Hands and feet are included in evaluation of extent in arms and legs, but evaluated separately and globally for staging and spreading (i.e. hands and feet must be staged separately/globally as one area). Staging and Spreading can be assessed simultaneously using a Wood's lamp. Use largest patch in each territory

Recommendations to assess extent:

The patient's palm including digits averages 1% of BSA (body surface area). Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure; if any, indicate halo nevi. If child under 5, head and neck totals 18% (9% front and back); legs 13.5 % each (6.75% front and back); no change in other parts.

Recommendation to assess stage using Wood's lamp (with magnifying lens)

Stage 0: normal pigmentation (no depigmentation in area graded)

Stage 1: incomplete pigmentation (incl. spotty depigmentation, trichome and homogeneous pigmentation. A few white hairs at this stage do not change stage grading)

Stage 2: complete depigmentation; a few white hairs at this stage do not change stage grading

Stage 3: partial hair whitening <30%;

Stage 4: complete hair whitening

Recommendation to assess spreading

First, look at patch limits using natural light. Second compare with Wood's lamp limits.

Score: 0 means similar limits

Score: 1 means progressive vitiligo (ongoing subclinical depigmentation)

Score: -1 means regressive vitiligo (ongoing subclinical repigmentation)

Area	% Area	Staging* (0-4)	Spreading* (-1 +1)
Head and neck(0-9%)			
Trunk (0-36%)			
Arms (0-18%)			
Legs (0-36%)			
Hands and feet			
Totals (0-100%)		0-20	(-5 +5)

*largest patch in each area

- Traumatisme cutané (préciser).....
 Coup de soleil (préciser):.....
 Autres :.....
***Phénomène de Koebner** Non retrouvé
 Retrouvé à l'interrogatoire
 Retrouvé à l'examen clinique (lésions sur zones de frottement)

***Localisation actuelle (Annexe 1 à remplir) (Utiliser la lumière de Wood en cas de peau claire)**

- *Type de vitiligo :**
 Atteinte segmentaire (atteinte d'un territoire unique disposé unilatéralement et selon un dermatome)
 Atteinte limitée à une seule zone et non disposée unilatéralement selon un dermatome
 Atteinte bilatérale et symétrique
 vitiligo difficile à classer : préciser :

Photos obligatoires ++ : lésion élémentaire, corps entier de face et de dos si vitiligo non segmentaire, ensemble du territoire atteint si vitiligo segmentaire

***Surface atteinte approximative:% age de surface corporelle (Annexe 2)**

- *Main dominante (en cas de forme segmentaire)** Droite
 Gauche

***Nombre approximatif de plaques de vitiligo :**
 1-4 4-10 11-20 > 20

***Morphologie des lésions (cocher pls cases si nécessaire)**

- Lésions totalement dépigmentées
 Lésions en confettis
 Bordure hyperpigmentée
 Bordure inflammatoire

***Poliose :** (Utiliser la lumière de Wood en cas de cheveux clairs)

- Non
 Oui Si oui : Cheveux : Surface 1-10%, 10-50%, 50-100%
 Cils
 Sourcils

***Halo naevus :** Non :

- Oui : Si oui 1 à 3, 4 à 8, > 8
 Si oui : Après le vitigo, Contemporain, Avant le vitiligo : délai : ...mois.....années

***Evolution actuelle :**

-Traitements en cours Non Oui : Lequel....., Date de début (M/A)...../.....

-Activité actuelle de la maladie d'après l'interrogatoire

- Stable
 Progression
 Repigmentation Spontanée
 SousTraitement
 Après exposition solaire

***Bilan biologique :**

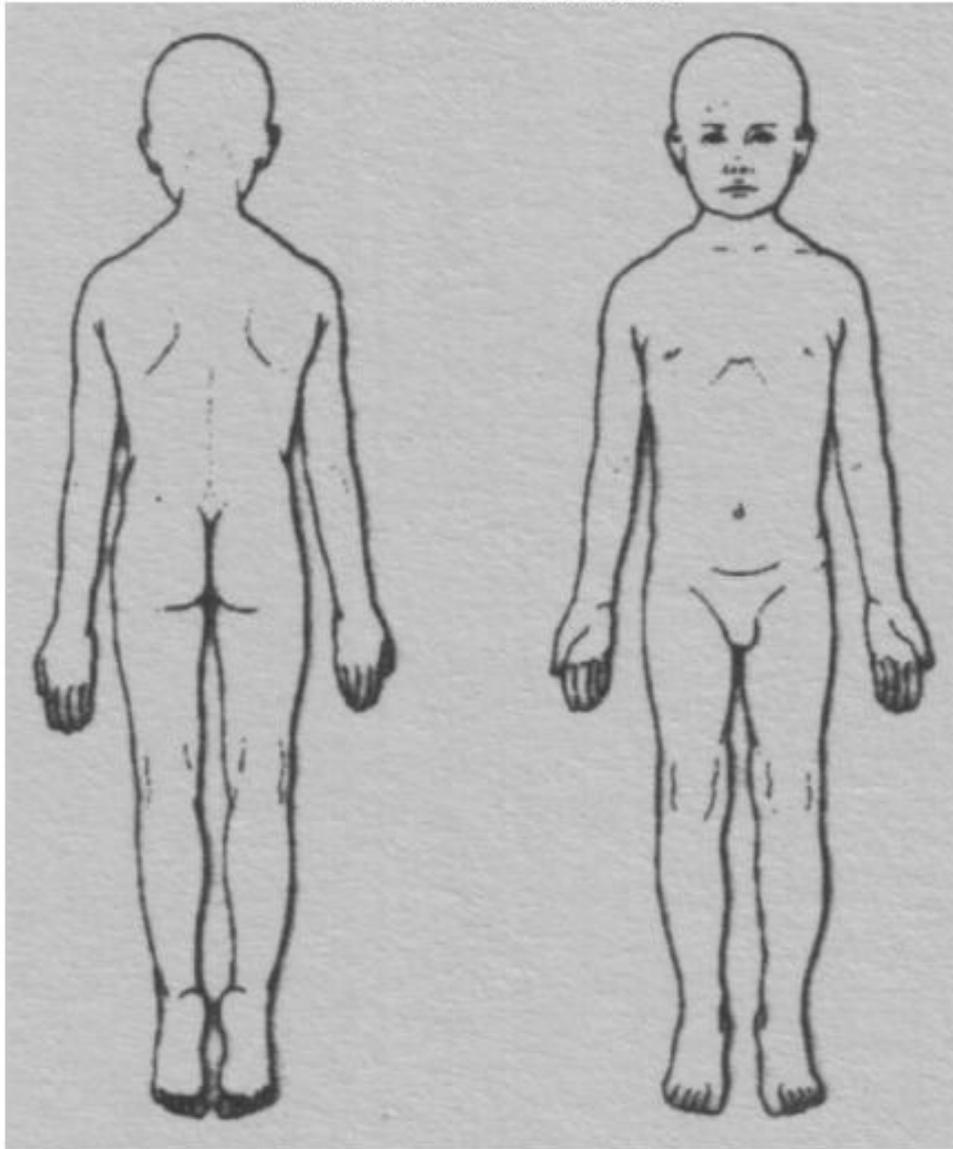
	Date de réalisation	Normal	Anormal (Fournir résultat)
TSH			
Anticorps antithyroglobuline			
Anticorps antithyroperoxydase			
Anticorps antinucléaires			
NFS			

