

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 juillet 2021
Par Mlle LEGRAND Clara**

**LE VITILIGO :
PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS
ET PRISE EN CHARGE**

Membres du Jury :

Président :

Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur(s) :

Monsieur URBANIAK Romain, Docteur en Pharmacie, Bruay sur Escaut



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
----	---------	--------	------------------

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Thierry Dine, mon président du jury de thèse,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Je suis honorée par votre intérêt pour mon travail.

A Monsieur Benjamin Bertin, mon directeur et conseiller de thèse

Merci d'avoir accepté de diriger et de suivre cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre confiance dans mon travail et vos précieux conseils qui m'ont grandement aidée à écrire ce manuscrit.

A Monsieur Romain Urbaniak,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et pour l'intérêt que tu portes à ce travail.

A papa et maman,

Merci d'avoir toujours tout fait pour moi et de m'avoir permise de faire ces études sans avoir à ne me soucier de rien d'autre. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel même dans les moments difficiles. Sans vous je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Je vous dédie ce travail pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous aime fort.

A papy Lia et mamie Denise,

Merci à vous pour votre présence et votre soutien depuis toujours. Malheureusement, depuis que je suis partie pour mes études on se voit moins souvent mais je pense très souvent à vous deux. Merci d'être là pour moi.

A mamie Thérèse,

Tu m'as toujours soutenue et encouragée. Je pense très souvent à toi, j'aurais aimé que tu puisses lire mon travail aujourd'hui. Tu me manque, merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

A Edward,

Merci infiniment pour ton soutien dans les bons et les mauvais moments. Merci pour ton amour, pour ton écoute et de toujours me faire rire au quotidien. Merci d'être toujours là pour moi, cela compte énormément à mes yeux. J'ai hâte de poursuivre nos futurs projets ensemble.

Merci également à ta famille. Merci pour vos encouragements, et pour tout ce que vous faites pour Edward et moi.

A mes pharmagirls, Anaïs, Angéline, Chloé et Marie,

Merci pour tous ces bons moments passés avec vous, les cours, les TPs, les soirées, les révisions avant les examens... Ces années d'étude sont passées tellement vite. Je n'oublierais jamais ces moments partagés avec vous, et j'espère que nous en auront encore de nombreux d'autres.

A mes amis,

Merci pour votre soutien et votre présence au quotidien. Merci pour votre bonne humeur, vos blagues nulles et pour les moments que l'on a partagé ensemble. Merci d'être là pour moi.

A mes collègues,

Merci pour vos encouragements, de me permettre de continuer de grandir et d'apprendre en tant que pharmacien.

Table des matières

Remerciements.....	11
Liste des abréviations.....	15
Liste des figures.....	16
Introduction.....	17
Partie I : Généralités et rappels sur la peau.....	19
1. La peau : fonctions physiologiques.....	19
2. Structure de la peau.....	19
3. Les cellules de l'épiderme.....	23
a. Les kératinocytes.....	23
b. Les mélanocytes.....	26
c. Les cellules de Langerhans.....	32
d. Les cellules de Merkel.....	32
Partie II : Diagnostic, physiopathologie et maladies associées au vitiligo.....	33
1. Le vitiligo dans l'histoire.....	33
2. Quelques données épidémiologiques du vitiligo.....	35
3. Rappel sur les différents phototypes.....	37
4. Classification du vitiligo.....	38
5. Diagnostic du vitiligo.....	42
6. Physiopathologie.....	46
a. Génétique.....	46
b. Le stress oxydant.....	48
c. L'auto-immunité.....	50
7. Pathologies auto-immunes associées.....	52
Partie III : Traitements actuels du vitiligo et prise en charge de la maladie en pharmacie d'officine.....	54
1. Traitements du vitiligo.....	54
2. Les traitements topiques.....	57
a. Les corticostéroïdes.....	57

b.	Les inhibiteurs de la calcineurine	58
c.	Les analogues de la vitamine D	59
3.	Les traitements systémiques.....	60
4.	La photothérapie.....	60
a.	La PUVAthérapie	61
b.	La photothérapie UVB à spectre étroit ou Narrowband UVB thérapie	63
c.	Le laser excimère (Monochromatic Excimer Laser : MEL)	64
5.	Les traitements chirurgicaux.....	64
a.	La greffe tissulaire	66
b.	Greffes cellulaires.....	68
6.	La dépigmentation	69
7.	Autres traitements	70
8.	L'avenir du traitement du vitiligo.....	72
a.	Les inhibiteurs de kinase	72
b.	L'afamélanotide.....	73
c.	Traitement stimulant la voie Wnt	73
9.	Conseils et prise en charge à l'officine.....	74
a.	Camouflage.....	74
b.	La protection solaire.....	79
c.	Soins corporels	80
d.	Conseils associés aux traitements.....	81
e.	Contact à la pharmacie d'officine.....	85
Conclusion.....	87	
Bibliographie.....	88	

Liste des abréviations

LT : Lymphocyte T

L-DOPA : Dihydrophénylalamine

DHICA : Acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique

DHI : 5,6-dihydroxyindole

TRP : Tyrosinase related protein

UV : Ultraviolet

ROS : Spécimens réactifs de l'oxygène

MSH : Melanocyte stimulating hormone

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

VGICC : Vitiligo global issus consensus conference

VETF : Vitiligo European Taskforce

SV : Vitiligo segmentaire

NSV : Vitiligo non segmentaire

ATP : Adénosine triphosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

NK : Natural killer

DAMPS : Damage-associated molecular pattern molecules

TNF : Tumour necrosis factor

IFN : Interféron

JAK : Janus kinase

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

TGO : Thyroglobuline

TPO : Thyropéroxydase

TSH : Thyréostimuline

NB-UVB : Narrowband UVB thérapie

MPD : Dose minimale phototoxique

MEL : Monochromatic excimer laser

VIDA : Vitiligo disease activity score

DHA : Dihydroxyacetone

SPF : Signifiant Sun Protection Factor

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Liste des figures

Figure 1 : Différentes couches de la peau(3)

Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme(5).