ANNEXE 1 : Localisation cutanée

- Visite d'inclusion
- Visite à 6 mois
- Visite à 1 an

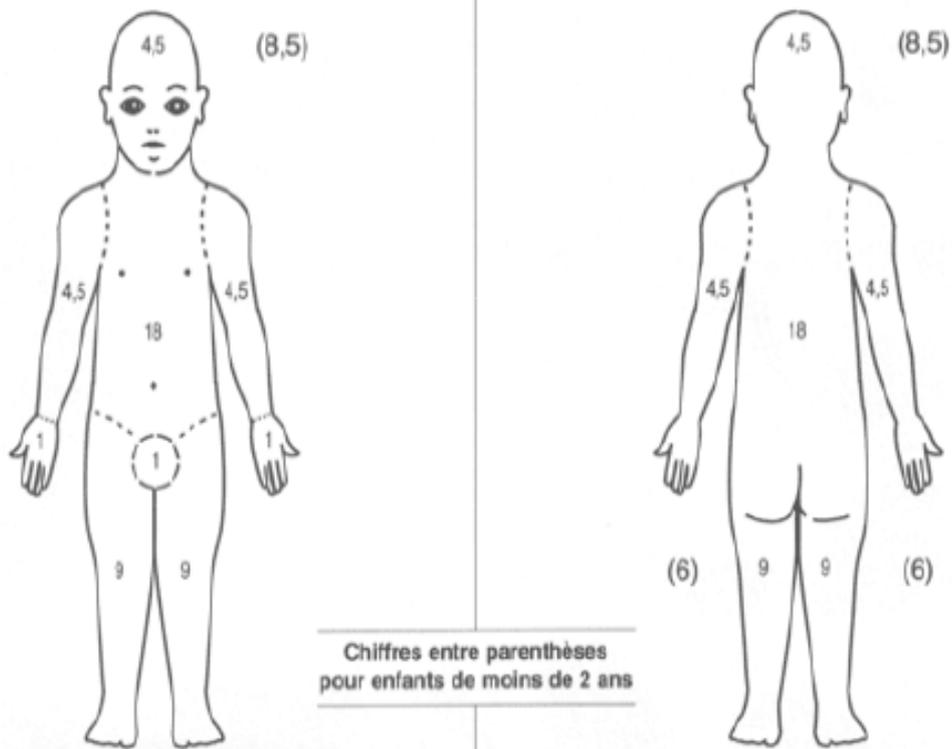
NOM : [][][][] , Prénom [][][][] , Date de Naissance : [][][][][][][]

ATTEINTE CUTANEE ACTUELLE



ANNEXE 2

1. SURFACE CORPORELLE ATTEINTE



Annexe 3: Fiche d'information sur la PUVAthérapie. Société française de dermatologie.



CONSEILS POUR UNE BONNE PRATIQUE DE LA PUVATHERAPIE

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes atteint d'une dermatose pour laquelle votre médecin vous a prescrit une PUVAthérapie.

La PUVAthérapie consiste en l'irradiation du corps par les rayons Ultra-Violets A (U.V.A.) après la prise d'un médicament photo-sensibilisant (de la famille des psoralènes).

- Un bilan cutané est indispensable avant de débiter le traitement.
- Un examen ophtalmologique et un bilan sanguin pourront être demandés en fonction de votre état de santé.
- La cure complète comprend au maximum 30 séances, au rythme de plusieurs séances par semaine (habituellement 3 séances espacées de 48 heures) délivrant des doses d'UVA progressivement croissantes. Quand les plaques de la dermatose auront disparues, la fréquence pourra éventuellement être réduite à 1 ou 2 séances par semaine avant l'arrêt de la cure.

Document établi en Septembre 2000,
validé par la Société Française de Photodermatologie.

CE QU'IL FAUT FAIRE

Avant la séance :

- Prendre deux heures avant la séance les comprimés prescrits (la dose est fonction de votre poids), si possible avec un yaourt ou un verre de lait.
- Ne sortir, dès la prise du médicament, qu'en portant des lunettes de soleil et des vêtements couvrants.
- Ne pas appliquer de produits (médicaments locaux ou cosmétiques) sur les plaques de la dermatose, ni sur le reste de la peau.
- Ne pas boire d'alcool.
- Etre à l'heure au rendez-vous.
- Signaler au médecin :
 - La prise de tout nouveau médicament ;
 - La survenue d'un érythème (coup de soleil) ou de prurit (démangeaisons) après la séance précédente.

Pendant la séance :

- Porter impérativement des lunettes-coques opaques Ecran Rouge ou Noir.
- Protéger la région génitale par un vêtement approprié (type string).
- Rester au milieu de la cabine.

Après la séance :

- Ne sortir, pendant les 6 heures suivantes, qu'en portant des lunettes de soleil et des vêtements couvrants.
- Ne pas s'exposer aux rayons ultra-violet naturels (bains de soleil) ou artificiels (lampes de bronzage à visée esthétique) car le surdosage en rayons U.V. entraînerait une brûlure cutanée.

Pendant la durée de la cure :

- Signaler au médecin :
 - La prise de tout nouveau médicament ;
 - La survenue de toute manifestation cutanée ou générale.
- En cas de sécheresse cutanée, utiliser :
 - Une émulsion corporelle hydratante le soir,
 - Un pain surgras pour la toilette.

CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE

Le jour de la séance :

- Utiliser des produits parfumés (savons, eaux de Cologne, parfums, déodorants) avant la séance, sous peine de risquer des tâches cutanées pigmentées.
- Oublier la prise des comprimés deux heures avant la séance.
- Omettre de protéger les yeux par les lunettes spéciales pendant la séance.

Pendant la durée de la cure :

- Sauter des séances ou interrompre brutalement le traitement car la PUVAthérapie ne pourra pas être efficace. Si vous êtes obligé d'annuler une séance, veuillez prévenir le secrétariat médical.
- Se décourager car l'efficacité de la PUVAthérapie peut être longue à se manifester; l'amélioration étant nette habituellement entre la 10ème et la 20ème séance.

Le médecin est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

FICHE D'INFORMATION SUR LA PUVATHERAPIE

Document établi en Septembre 2000, validé par la Société Française de Photodermatologie

- La PUVAthérapie est un traitement consistant en l'irradiation du corps par des rayons Ultra-Violets A (UVA) après la prise d'un médicament photosensibilisant (de la famille des psoralènes).

La PUVAthérapie est utilisée depuis plus de vingt ans avec succès dans le traitement de nombreuses dermatoses (notamment le psoriasis).

Elle est prise en charge par la Sécurité Sociale après acceptation de la demande d'entente préalable (cerfa n° 60-3584), établie par le dermatologue et adressée immédiatement par l'assuré au médecin-conseil de sa caisse d'assurance-maladie.

CONTRAINTES

- Un examen cutané est indispensable avant de débiter la PUVAthérapie.
- Un examen ophtalmologique et un bilan sanguin pourront être demandés en fonction de votre état de santé.
- Le rythme de séances est habituellement de plusieurs séances par semaine (habituellement 3 séances espacées de 48 heures) pour une série totale d'environ 30 séances, délivrant des doses d'UVA progressivement croissantes.
- Il est impératif pendant toute la cure de PUVAthérapie :
 - de respecter un délai de 2 heures entre la prise des comprimés prescrits (Méladimine®) et les séances d'irradiation ;
 - d'être à l'heure aux rendez-vous ;
 - pendant les 8 heures suivant la prise du médicament, de porter des lunettes de soleil (filtrant les UVB et les UVA), de ne pas s'exposer au soleil naturel ni aux rayons ultra-violets artificiels (lampes de bronzage à visée esthétique) ;
 - pendant les séances, de porter les lunettes-coques opaques Ecran Rouge ou Noir et de protéger la région génitale par un vêtement approprié (type string) ;
 - de signaler au médecin la prise de tout nouveau médicament, la survenue de toute manifestation cutanée ou générale.

RISQUES A COURT TERME

- Intolérance digestive (nausées) aux comprimés prescrits.
- Erythème (brûlure cutanée à type de coup de soleil) : rarement du à un surdosage accidentel, il est le plus souvent lié à des paramètres individuels ou à la prise concomitante d'un médicament photosensibilisant (non déclaré au médecin).
- Sécheresse cutanée, nécessitant l'application d'une émulsion corporelle hydratante le soir.
- Prurit (démangeaisons).
- Douleurs cutanées.
- Hypertrichose modérée (augmentation de la pilosité), disparaissant à l'arrêt du traitement.
- Induction d'une dermatose photo-déclenchée : lucite (allergie solaire), poussée d'herpès récurrent (bouton de fièvre).
- La PUVAthérapie est contre-indiquée chez la femme enceinte, cependant une contraception n'est pas nécessaire avant la mise en route du traitement. En cas de survenue d'une grossesse, l'arrêt de la PUVAthérapie est nécessaire.

RISQUES A LONG TERME

- Risque oculaire (cataracte), prévenu par de strictes mesures de protection oculaire : port de lunettes de soleil le jour des séances, port de lunettes-coques opaques pendant les séances.
- Risque de cancers cutanés : comme pour les expositions solaires, ce risque est cumulatif et augmente en fonction du nombre total de séances après plusieurs cures de PUVAthérapie.
- . La PUVAthérapie est contre-indiquée en cas d'antécédents personnels de cancer cutané, d'expositions antérieures aux rayons X, de la présence de lésions pré-cancéreuses cutanées.
- . Le risque de développer un cancer cutané augmente quand la dose cumulée totale est supérieure à 1500 J/cm² d'UVA, quand le nombre de séances est supérieur à 150-200 séances reçues au cours de toute une vie.
- . La communication au médecin de toute photothérapie antérieure ou de l'usage des lampes de bronzage à visée esthétique est indispensable.

Ces risques peuvent être réduits au minimum

- Par une sélection stricte des patients pouvant bénéficier d'une PUVAthérapie,
 - Par le respect impératif des conseils de photoprotection.

Le médecin est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

Liste des figures

Figure 1: Ultrastructure de la peau [3].....	2
Figure 2: Structure de l'épiderme [4].....	3
Figure 3: Les différentes couches de kératinocytes au sein de l'épiderme [3].	4
Figure 4: L'unité épidermique de mélanisation [3].	10
Figure 5: Biosynthèse des mélanines [3].	12
Figure 6: Structure de la tyrosinase [8].	13
Figure 7: Transformation de la Phénylalanine en Tyrosine [9].	13
Figure 8: Biogenèse des mélanosomes [7].	14
Figure 9: Schéma de l'architecture et de la répartition des mélanosomes dans la peau selon qu'elle soit claire ou foncée [12].	15
Figure 10: Facteurs de régulation de la pigmentation cutanée [12].	18
Figure 11: Mécanisme moléculaire de la voie de l'AMP cyclique [14].	22
Figure 12: Spectre solaire.	23
Figure 13: Schéma anatomique de l'œil humain.	25
Figure 14: Facteurs déclenchants et leur rôle dans la pathogenèse [26].	28
Figure 15: Exemples de lésions de vitiligo [29].	28
Figure 16: Exemples de vitiligo segmentaire [29].	29
Figure 17: Représentation des dermatomes [31].	30
Figure 18: Exemples de vitiligo vulgaire [29].	31
Figure 19: Vitiligo universalis [29].	32
Figure 20: Vitiligo muqueux chez un homme de 30 ans [29].	33
Figure 21: Vitiligo d'aspect trichrome [29].	33
Figure 22: Taches dépigmentées sur l'iris chez un patient vitiligineux [27].	36
Figure 23: Alopecie areata [29].	37
Figure 24: Poliose des cils chez une jeune fille [29].	37
Figure 25: Halo naevus [29].	38
Figure 26: Zones de dépigmentation délimitées par une bordure convexe hyperpigmentée [29].	40
Figure 27: Examen clinique d'une tache dépigmentée sans et avec lampe de Wood [29].	40
Figure 28: Observation au microscope (10x) d'un tissu normal et d'un tissu atteint de vitiligo (des grains de mélanines persistent dans les follicules pileux) [29].	41
Figure 29: Exemples de diagnostic différentiel [29].	43
Figure 30: Résumé de la théorie auto-immune comprenant des mécanismes humoraux et cellulaires [62].	48
Figure 31: Interaction entre un lymphocyte T et une CPA (mélanocyte) par les molécules ICAM-1 et CMAH-II.	51
Figure 32: Voie de synthèse des catécholamines et implication du cofacteur 6-BH4 [92].	56
Figure 33: Synthèse, recyclage et régulation du cofacteur 6-BH4 [92].	57
Figure 34: Formation des radicaux libres de l'oxygène [97].	59