Figure 3 : Structure de la jonction dermo-épidermique(6)

Figure 4 : Différenciation des kératinocytes dans l'épiderme(7)

Figure 5 : Récapitulatif des caractéristiques des kératinocytes en fonction de la couche de l'épiderme.

Figure 6 : Différentes étapes de la mélanogénèse(8)

Figure 7: Molécules intrinsèques intervenant dans la régulation de la mélanogénèse et leurs effets(8)

Figure 8 : Incidence global du vitiligo(16).

Figure 9 : Classification des différents phénotypes(20)

Figure 10 : Lésions caractéristiques selon les principaux différents types de vitiligo : a) non segmentaire, b) segmentaire, c)mixte(22)

Figure 11 : De gauche à droite : Vitiligo acrofacial sous lumière UV – Vitiligo généralisé – Vitiligo universel(17)

Figure 12 : Vitiligo mixte avec des lésions sur le tronc et les mains(17)

Figure 13 : Vitiligo segmentaire avec décoloration des cils(17)

Figure 14 : Diagnostiques différentiels du vitiligo (21)

Figure 15 : Algorithmes de prise en charge du vitiligo segmentaire et non segmentaire(61)

Introduction

La peau est un organe complexe qui représente 1/3 de notre corps. Il s'agit de l'organe le plus lourd, elle est associée à différents annexes : poils, ongles et glandes exocrines. On y retrouve de nombreux processus et réactions biologiques et chimiques. Il s'agit également de l'organe le plus important physiquement, il est celui qui représente l'image que nous renvoyons, il a un rôle social très conséquent. Son aspect et sa couleur peuvent aussi refléter notre état de santé.

Elle a de nombreuses fonctions fondamentales. Elle permet de protéger le corps des agressions extérieures physiques, chimiques et biologiques. La peau a des propriétés mécaniques : une grande résistance et élasticité. Elle a aussi un rôle anti infectieux grâce aux cellules de l'immunité qu'elle contient. Elle permet la régulation de la température du corps, la réception des informations sensibles et a des propriétés de cicatrisation.

La peau est le centre de différentes maladies, certaines qui peuvent porter atteinte au pronostic vital comme les cancers cutanés, mais également d'autres moins graves en terme de survie mais avec de lourdes retombées psychologiques et sociales comme le vitiligo ou le psoriasis.

Le vitiligo est une maladie peu connue du grand public et pourtant il s'agit de la cause de dépigmentation la plus fréquente, elle a une prévalence de 0.5-2% dans le monde entier. C'est d'une dermatose chronique et acquise qui se caractérise par une perte progressive des mélanocytes, qui sont des cellules de l'épiderme responsables de la coloration de notre peau, mais également au niveau des follicules pileux et des muqueuses.

Elle n'est pas contagieuse, contrairement à certaines croyances. Elle n'influence pas l'état de santé du patient mais pose surtout un problème cosmétique et a un impact majeur psychologique et social. Ces conséquences psychosociales sont à considérer et à prendre en charge.

C'est une maladie idiopathique, c'est-à-dire qu'actuellement on ne connaît pas exactement la cause de son apparition, mais il existe différentes hypothèses.

Des recherches ont permis de la classer comme étant une pathologie auto-immune associée à des facteurs génétiques, environnementaux et à des anomalies de détachements des cellules. A l'heure actuelle, il n'existe pas de réel traitement pouvant guérir le vitiligo, mais seulement des traitements pouvant ralentir le développement ou alors à visée cosmétique sur les lésions.

Le vitiligo est une maladie au centre de nombreuses recherches, que ce soit pour en connaître sa cause exacte ou alors de découvrir un traitement qui permettrait d'en guérir complètement.

Nous allons tout d'abord faire des rappels sur la structure et les fonctions de la peau, ainsi que le processus de pigmentation de celle-ci. Ensuite, nous verrons quelques généralités sur la maladie ainsi que la physiopathologie du vitiligo. Pour finir, nous nous intéresserons à la prise en charge, les traitements actuels et les conseils que nous pouvons délivrer en pharmacie de ville.

Partie I : Généralités et rappels sur la peau

1. La peau : fonctions physiologiques

La peau est un organe très important du corps, il s'agit de l'organe le plus lourd (15% du poids total). Elle a plusieurs fonctions indispensables à l'homéostasie du corps humain :

- La protection des agressions chimiques, physiques, et infectieuses de l'extérieur,
- La régulation de la température et de l'équilibre hydrique,
- Le stockage de l'énergie sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux,
- La réception des sensations du monde extérieur (1).