Figure 35: Théorie globale visant à expliquer la pathogénie du vitiligo non segmenté [90].	61
Figure 36: Réponse auto-immune de la théorie convergente [97].	62
Figure 37: Effets de H_2O_2 sur l'activité de la tyrosinase et sur le métabolisme de la tyrosine [97].	63
Figure 38: Algorithme de traitement pour les patients atteints de vitiligo d'après la British Association of Dermatologist [107].	66
Figure 39: Cabine de photothérapie MEDISUN® (http://www.medisun.de).	74
Figure 40: Structure d'un tube fluorescent [122].	74
Figure 41: Structure du psoralène, du 8-méthoxypsoralène et du 5-méthoxypsoralène [122].	76
Figure 42: Spectre d'émission d'un tube UV Philips TL01 (spectre étroit) [122].	80
Figure 43: Schéma simplifié et photo de l'appareil de microphotothérapie BIOSKIN® [130].	82
Figure 44: Laser XTRAC® commercialisé par la société Photomedex (www.procyte.com).	83
Figure 45: Schéma d'un laser hélium-néon d'après R. BRIERRE (licence GFDL).	85
Figure 46: Formule de la phénylalanine.	87
Figure 47: Structure de la khelline.	88
Figure 48: Greffe de peau totale [143].	94
Figure 49: Aspect de la peau après mini-greffe [145].	95
Figure 50: Transfert de toit de bulles [143].	96
Figure 51: Greffe de mélanocytes non cultivés [143].	98
Figure 52: Greffe de mélanocytes cultivés [143].	100

Liste des tableaux

<i>Tableau I: Les phototypes cutanés [7].</i>	10
<i>Tableau II: Liste des gènes possiblement impliqués dans le vitiligo [49].</i>	46
<i>Tableau III: Autoantigènes cibles identifiés et pourcentage de patients réactifs selon différentes études [68].</i> ...	50
<i>Tableau IV: Etudes récentes concernant le traitement du vitiligo par le tacrolimus [116].</i>	70
<i>Tableau V: Exemples de correcteurs de teint disponibles en pharmacie (http://www.laroche-posay.fr, http://www.vichyconsult.fr, http://www.eau-thermale-avene.com).</i>	102
<i>Tableau VI: Exemples d'autobronzants disponibles en pharmacie (http://www.laroche-posay.fr, http://www.vichyconsult.fr, http://www.eau-thermale-avene.com, http://www.labo-uriage.com).</i>	103

Références bibliographiques

1 GAUTHIER Y.

Historique. Le vitiligo à travers l'histoire.

<http://www.afvitiligo.com>. Consulté le 22/11/2009.

2 TORTORA, DERRICKSON.

Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. Éditions De Boeck, 2009, p.95-109.

3 MELISSOPOULOS A, LEVACHER C.

La peau, structure et physiologie. Éditions Tech. & Doc./Lavoisier, 1998.

4 Société Française de Dermatologie.

La peau normale.

<http://www.dermato-info.fr>. Consulté le 07/10/2009.

5 DUBOIS J.

La Peau, de la santé à la beauté. Editions Privat, 2007.

6 PROST-SQUARCIONI C.

Histologie de la peau et des follicules pileux. *Médecine et science*, n°2, vol 22, février 2006, p.131-137.

7 *Annales de dermatologie et de vénérologie*, n°11, vol 132, cahier 2, novembre 2005.

8 Séminaire INSERM

Biologie de la peau. Editions INSERM/John Libbey Eurotext, vol 233, 1993, p.71-84.

9 MAGDELAINE A.

Le vitiligo et sa thérapeutique : connaissances actuelles. Thèse de Pharmacie, soutenue en février 2003 à Dijon.

10 WASMEIER C, HUME A.N, BOLASCO G, SEABRA M.C.

Melanosomes at a glance. *Journal of cell science*, vol 121, 2008, p.3995-3999.

11 VAN DEN BOSSHE K, NAEYAERT J.M, LAMBERT J.

The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic*, n°7, 2006, p.769-778.

12 YAMAGUCHI Y, BRENNER M, HEARING V.J.

The regulation of skin pigmentation. *Journal of biological chemistry*, n°38, vol 282, septembre 2007, p.27557-27561.

13 PLANKO L, BOHSE K, HOHFELD J.

Identification of a keratin-associated protein with a putative role in vesicle transport. *European journal of cell biology*, vol 86, 2007, p.827-839.

14 BERTOLOTTO C, BUSCA R, BALLOTTI R, ORTONNE J.P.

L'AMP cyclique est un régulateur de la pigmentation de la peau. *Médecine et science*, n°2, vol 17, février 2001, p.177-185.

15 BRENNER M, HEARING V.J.

The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and photobiology*, vol 84, 2008, p.539-549.

16 HALDER R.M, BRIDGEMAN-SHAH S.

Skin cancer in african Americans. *Cancer*, n°75, 1995, p.667-673.

17 ORTONNE J.P.

La couleur de la peau : de la recherche à l'esthétique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, n°S3, vol 135, février 2008, p.153-156.

18 LIN J.Y, FISHER D.E.

Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*, vol 445-7130, février 2007, p.843-850.

19 BUSCA R, BERRA E, POUYSSEGUR J, BALLOTTI R.

HIF1 est une nouvelle cible du facteur de transcription MITF. *Médecine et Science*, n°1, vol 22, janvier 2006, p.10-13.

20 LAMBERT J.

Développements récents concernant la pigmentation. *Keratin*, n°8, septembre 2004, p.7-8.

21 THODY A.J.

α -MSH and the regulation of melanocyte function. *Annals of New York Academy of Science*, vol 885, février 2006, p.217-229.

22 MAGNALDO T.

p53 sous le soleil. *Médecine et Science*, n°6-7, vol 23, juin-juillet 2007, p.581-583.

23 ORTONNE J.P.

Du neuf dans la pigmentation cutanée : l'identification de deux molécules essentielles au bronzage : SOX9 et p53. *Le journal faxé de Dermatologie*, octobre 2007, p.1.

24 CORRE S, GALIBERT M.D.

USF : un régulateur essentiel de la transcription. *Médecine et science*, n°1, vol 22, janvier 2006, p.62-67.

25 MOURIAUX F, SAULE S, DESJARDINS L, MASCARELLI F.

Les mélanocytes choroïdiens normaux et malins : de la cellule à la clinique. *Journal français d'ophtalmologie*, n°7, vol 28, septembre 2005, p.781-793.

26 SEHGAL V.N, SRIVASTAVA G.

Vitiligo : Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, n°3, vol 73, mai-juin 2007, p.149-156.

27 **GOPAL K.V.T, RAGHU RAMA RAO G, HARI KISHAN KUMAR Y, APPA RAO M.V, VASUDEV P, SRIKAN T.**

Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, n°3, vol 73, juin 2007, p.162-165.

28 **HUGGINS R.H, SCHWARTZ R.A, KRYSICKA JANNIGER C.**

Vitiligo. *Acta dermatoloven*, APA n°4, vol 14, 2005, p.137-145.