2. Structure de la peau

La peau est divisée en quatre couches principales : (2)

- L'épiderme
- La jonction dermo-épidermique
- Le derme
- L'hypoderme

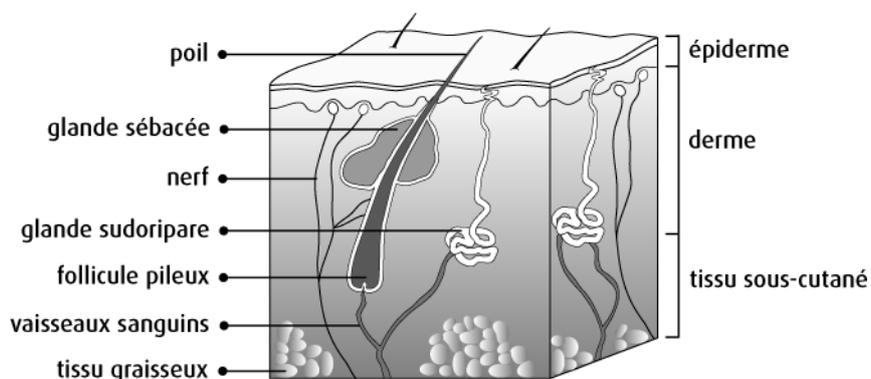


Figure 1 : Différentes couches de la peau(3).

- **L'épiderme**

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, elle est à la surface en contact avec l'extérieur. Elle est formée d'un épithélium stratifié, pavimenteux, kératinisé multicouche. Elle ne contient pas de vaisseau sanguin, ni de système lymphatique mais est innervée(4).

L'épiderme se renouvelle constamment, les cellules anciennes sont éliminées par desquamation et remplacées par les nouvelles cellules produites au niveau de la couche basale qui vont ensuite migrer en surface dans la couche cornée, pour atteindre leur stade de différenciation finale et être éliminées(4).

L'épiderme est lui-même divisé en plusieurs couches de cellules : (1)

- La couche cornée (*stratum corneum*)
- La couche claire /lucide (*stratum lucidum*)
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*)
- La couche épineuse (*stratum spinosum*)
- La couche basale (*stratum germinativum*)

La couche cornée étant la couche la plus superficielle et la couche basale étant la couche la plus profonde.

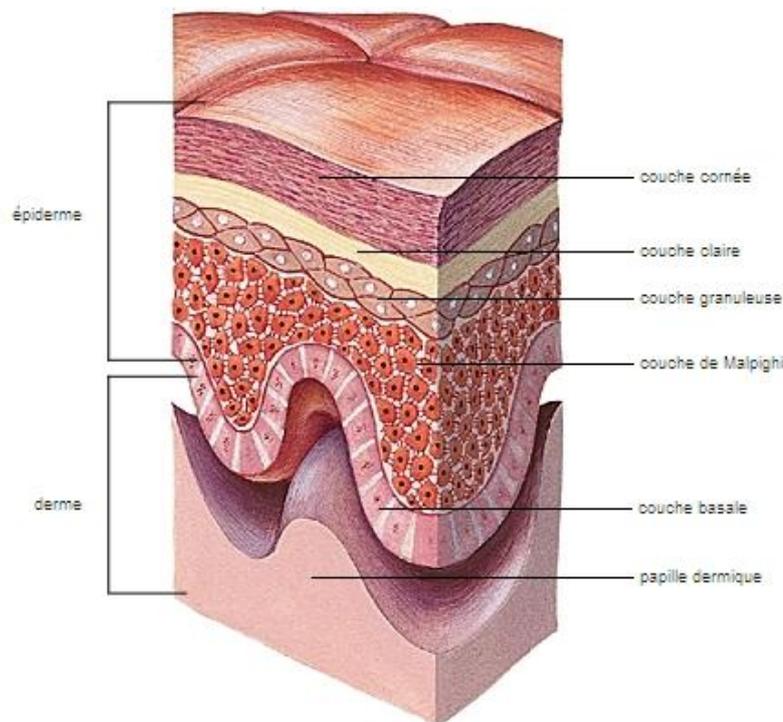


Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme(5).

Dans ces différentes couches on va retrouver différents types de cellules. :

- Les kératinocytes qui sont les cellules les plus nombreuses. Ils fabriquent la kératine et maintiennent la cohésion entre les différentes couches.
- Les mélanocytes qui sont responsables de la pigmentation et produisent la mélanine.
- Les cellules de Langherans intervenant dans les réactions du système immunitaire.
- Les cellules de Merkel.

- **La jonction dermo-épidermique**

Il s'agit d'une couche qui n'est pas individualisée, elle est en partie inscrite dans le derme. C'est une ligne où on retrouve des crêtes épidermiques qui sont des saillies de l'épiderme dans le derme, et les papilles dermiques qui sont celles du derme dans l'épiderme. Le tout forme le derme papillaire qui est l'une des deux couches du derme(4).

La jonction dermo-épidermique est également formée de la membrane des kératinocytes et des mélanocytes formant la *lamina lucida* et la *lamina densa*. La *lamina lucida* est claire en microscopie électronique alors que la *lamina densa* est comme son nom l'indique, dense. On y retrouve également des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme : les hémidesmosomes, sur lesquels s'insèrent des tonofilaments, des filaments et fibrilles d'ancrage qui sont sur des plaques d'ancrage dermiques(4).

Dans la jonction dermo-épidermique, il y a des protéines très importantes dans le maintien de l'adhérence entre le derme et l'épiderme : l'antigène BP 20 et la plectine, au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, mais aussi l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, l'antigène BP180, les laminines 5 et 6, au niveau des filaments d'ancrage et le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage(4).

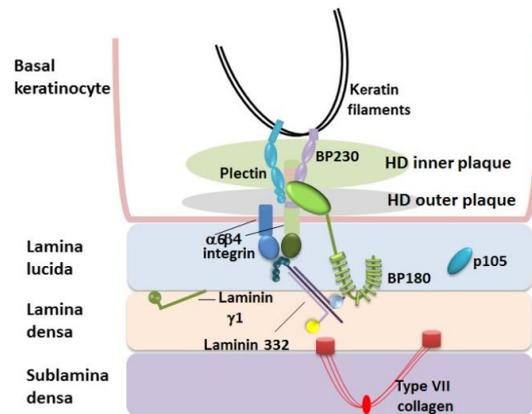


Figure 3 : Structure de la jonction dermo-épidermique(6).

- **Le derme**

Le derme est un tissu conjonctif. Il confère à la peau une grande élasticité mais aussi une grande résistance grâce au collagène et l'élastine qu'il contient. C'est dans cette couche que l'on retrouve les follicules pileux, les glandes sébacées, les cellules dendritiques mais aussi les lymphocytes T mémoires nécessaires à la réponse immunitaire. Le derme est vascularisé et innervé : on y retrouve les terminaisons nerveuses du tissu musculaire lisse (poils, aréoles mammaires, pénis, périnée, scrotum) et du tissu strié squelettique (expansions des muscles peauciers du visage)(4).

Le derme a une origine mésoblastique, c'est un tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme. Son épaisseur varie selon sa localisation. A la surface du derme on retrouve des papilles dermiques avec des projections épidermiques : les crêtes épidermiques.

Le derme est composé de deux couches :

- Le derme papillaire : tissu conjonctif lâche, c'est une couche superficielle et fine. Il est constitué de fibroblastes, mastocytes, macrophages et leucocytes.
- Le derme réticulaire : tissu conjonctif dense, c'est une couche irrégulière et épaisse. On y retrouve moins de cellules mais plus de fibres (glycosaminoglycanes, collagène I) Il s'agit d'un réseau de fibres élastiques responsable de l'élasticité de la peau.

- **L'hypoderme**

L'hypoderme est la couche la plus profonde. Il s'agit d'un tissu conjonctif également, il est lâche et relie la peau aux organes ce qui permet le glissement de la peau sur ceux-ci. Il contient des cellules adipeuses qui permettent une protection contre le froid et servent de stockage de l'énergie. Il permet aussi l'amortissement des chocs. On y retrouve des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagènes. Il est absent au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins.

3. Les cellules de l'épiderme

a. Les kératinocytes

Les kératinocytes sont responsables de la cohésion de l'épiderme grâce à leurs systèmes de jonctions (desmosomes) et leurs cytosquelettes. La cohésion se fait entre les cellules elles mêmes mais également avec la matrice extracellulaire (hémidesmosome). Ils forment une barrière avec le milieu extérieur. Ils permettent aussi une protection contre les radiations lumineuses : ils phagocytent les mélanosomes produits par les mélanocytes lors de la mélanogenèse(4).

Les kératinocytes ont un rôle majeur dans la défense immunitaire : ils peuvent sécréter des cytokines qui vont attirer les lymphocytes T et déclencher une réponse inflammatoire. Les kératinocytes sont des cellules présentatrices d'antigènes et peuvent être cibles de la réponse immunitaire, entraînant leur lyse dans le cas d'élimination de virus, ou de cellules anormales. Il s'agit des cellules les plus nombreuses dans l'épiderme, elles représentent 80% de la population cellulaire.

Au niveau de la couche basale en profondeur, les kératinocytes sont non différenciés, alors qu'en surface dans la couche cornée ils sont complètement différenciés en cornéocytes(4).

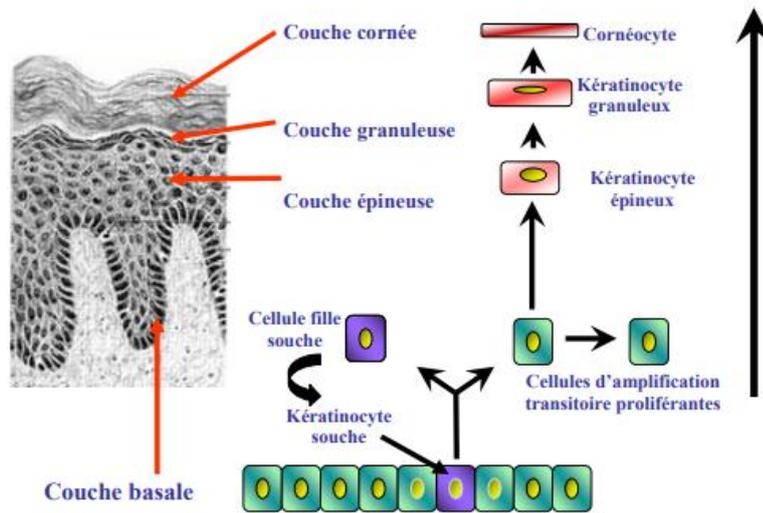


Figure 4 : Différenciation des kératinocytes dans l'épiderme(7).

Selon leur différenciation et la couche où ils se situent, les kératinocytes vont avoir des caractéristiques histologiques différentes.

Couches de l'épiderme	Forme de la cellule	Membrane plasmique	Noyau	Organites cytoplasmiques	Constituants cytoplasmiques particuliers	
Stratum corneum	Aplatie complètement	Densifiée sans digitations Desmosomes profondément modifiés	Disparu	Disparus	Fibres de kératine	
Stratum granulosum	Très aplatie	Digitations et desmosomes : ++	En dégénérescence	Commencent à disparaître	Tonofibrilles	Grains de kérato hyaline
Stratum spinosum	Polyédrique aplatie	+++	Arrondi /ovalaire	Habituels	Tonofibrilles	Grains de mélanine phagocytés
Stratum germinativum	Cubique / cylindrique à grand axe perpendiculaire à la lame basale	+	Arrondi /ovalaire	Habituels	Tono filaments	Grains de mélanine phagocytés

Figure 5 : Récapitulatif des caractéristiques des kératinocytes en fonction de la couche de l'épiderme.