29 Banques d'images :

Dermatology Image Atlas, <http://dermatlas.med.jhmi.edu>;

Skin Disease Image Atlas, <http://www.dermnet.com>;

Dermatology Information System, <http://dermis.multimedica.de>. Consultées le 01/08/2009.

30 **FREIMAN A, GRATTON D.**

Centre universitaire de santé McGill

Vitiligo. *Dermatologie. Conférences scientifiques*, n°5, vol 4, 2005.

31 **DUGDALE D.C.**

Adult dermatome. National library of medicine.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.htm>. Consulté le 01/08/2009.

32 **GAUTHIER Y.**

Le vitiligo, article de revue pour professionnels. Encyclopédie Orphanet, mai 2002.

<http://www.orpha.net>. Consulté le 15/08/2009.

33 **GAUTHIER Y.**

The importance of Koebner Phenomen in the induction of vitiligo vulgaris. *European journal of dermatology*, n°5, 1995, p.704-708.

34 **Anonyme.**

Le vitiligo, article pour tout public. Encyclopédie Orphanet, décembre 2006.

<http://www.orpha.net>. Consulté le 15/04/2009.

35 **MORETTI S.**

Vitiligo, article de revue pour professionnels. Orphanet Encyclopedia, octobre 2003.

<http://www.orpha.net>. Consulté le 15/04/2009.

36 **KOGA M.**

Vitiligo : a new classification and therapy. *British journal of dermatology*, n°3, vol 97, septembre 1977, p.255-261.

37 **HANN S-K, CHANG J-H, LEE H-S, KIM S-M.**

The classification of segmental vitiligo on the face. *Yonsei medical journal*, n°2, vol 41, 2000, p.209-212.

38 **BIBI K.**

Le vitiligo, physiopathologie, pathologies associées et traitements. Thèse de Pharmacie, mars 2008, Grenoble.

39 **BISWAS G, BARBHUIYA J.N, BISWAS M.C, ISLAM M.N, DUTTA S.**

Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *Journal of the indian medical association*, vol 101, 2003, p.478-480.

40 **HUGGINS R.H, JANUSZ C.A, SCHWARTZ R.A.**

Vitiligo : a sign of systemic disease. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, n°1, vol 72, février 2006, p.68-71.

41 **GUPTA V, GUPTA A, BAMBERY P, RADOTRA B.D, PANDAY S.S.**

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome following injury-induced progressive vitiligo. *All india ophthalmological society*, n°1, vol 49, 2001, p.53-55.

42 **ZETTINIG G, TANEW A, FISCHER G, MAYR W, DUDCZAK R, WEISSEL M.**

Autoimmune diseases in vitiligo : do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume ? *Clinical and experimental immunology*, vol 131, 2003, p.347-354.

43 **GOULD I.M, GRAY R.S, URBANIAK S.J, ELTON R.A, DUNCAN L.J.P.**

Vitiligo in diabetes mellitus. *British journal of dermatology*, vol 113, 1985, p.153-155.

44 **ALKHATEEB A, FAIN P.R, THODY A.**

Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune disease in Caucasian probands and their families. *Pigment cell research*, vol 16, 2003, p.208-214.

45 **DELL'ANNA M.L, PICARDO M.**

A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenic mechanisms in vitiligo. *Pigment cell research*, n°5, vol 19, 2006, p.406-411.

46 **HAMZAVI I, JAIN H, MCLEAN D, SHAPIRO J, ZENG H, LUI H.**

Parametric modeling of narrowband UV-B therapy for vitiligo using a novel quantitative tool : the vitiligo area scoring index. *Archives of dermatology*, vol 140, juin 2004, p.677-683.

47 **TAIEB A, PICARDO M.**

The definition and assessment of vitiligo : a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment cell research*, n°1, vol 20, 2007, p.27-35.

48 **PASSERON T, ORTONNE J.P.**

Physiopathology and genetics of vitiligo. *Journal of autoimmunity*, vol 25, 2005, p.63-68.

49 **SPRITZ R.A.**

The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment cell research*, vol 20, 2007, p.271-278.

50 **ZHANG X.J, CHEN J.J, LIU J.B.**

The genetic concept of vitiligo. *Journal of dermatological science*, vol 39, 2005, p.137-146.

51 **JIN Y, MAILLOUX C.M, GOWAN K, RICCARDI S.L, LABERGE G, BENNETT D.C, FAIN P.R, SPRITZ R.A.**

NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *The new england journal of medicine*, n°12, vol 356, p.1216-1225.

52 **LABERGE G.S, BENNETT D.C, FAIN P.R, SPRITZ R.A.**

PTPN22 is genetically associated with risk of generalized vitiligo, but CTLA4 is not. *Journal of investigate dermatology*, vol 128, 2008, p.1757-1762.

53 **LE POOLE C, SARANGARAJAN R, ZHAO Y, STENNETT L.S, BROWN T.L, SHETH P, MIKI T, BOISSY R.E.**

« VIT1 », a novel gene associated with vitiligo. *Pigment cell research*, vol 14, 2001, p.475-484.

54 **FAIN P.R, GOWAN K, LABERGE G.S, ALKHATEEB A, STETLER G.L, TALBERT J, BENNETT D.C, SPRITZ R.A.**

A genomewide screen for generalized vitiligo : confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additionnal susceptibility loci. *American journal of human genetics*, vol 72, 2003, p.1560-1564.

55 **SPRITZ R.A, GOWAN K, BENNETT D.C, FAIN P.R.**

Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *American journal of human genetics*, vol 74, 2004, p.188-p191.

56 **GRIMES P.E.**

Nouvelles perspectives dans la pathogénèse et le traitement du vitiligo. *Journal of the american medical association*, n°3, mars 2005, p.198-203.

57 **COSKUN B, SARAL Y, TURGUT D.**

Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *European journal of dermatology*, n°2, vol 15, avril 2005, p.88-91.

58 **GILHAR A, PILLAR T, EIDELMAN S, ETZIONI A.**

Vitiligo and Idiopathic Guttate Hypomelanosis. *Archives of dermatology*, n°10, vol 125, 1989, p.1363-1366.

59 **CAMPBELL-FONTAINE A, COAD J.E, KOVACH R, ERICSON S.G.**

Adoptive transfer of vitiligo after allogenic peripheral blood stem cell transplant. *Bone marrow transplantation*, vol 36, août 2005, p.745-746.

60 **ALAJLAN A, ALFADLEY A, PEDERSEN K.T.**

Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of the american academy of dermatology*, n°4, vol 46, avril 2002, p.606-610.

61 **MAZEREEUW-HAUTIER J.**

Pathogénie du vitiligo. *Keratin*, n°8, septembre 2004, p.9-13.

62 **KEMP E.H, WATERMAN E.A, WEETMAN A.P.**

Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert reviews in molecular medicine*, n°3, vol 20, juillet 2001, p.1-22.

63 **NAUGHTON G.K, EISINGER M, BYSTRYN J.C.**

Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *Journal of investigative dermatology*, n°6, vol 81, décembre 1983, p.540-542.

64 **HARNING R, CUI J, BYSTRYN J.C.**

Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *Society for investigative dermatology*, n°6, vol 97, décembre 1991, p.1078-1080.

65 **NAUGHTON G.K, REGGIARDO D, BYSTRYN J.C.**

Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *Journal of the american academy of dermatology*, vol 15, novembre 1986, p.978-981.

66 **GILHAR A, ZELICKSON B, ULMAN Y, ETZIONI A.**

In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. *Journal of investigative dermatology*, n°5, vol 105, novembre 1995, p.683-686.

67 **NORRIS D.A, KISSINGER R.M, NAUGHTON G.M, BYSTRYN J.C.**

Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo. *Journal of investigative dermatology*, n°6, vol 90, 1988, p.783-789.

68 **ONGENAE K, VAN GEEL N, NAEYAERT J.M.**

Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment cell research*, n°2, vol 16, avril 2003, p90-100.

69 **CUI J, HARNING R, HENN M, BYSTRYN J.C.**

Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *Journal of investigative dermatology*, n°2, vol 98, février 1992, p.162-165.

70 **KEMP E.H, GAWKRODGER D.J, MACNEIL S, WATSON P.F, WEETMAN A.P.**

Detection of tyrosinase antibodies in patients with vitiligo using 35S-labeled recombinant humantyrasinase in a radioimmunoassay. *Journal of investigative dermatology*, n°1, vol 109, juillet 1997, p.69-73.

71 **KEMP E.H, WEETMAN A.P, GAWKRODGER D.J, WATSON P.F, WATERMAN E.A, HAWES B.E, O'NEILL K, GOTTUMUKKALA R.**

The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibodies responses in vitiligo. *Journal of clinical investigation*, n°7, vol 109, avril 2002, p.923-930.

72 **GOTTUMUKKALA R, WATERMAN E.A, HERD L.M, GAWKRODGER D.J, WATSON P.F, WEETMAN A.P, KEMP E.H.**

Autoantibodies in vitiligo patients recognize multiple domains of the melanin-concentrating hormone receptor. *Journal of investigative dermatology*, n°4, vol 121, octobre 2003, p.765-770.

73 **HEDSTRAND H, EKWALL O, OLSSON M.J, LANDGREN E, KEMP E.H, WEETMAN A.P, PERHEENTUPA J, HUSEBYE E, GUSTAFSSON J, BETTERLE C, KAMPE O, RORSMAN F.**

The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Journal of biological chemistry*, n°38, vol 276, septembre 2001, p.35390-35395.

74 **YI Y.L, YU C.L, YU H.S.**

IgG anti-melanocytes antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *Journal of investigative dermatology*, n°6, vol 115, décembre 2000, p.969-973.

75 **VAN DEN WIJNGAARD R.M.J.G.J, WANKOWICZ-KALINSKA A, LE POOL I.C, TIGGES B.J, WESTERHOF W, DAS P.K.**

Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. *Laboratory investigation*, n°8, vol 80, 2000, p.1299-1309.

76 **OGG G.S, DUNBAR P.R, ROMERO P, CHEN J.L, CERUNDOLO V.**

High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in auto-immune vitiligo. *Journal of experimental medicine*, n°6, vol 188, septembre 1998, p.1203-1208.

77 **MANDELCORN-MONSON R.L, SHEAR N.H, YAU E, SAMBHARA S, BARBER B.H, SPANER D, DEBENEDETTE M.A.**

Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART1 and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *Journal of investigative dermatology*, n°3, vol 121, septembre 2003, p.550-556.

78 **PALERMO B, CAMPANELLI R, GARBELLI S, MANTOVANI S, LANTELME E, BRAZZELLI V, ARDIGO M, BORRONI G, MARTINETTI M, BADULLI C, NECKER A, GIACHINO C.**

Specific cytotoxic T lymphocyte responses against MelanA/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptides tetramers : the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *Journal of investigative dermatology*, n°2, vol 117, août 2001, p.326-332.

79 YEE C, THOMPSON J.A, ROCHE P, BYRD D.R, LEE P.P, PIEPKORN M, KENYON K, DAVIS M.M, RIDEELL S, GREENBERG P.D.

Melanocytes destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma : direct evidence of T-cell mediated vitiligo. *Journal of experimental medicine*, n°11, vol 192, décembre 2000, p.1637-1643.

80 LE POOL I.C, VAN DEN WIJNGAARD R.M.J.G.J, WESTERHOF W, DAS P.K.

Presence of T-cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *American journal of pathology*, n°4, vol 148, avril 1996, p.1219-1228.

81 WANKOWICZ-KALINSKA A, VAN DEN WIJNGAARD R.M.J.G.J, TIGGES B.J, WESTERHOF W, OGG G.S, CERUNDOLO V, STORKUS W.J, DAS P.K.

Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to type-1-like is associated with melanocytes loss in human vitiligo. *Laboratory investigation*, n°5, vol 83, 2003, p.683-695.

82 MORETTI S, SPALLANZANI A, AMATO L, HAUTMANN G, GALLERANI I, FABIANI M, FABBRI P.

New insights into the pathogenesis of vitiligo : imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment cell research*, n°15, 2002, p.87-92.

83 YU H.S, CHANG K.L, YU C.H, LI H.F, WU M.T, WU C.S.

Alterations in Il-6, Il-8, GM-CSF, TNF- α and INF- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *Journal of investigative dermatology*, n°4, vol 108, avril 1997, p.527-529.

84 STEINHARD A.

Le vitiligo : la description de la maladie, l'étiologie et les traitements. Thèse de Pharmacie, Octobre 2002, Strasbourg.

85 SHELLEY W.B, OHMAN S.

Epinephrine induction of white hair in ACI rats. *Journal of investigative dermatology*, n°2, vol 53, 1969, p.155-158.

86 LE POOL I.C, VAN DEN WIJNGAARD R.M, SMIT N.P, OOSTING J, WESTERHOF W, PAVEL S.

Catechol-O-methyltransferase in vitiligo. *Archives of dermatology research*, n°286, 1993, p.216-220.

87 SCHALLREUTER K.U, WOOD J.M, PITTELKOW M.R, SWANSON N.N, BUTTNER G, KORNER C, EHRKE C.

Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Archives of Dermatological Research*, n°1, vol 288, janvier 1996, p.14-18.

88 **CUCCHI M.L, FRATTINI P, SANTAGOSTINO G, ORECCHIA G.**

Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment cell research*, n°1, vol 13, 2000, p.28-32.