Dans la couche basale, au contact de la jonction dermo-épidermique il y a une seule assise de kératinocytes cylindriques à noyaux allongés. Alors que dans la couche spinieuse, il y a 3-4 assises si la peau est fine et 5-6 assises de kératinocytes si la peau est épaisse. Ce sont des cellules polyédriques à noyaux arrondis. C'est dans cette couche que l'on retrouve les mélanosomes de stade IV, permettant la protection contre les radiations solaires(4).

Les tonofilaments sont des filaments constitués de kératine, organisés en trousseaux et permettant la cohésion de l'épiderme. Cette kératine est la cytokératine, elle est constituée d'une protéine acide et une protéine basique.

Les tonofilaments sont situés à différents endroits selon les couches de l'épiderme :

- Entre les plaques denses des desmosomes et les plaques denses des hémidesmosomes dans les cellules de la couche basale.
- Entre les plaques denses des desmosomes dans la couche épineuse et la couche granuleuse.

Les desmosomes sont un système de jonction qui permet aux kératinocytes de s'accrocher entre eux. Ils sont très présents dans la couche spinieuse et sont responsables des « épines » que l'on peut apercevoir au microscope sur les kératinocytes. Dans la couche spinieuse, en plus d'avoir cette forme particulière, les kératinocytes ont une forme polygonale avec des noyaux arrondis.

Dans la couche granuleuse, on retrouve pour la peau fine, deux assises de kératinocytes et pour la peau épaisse trois à quatre assises. Ils sont aplatis avec un noyau parallèle à la jonction dermo-épidermique et à cytoplasme remplis de granulations. Il s'agit de grains de kératohyalines qui ont une forme étoilée sans membrane, denses et associées aux tonofilaments. Les grains de kératohyalines sont constitués de profilagrine. Dans la couche cornée la profilagrine devient de la filagrine qui va permettre de former la matrice cytoplasmique des cornéocytes(4).

Les kératinosomes sont des petits organites ovalaires, dans la partie supérieure de la couche spinieuse, ils vont ensuite migrer et fusionner au niveau de l'interface entre la couche cornée et la couche granuleuse. Ils vont ainsi libérer des lipides : phospholipides, cholestérol et glucosylcéramides et des protéines (les cornéodesmosine surtout). Mais également des enzymes comme la stéroïde sulfatase et la β glucocérébrosidase qui sont très importantes dans le métabolisme des lipides. Les lipides vont permettre l'imperméabilité de la peau(4).

La couche cornée contient des kératinocytes différenciés qui ont perdu leur noyau par apoptose : les cornéocytes.. La loricrine et l'involucrine, autrefois dans le cytoplasme des kératinocytes au niveau de la couche granuleuse forment ici l'enveloppe cornée des cornéocytes. Elles s'associent par des ponts disulfures et des liaisons α glutamine lysine(4).

Les kératinocytes contiennent aussi des cadherines transmembranaires, principalement des desmogléines Dsg1 et Dsg3, des molécules intracellulaires au niveau des tonofilaments (desmoplakines DP1 et DP2, envoplakine, plakoglobine et plakophilines PP1 et PP2)(4).

b. Les mélanocytes

Les mélanocytes sont les deuxièmes cellules les plus présentes dans l'épiderme. Il s'agit de cellules épithéliales qui synthétisent la mélanine. Ce sont de cellules rondes, à cytoplasme clair, à noyau rond et dense(4). Elles sont issues des crêtes neurales et elles se situent entre les kératinocytes de la couche basale, mais ils n'y a pas de desmosomes (jonctions) entre les deux types de cellules.

Les mélanocytes sont fixés à la lame basale grâce aux hémidesmosomes. Ils proviennent des mélanoblastes des crêtes neurales, ils vont migrer dans différents endroits du corps comme la couche basale de l'épiderme, les follicules des cheveux et des poils.

Les mélanocytes sont présents au niveau de la couche basale mais généralement dans le follicule pileux et au niveau de l'œil (iris). Le nombre de mélanocytes présents dans l'épiderme est identique selon le phototype, mais est plus importante au niveau du visage (2000/mm²), du cuir chevelu et des zones génitales (1000/mm²). La couleur de peau est différente en fonction du type de mélanine synthétisée et le niveau d'activité des mélanocytes(4). Contrairement aux kératinocytes, les mélanocytes se renouvellent très peu, et ce renouvellement diminue avec l'âge.

Les mélanocytes sont au cœur du phénomène de pigmentation : la mélanogénèse.

Elle se déroule dans les mélanocytes et plus exactement dans les mélanosomes. Les mélanosomes sont des organites dérivés des vésicules de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique rugueux.

Les mélanines protègent la peau contre les effets néfastes des rayons ultraviolets et permettent d'empêcher le développement des cancers cutanés, elles donnent aussi à sa peau sa couleur. La mélanine absorbe le rayonnement UV (de 200 à 2000 nm) et neutralise les radicaux libres formés.

Il existe deux différents types de mélanines(8) :

Eumélanine	Phéomélanine
Pigment noir/marron	Pigment jaune/orangé
Mélanosomes ovoïdes avec des lamelles	Mélanosomes ronds contenant des vésicules
Très polymérisés	Peu polymérisés

On retrouve dans les mélanocytes deux types de mélanosomes : les eumélanosomes et les phéomélanosomes.