89 **CUCCHI M.L, FRATTINI P, SANTAGOSTINO G, PREDI S, ORECCHIA G.**

Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment cell research*, n°16, 2003, p.111-116.

90 **GAUTHIER Y, CARIO ANDRE M, TAIEB A.**

A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy ? *Pigment cell research*, n°16, 2003, p.322-332.

91 **SCHALLREUTER K.U, WOOD J.M, ZIEGLER I, LEMKE K.R, PITTELKOW M.R, LINDSEY N.J, GUTLICH M.**

Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochimica et biophysica acta*, n°2, vol. 1226, 1994, p. 181-192.

92 **GRANDO S.A, PITTELKOW M.R, SCHALLREUTER K.U.**

Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis : physiological and clinical significance. *Journal of investigative dermatology*, vol 126, 2006, p.1948-1965.

93 **SCHALLREUTER K.U, WOOD J.M, PITTELKOW M.R, SWANSON N.N, STEINKRAUS V.**

Increased in vitro expression of beta₂-adrenoceptors in differentiating lesional keratinocytes of vitiligo patients. *Archives of Dermatological Research*, n°4, vol 285, juin 1993, p.216-220.

94 **SIVAMANI R.K, LAM S.T, ISSEROFF R.R.**

Beta adrenergic receptors in keratinocytes. *Dermatology clinique*, n°4, vol 25, p.643-659.

95 **JIMBOW K, CHEN H, PARK J.S, THOMAS P.D.**

Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *British Journal of Dermatology*, n°1, vol 144, 2001, p.55-65.

96 **SCHALLREUTER K.U, MOORE J, WOOD J.M, BEAZLEY W.D, GAZE D.C, TOBIN D.J, MARSHALL H.S, PANSKE A, PANZIG E, HIBBERTS N.A.**

In Vivo and In Vitro Evidence for Hydrogen Peroxide (H₂O₂) Accumulation in the Epidermis of Patients with Vitiligo and its Successful Removal by a UVB-Activated Pseudocatalase. *Journal of Investigative Dermatology*, n°1, vol 4, septembre 1999, p.91-96.

97 **WESTERHOF W, D'ISCHIA M.**

Vitiligo puzzle : the pieces fall in place. *Pigment cell research*, vol 20, 2007, p.345-359.

98 **SPENCER J.D, GIBBONS N.C.J, ROKOS H, PETERS E.M.J, WOOD J.M, SCHALLREUTER K.U.**

Oxydative stress via hydrogen peroxyde affects proopiomelanocortin peptides directly in the epidermis of patients with vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology*, n°127, 2006, p.411-420.

99 **SCHALLREUTER K.U, MOORE J, WOOD J.M, BEAZLEY W.D, PETERS E.M, MARLES L.K, BEHRENS-WILLIAMS S.C, DUMMER R, BLAU N, THONY B.**

Epidermal H₂O₂ Accumulation Alters Tetrahydrobiopterin (6BH₄) Recycling in Vitiligo: Identification of a General Mechanism in Regulation of All 6BH₄-Dependent Processes? *Journal of Investigative Dermatology*, n°116, 2001, p.167-174.

100 **BOISSY R.E, MANGA P.**

On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment cell research*, n°3, vol 17, 2004, p.208-214.

101 **GAUTHIER Y, CARIO-ANDRE M, LEPREUX S, PAIN C, TAIEB A.**

Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *British Journal of Dermatology*, n°1, vol 148, 2003, p.95-101.

102 **LEE D.J, MODLIN R.L.**

Breaking tolerance-Another piece added to the vitiligo puzzle. *Journal of Investigative Dermatology*, n°1, vol 124, janvier 2005, p.13-15.

103 **BELHADJALI H, AMRI M, MECHELI A, DOARIKA A, KHORCHANI H, YOUSSEF M, GAHA L, ZILI J.**

Vitiligo et qualité de vie : étude cas-témoins. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, n°3, vol 134, mars 2007, p.233-236.

104 **ONGENAE K, VAN GEEL N, DE SCHEPPER S, NAEYART J.M.**

Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *British journal of dermatology*, n°6, vol 152, juin 2005, p.1165-1172.

105 **PARSAD D, DOGRA S, KANWAR A.J.**

Quality of life in patients with vitiligo. *Health and Quality of Life Outcomes*, n°1, 2003, p.58.

106 **SAMPOGNA F, RASKOVIC D, GUERRA L, PEDICELLI C, TABOLLI S, LEONI L, ALESSANDRONI L, ABENI D.**

Identification of categories at risk for high quality of life impairment in patients with vitiligo. *British journal of dermatology*, n°2, vol 159, août 2008, p.351-359.

107 **GAWKRODGER D.J, ORMEROD A.D, SHAW L, MAURI-SOLE I, WHITTON M.E, WATTS M.J, ANSTEY A.V, INGHAM J, YOUNG K.**

Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *British Journal of Dermatology*, vol 159, 2008, p.1051-1076.

108 **ALLAIN P.**

Glucocorticoïdes, effets, indications et effets indésirables. Pharmacorama.

<http://www.pharmacorama.com>. Consulté le 29/10/2009.

109 **HALDER R.M, BROOKS H.L.**

Medical therapies for vitiligo. *Dermatologic Therapy*, vol 14, 2001, p.1-6.

110 **NJOO M.D, SPULS P.I, BOS J.D, WESTERHOF W, BOSSUYL P.M.M.**

Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of literature. *Archives of dermatology*, vol 134, décembre 1998, p.1532-1540.

111 **FALABELLA R, BARONA M.I.**

Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment cell and melanoma research*, vol 22, 2008, p.42-65.

112 **MAHMOUD B.H, HEXSEL C.L, HAMZAVI I.H.**

An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin therapy letter*, n°2, vol 13, mars 2008, p.1-6.

113 **KIM S.M, LEE H.S, HANN S.K.**

The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *International Journal of Dermatology*, vol 38, 1999, p.546–550.

114 **BANERJEE K, BARBHUIYA J.N, GHOSH A.P, DEY S.K, KARMAKAR P.R.**

The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patient. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, n°2, vol 69, 2003, p.135-137.

115 **SEITER S, UGUREL S, TILGEN W, REINHOLD U.**

Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *International Journal of Dermatology*, n°8, vol 39, août 2000, p. 624-627.

116 **BERTI S, BUGGIANI G, LOTTI T.**

Use of Tacrolimus Ointment in Vitiligo Alone or in Combination Therapy. *Skin therapy letter*, n°4, vol 14, mai 2009, p.5-7.

117 **LEPE V, MONCADA B, CASTANEDO-CAZARES J.P, TORRES-ALVAREZ M.B, ORTIZ C.A, TORRES-RUBALCAVA A.B.**

A Double-blind Randomized Trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% Clobetasol for the Treatment of Childhood Vitiligo. *Archives of dermatology*, vol 139, 2003, p.581-585.

118 **LEONE G, PACIFICO A.**

Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Bio Medica*, vol 76, 2005, p.13-19.

119 **FENTON J.S, BERGSTROM K.G.**

Vitiligo: nonsurgical treatment options and the evidence behind their use. *Journal of Drugs in Dermatology*, juillet 2008.

120 CHIAVERINI C, PASSERON T, ORTONNE J.P.

Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, vol 16, 2002, p.137-138.

121 TRAVIS L.B, SILVERBERG N.B.

Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatric Dermatology*, n°4, vol 21, 2004, p.495-498.

122 Société Française de Photodermatologie.

Photodermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2^{ème} édition. Éditions Arnette, 2008.

123 HALDER R.M, CHAPPELL J.L.

Vitiligo update. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, n°2, vol 28, juin 2009, p.86-92.

124 HALDER R.M, BROOKS H.L.

Medical therapies for vitiligo. *Dermatologic therapy*, vol 14, 2001, p.1-6.

125 KWOK Y.K.C, ANSTEY A.V, HAWK J.L.M.

Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo : a 10-year retrospective study. *Clinical and experimental dermatology*, vol 27, 2002, p.104-110.

126 FORSCHNER T, BUCHHOLTZ S, STOCKFLETH E.

Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol 5, 2007, p.467-476.

127 BAYSAL V, YILDIRIM M, EREL A, KESICIT D.

Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, vol 17, 2003, p.299-302.

128 KANWAR A.J, DOGRA S, PARSAD D, KUMAR B.

Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *International Journal of Dermatology*, vol 44, 2005, p.57-60.

129 MORDON S.

Le traitement du vitiligo par laser excimère. *Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie*, 2001.

130 MENCHINI G, TSOURELI-NIKITA E, HERCOGOVA J.

Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, vol 17, 2003, p.171-177.

131 **HADI S.M, PHIL M, SPENCER J.M, LEBWOHL M.**

The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatologic surgery*, n°7, vol 30, juillet 2004, p.983-986.

132 **PASSERON T, OSTOVARI N, ZAKARIA W, FONTAS E, LARROUY J.C, LACOUR J.P, ORTONNE J.P.**

Topical Tacrolimus and the 308-nm Excimer Laser. *Archives of dermatology*, n°9, vol 140, septembre 2004, p.1065-1069.

133 **KIM Y.J, CHUNG B.S, CHOI K.C.**

Depigmentation therapy with Q-Switched Ruby Laser after tanning in vitiligo universalis. *Dermatologic Surgery*, n°11, vol 27, 2001, p.969-970.

134 **RAO J, FITZPATRICK R.E.**

Use of the Q-Switched 755-nm Alexandrite Laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatologic Surgery*, n°7, vol 30, 2004, p.1043-1045.

135 **ORTONNE J.P.**

Thérapeutique dermatologique, le vitiligo.

www.therapeutique-dermatologique.org. Consulté le 20/10/2009.

136 **OFER A, KERL H, WOLF P.**

Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *European Journal of Dermatology*, n°3, vol 11, juin 2001, p.225-229.

137 **PATEL D.C, EVANS A.V, HAWK J.L.M.**

Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clinical and Experimental Dermatology*, vol 27, 2002, p.641-644.

138 **SCHALLREUTER K.U, KRUGER C, WURFEL B.A, PANSKE A, WOOD J.M.**

From basic research to the bedside : efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *International journal of dermatology*, vol 47, 2008, p.743-753.

139 **SETHI S, MAHAJAN B.B, GUPTA R.R, OHRI A.**

Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% 5-fluorouracil cream, and dermabrasion combined with topical placentrex gel in localized stable vitiligo. *International Journal of Dermatology*, vol 46, 2007, p.875-879.

140 **JAYANTH D.P, SATHIS PAI B, SHENOI S.D, BALACHANDRAN C.**

Efficacy of antioxidants as an adjunct to photochemotherapy in vitiligo: A case study of 30 patients. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, vol 68, 2002, p.202-205.

141 **ELGOWEINI M, NOUR EL DIN N.**

Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *Journal of clinical pharmacology*, n°7, vol 49, juillet 2009, p.852-855.

142 **PARSAD D, GUPTA S.**

Standard guidelines of care for vitiligo surgery. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, vol 74, supplément 2008, p.S37-S45.

143 **GAUTHIER Y.**

Les techniques de greffe mélanocytaire. *Annales de dermatologie et de vénérologie*, n°9, vol 122, 1995, p.627-631.

144 **GAUTHIER Y.**

Traitement des achromies par transplantation de mélanocytes. Encyclopédie médico-chirurgicale. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-390-A-10, 2000, p.1-6.

145 **SAVANT S.S.**

Autologous miniature punch skin grafting in stable vitiligo. *Indian journal of dermatology, venerology and leprology*, n°5, vol 58, 1992, p.310-314.

146 **NJOO M.D, WESTERHOF W, BOS J.D, BOSSUYL P.M.M.**

A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Archives of dermatology*, vol 134, décembre 1998, p.1543-1549.

147 **GAUTHIER Y.**

Traitement des achromies par greffe de mélanocytes cultivés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-390-A-12, 2000, p.1-4.

148 **DESHAYES P.**

Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients. *Annales de dermatologie et de vénérologie*, vol 135, 2008, p.S208-S210.

149 **GAUTHIER, JOUARY, BOUTCHENEI, MARQUES, TAIEB, EZZEDINE.**

Conseils pratiques pour le vitiligo.

<http://www.dermatobordeaux.fr>. Consulté le 28/10/2009.

Nom - Prénoms : DRUMEL Camille, Lucie, Anne-Yvonne

Titre de la thèse : Le vitiligo : physiopathologie et traitements, état des connaissances en 2010.

Résumé de la thèse : Le vitiligo est une affection dermatologique bénigne qui touche 1% de la population mondiale sans distinction de sexe, d'âge ou d'ethnie. Le vitiligo se caractérise par l'apparition de taches dépigmentées à la surface de la peau causées par la perte des mélanocytes. L'origine de cette maladie n'est pas bien déterminée. Les traitements utilisés pour la repigmentation des lésions sont des topiques médicamenteux (corticoïdes, immunomodulateurs), des techniques de photothérapie voire des traitements chirurgicaux de greffe. Les conseils associés en matière de prévention du phénomène de Koebner et de protection vis-à-vis du soleil sont primordiaux.

MOTS CLÉS : VITILIGO, DÉPIGMENTATION, PEAU, MÉLANINE, PHOTOTHÉRAPIE, GREFFES CUTANÉES.

JURY

PRESIDENT : Mme Céline COUTEAU, Maître de conférence de
Cosmétologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

80, Bd des Pas Enchantés

44230 SAINT SEBASTIEN SUR LOIRE

Adresse de l'auteur : 25, rue de Clermont 44850 LE CELLIER