La diversité phénotypique n'est pas due au taux de mélanocytes, qui est relativement constant dans les différents groupes ethniques. C'est la taille et le nombre de mélanosomes qui a son importance, ainsi que le type de mélanine. Le transfert et la distribution de la mélanine a aussi son importance. L'eumélanine est le type majeur de mélanine chez les peaux plus foncées et a une photoprotection plus efficace(8,9).

La tyrosinase est l'enzyme principale de la formation de la mélanine. Elle est synthétisée dans le réticulum endoplasmique granuleux et s'accumule dans les vésicules. Elle catalyse les deux premières réactions : transformation de la L-tyrosine en L-DOPA (dihydrophénylalanine), et oxydation de cette même L-DOPA en DOPA quinone.

La DOPA quinone va ensuite soit :

- Devenir le DOPA-chrome qui va être isomérisé en DHICA (acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique) par TRP-2. Le DHICA sous l'action de l'enzyme TRP-1 va ensuite devenir l'acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique. Si TRP-2 est absente, le DOPA-chrome est converti de manière spontanée en 5,6-dihydroxyindole (DHI).

DHICA et DHI vont ensuite devenir les eumélanines.

TRP-1 et TRP-2 (tyrosinase related protein 1 et 2) sont des enzymes également essentielles au bon fonctionnement de la mélanogenèse et semblables à la tyrosinase(8).

- Ou alors la DOPA quinone s'associe à de la cystéine ou du glutathion réduit pour donner la cystéinyl DOPA.

La cystéinyl DOPA va donner à son tour le benzothiazinylalanine, qui va ensuite être polymérisé pour donner les phaeomélanines(10).

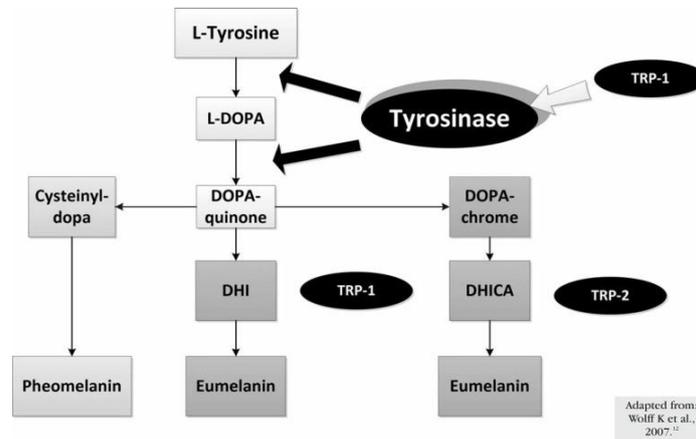


Figure 6 : Différentes étapes de la mélanogénèse(8).

La synthèse de la mélanine résulte de la fusion entre les vésicules contenant la tyrosinase et celles qui contiennent les composés structurant les mélanosomes(9).

Pour une maturation des mélanosomes, une augmentation du pH est nécessaire : de 5 à 6.8. Ce qui est permis par la pompe à protons : p-protein dans la membrane mélanosomale(10).

Pendant sa maturation, le mélanosome va produire et se remplir de mélanine jusqu'à saturation. Les mélanosomes vont ensuite migrer dans les kératinocytes via les dendrites.

Dans l'épiderme chaque mélanocyte interagit via les dendrites avec une trentaine de kératinocytes ce qui permet un transfert des mélanosomes matures vers le cytoplasme des kératinocytes.

Ce transfert n'est pas complètement compris mais il y a plusieurs processus possibles :

- Exocytose des mélanosomes puis endocytose
- Fusion localisée des membranes et passage d'une cellule à l'autre
- Injection dans la cellule épithéliale d'un prolongement du mélanocyte dans le kératinocyte

Les mélanosomes vont ensuite migrer dans la région supra-nucléaire des kératinocytes et s'y accumuler(8,10).

Selon le phototype, la taille des mélanosomes et leur mode de capture changent.

- Chez les peaux plus claires ; ils sont petits et captés sous forme de complexes.
- Chez les peaux plus foncées : ils sont gros et captés isolément les uns des autres, ils sont plus allongés et la dégradation de la mélanine et des mélanosomes dans les kératinocytes est délayée.

Ces différences sont présentes à la naissance et ne sont pas déterminés par des facteurs extrinsèques(10).

La pigmentation est contrôlée par différents facteurs, il existe une régulation extrinsèque et intrinsèque.

La régulation extrinsèque :

Les rayonnements ultraviolets (UV) sont le facteur le plus important de la mélanogénèse. Il s'agit du stimulus qui permet ce qu'on appelle le bronzage.

Il y existe deux types de pigmentation :

- La pigmentation immédiate qui apparaît en cinq à dix minutes après une exposition aux UV et qui disparaît en quelques minutes ou jours. Cette pigmentation est causée par les UVA et ne dépend pas de la synthèse de mélanine mais de l'oxydation de mélanine préexistante et la redistribution des mélanosomes dans les couches supérieures de l'épiderme(8).
- La pigmentation délayée qui apparaît trois à quatre jours après l'exposition, et qui disparaît en quelques semaines. Elle est causée par les UVA et UVB surtout par une augmentation de la mélanine épidermale, surtout l'eumélanine qui va protéger la peau des UV. Cette pigmentation est réversible et disparaît après l'exposition. Il y a une augmentation de la prolifération et le recrutement des mélanocytes, le nombre de dendrites et le transfert de mélanosomes dans les kératinocytes. La tyrosinase est également activée et sa transcription est induite(8).

A noter que l'ADN absorbe les rayons UV et forme des dimères de thymine et autres pyrimidines, ce qui perturbe la réparation de l'ADN et augmente le risque de cancer de la peau(8).

De plus les UV augmentent la formation de spécimens réactifs de l'oxygène (ROS) dans les kératinocytes et mélanocytes et altère ces cellules, ce qui a un rôle majeur dans le développement du vitiligo.

La régulation intrinsèque :

La MSH (hormone stimulant la synthèse de mélatonine) est une hormone synthétisée par l'hypophyse et qui va provoquer une action positive sur la pigmentation. Elle va se lier à son récepteur sur la membrane des mélanocytes et ainsi augmenter la production de tyrosinase et stimuler la synthèse de mélanine. Elle permet d'augmenter la prolifération des mélanocytes, des dendrites et a un rôle dans la survie des cellules(8,11).

D'autres molécules comme des peptides, cytokines, prostaglandines et leucotriènes produits par les mélanocytes ont une action de régulation sur la pigmentation de façon positive ou négative(8) :

	Prolifération mélanocyte	Dendrites	Mélanine synthèse	Transfert mélanosome	Survie/cytoprotection
ACTH	↗		↗		↗
AMSH	↗	↗	↗		↗
bFGF	↗ ↗				
ET1	↗	↗	↗		
GM-CSF	↗		↗		
NO			↗		
NGF		↗			↗
PGE2/PGF2alpha		↗	↗	↗	
IL1	↘	↗	↘		
TNF α			↘		
BMP4			↘		

Figure 7: Molécules intrinsèques intervenant dans la régulation de la mélanogénèse et leurs effets(8).

c. Les cellules de Langerhans

Il s'agit de cellules transépithéliales, elles sont d'origine hématopoïétique. Il s'agit de cellules claires à noyau encoché, situées en majorité dans la couche granuleuse(4).

Les cellules de Langerhans ont un rôle similaire aux macrophages. Ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Elles vont via la voie des endosomes capter les exo-antigènes, les apprêter et les présenter en surface avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Elles vont migrer dans les ganglions lymphatiques et prendre l'aspect de cellules voilées. Puis aller dans le cortex profond des ganglions et présenter l'antigène transformé aux lymphocytes TCD4+(12).

Dans l'épiderme, il y a également des macrophages dermiques qui permettent d'éliminer les virus ou bactéries qui auraient réussi à traverser l'épiderme. Ils sont attirés par les substances chimiotactiques libérées par les cellules lésées. Comme les cellules de Langerhans il s'agit des cellules présentatrices de l'antigène.

d. Les cellules de Merkel

Elles sont surtout présentes dans l'épiderme au niveau des lèvres, des paumes et du dos des pieds. Elles sont neuroépithéliales, ce sont des mécanorécepteurs présents sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanés (poils, ongles, glandes sudorales)(4,12).

Elles sont visibles au microscope électronique : elles ont un noyau dense et contourné. Elles sont situées entre les kératinocytes de la couche basale. Elles établissent des connexions via les desmosomes avec les kératinocytes (4).

Partie II : Diagnostic, physiopathologie et maladies associées au vitiligo

1. Le vitiligo dans l'histoire

Le terme vitiligo est un terme récent qui est apparu dans le premier siècle de notre ère seulement, pourtant on retrouve des descriptions de la maladie bien avant cela.

Dans le Papyrus Ebers (1500 ans avant JC), deux maladies qui dépigmentent la peau sont mentionnées. La première est une maladie avec des lésions suintantes, on y retrouve la phrase : « Tu ne dois rien lui faire. » qui semble faire référence à la lèpre. La deuxième est une pathologie décrite comme un simple changement de couleur de la peau, certainement le vitiligo(13).

On retrouve dans l'ancien livre sacré Indien *Atharva Veda* datant de 1400 avant JC des descriptions de leucodermies. On y mentionne une maladie nommée « Kilas ». Ce mot est dérivé de « Kil » signifiant « blanc car la couleur a disparue ». Kilas est certainement le vitiligo, « où la couleur a disparue » et qui donne des taches blanches sur la peau(13).

Dans d'autres anciens textes indiens, comme dans *le Charak Samhita* (800 ans avant JC) et le *Manu Smriti* (200 ans avant JC), on retrouve le terme « Shweta Kushta » qui signifiait probablement Vitiligo(14).

Dans le recueil de prières Shinto le *Makatominoharai* (1200 avant JC), le « shira-bito » qui signifie littéralement « l'homme blanc » est une maladie qui pourrait être également le vitiligo(13).

Dans la littérature arabe, « bohak » « bahak » et « baras » étaient les termes utilisés pour le vitiligo. Le mot « baras » signifiant « peau blanche » est mentionné dans le Coran : « en accord avec la volonté de Dieu, Jésus pourra soigner les patients avec « baras »(14).

Dans la Bible, les taches blanches étaient rassemblées sous le même mot hébreu « Zora'at » et ont été décrites dans le livre du Lévitique, dans le vieux testament. Ce terme a été traduit plus tard par le mot lèpre, ce qui a provoqué une confusion à l'époque entre les deux maladies et a causé une stigmatisation des personnes atteintes de vitiligo(14).

Concernant l'utilisation et l'origine du mot « vitiligo », tous les experts ne sont pas d'accord. Certains sont d'avis que le vitiligo a été utilisé pour la première fois par Celsus dans son classique médical latin *Da Medicina* au premier siècle de notre ère. Concernant l'origine du mot « vitiligo », il y a une différence d'opinion entre les lexicographes et les dermatologues(13).

Certains semblent dire que l'origine est « *vituli* » faisant référence au cuir des veaux : les tâches blanches du vitiligo ressemblent aux tâches blanches du cuir des veaux(13).

D'autres pensent que son origine provient de « *Vitellius* », qui est un mot latin signifiant « veau » en raison des tâches blanches qu'a le pelage des veaux.

Certains écrivains pensaient que le vitiligo provenait du mot « *Vitium* » qui signifie « imperfection ou défaut ».

Le lexique de la langue latine publié par Facciolati et Forcellini conclut que le vitiligo(*vitium*) est un genre de lèpre ou éruption cutanée qui consiste en des tâches noires parfois blanches, appelées « *morphea, alphas, melas* ou *leuce* »(13).

Aujourd'hui le vitiligo est décrit comme « une maladie qui se manifeste par l'apparition de zones de peau dépigmentée plus ou moins importantes, principalement sur le visage, les pieds, les mains, les articulations et les parties génitales. Les bordures de ces zones présentent la particularité d'être plus colorées que la peau normalement pigmentée. Sa manifestation peut se limiter à une dyschromie (décoloration) partielle ou évoluer vers une dépigmentation totale. » Cette définition est proposée par l'Association Française du Vitiligo, et permet de différencier le vitiligo des autres leucodermies(15).

2. Quelques données épidémiologiques du vitiligo

Le vitiligo est une maladie répandue dans le monde entier et de nombreuses études épidémiologiques ont été conduites. Il s'agit de la cause de dépigmentation la plus commune dans le monde. Son taux de prévalence global varie de 0.5 à 2% chez les adultes et les enfants(16,17).

Pays/Ville/Continent	Année de l'étude - Auteurs	Incidence en %
Egypte/ Afrique	1968 – El Mofty	1
Calcutta/Inde	1947 - Panja	6
Vellore/Inde	1958 - Levai	4
Amrawati/Inde	1969 - Punshi et Thakre	8
Dehli/Inde	1972 - Behl et Bhatia	8.8
Goa/Inde	1974 - Sehgal	2.9
Delhi/Inde	1988 - Koranne et Sachdeva	1.25
Denmark/Europe	1977 - Howitz	0.38
Denmark/Europe	1970 - Grunnet	1.44
Angleterre/Europe	1968 - Dawber	0.15
France/Europe	1974 - Desmons	/
France/Europe	1973 - Perrot	3
Italie/Europe	1941 - Fomara	0.3
Suède/Europe	1941 - Robert	0.39
Mexique/Etats Unis	1960 - Canizares	4
Mexique/Etats Unis	1977 - Ruiz Maldonnado	2.6
Massachussets/Etats Unis	1974 - Fitzpatrick	8
Japon/Asie	1941 - Arakawa	1.64
Sendai/Asie	1952 - Ito	1.3
Malaysia/Asie	1962 - Kooh Qoon Teik	0.7.

Figure 8 : Incidence global du vitiligo(16).

Une des premières études date de 1977 au Danemark, elle montre que 0.38% de la population est atteinte du vitiligo. Le vitiligo affecte les différents groupes ethniques et types de peaux sans prédilection, mais il semble y avoir des différences géographiques(16).

Il y a une grande disparité selon les régions et les pays. D'après l'étude de Behl et Bhatia réalisée à Delhi, l'Inde semble être l'un des pays avec la prévalence la plus élevée (8,8%), mais c'est une région où la dépigmentation chimique et toxique est fortement présente. On remarque que la prévalence semble également être plus élevée dans les pays où les habitants ont une peau plus foncée, mais ce n'est pas forcément un critère valable car il est plus facile de détecter la dépigmentation, et forcément les malades vont aller consulter plus facilement car le contraste entre la peau saine et la peau lésée est plus invalidante que pour les personnes ayant un phénotype plus clair(16).

Une méta-analyse datant de 2016, a rassemblé les données de 103 études, c'est-à-dire de 82 populations/communautés et de 22 hôpitaux. Les résultats montrent que la prévalence du vitiligo sur les 82 populations/communautés étudiées est de 0.2%, et que celle dans les 22 hôpitaux étudiés est de 1.8%. La prévalence de la maladie diffère selon les pays et les régions comme nous l'avons déjà vu. La prévalence la plus élevée semble être en Afrique(18).

La différence de la prévalence du vitiligo peut être due à différents facteurs : tout d'abord, les différents types de peau et de groupes ethniques peuvent jouer un rôle important. Ainsi que les conditions environnementales et les facteurs génétiques. De plus, les populations dans les études sont culturellement diverses, comme par exemple aux USA. Le nombre d'études par région/pays utilisé n'est pas le même donc nous n'avons pas la même précision(18).

Les enfants et les adultes semblent être touchés indifféremment (17), mais la prévalence chez les femmes semble être un peu plus élevée que chez les hommes. Une cause possible est le fait que les femmes font plus attention à leur apparence physique à cause de la pression sociale et culturelle, elles vont aller consulter plus souvent que les hommes(18).

Le vitiligo a une classification spécifique, en général on va le différencier en vitiligo segmentaire et non segmentaire. Le vitiligo segmentaire est une dépigmentation unilatérale sur une seule zone qui va correspondre à un territoire d'innervation. Le vitiligo non segmentaire correspond à tout vitiligo qui n'est pas segmentaire, et par conséquent avec une dépigmentation généralisée, bilatérale, parfois symétrique(19).

Le vitiligo non segmentaire semble se développer à tout âge mais le plus souvent chez les jeunes entre dix et trente ans. 25% des patients développent la maladie avant 10 ans.

Le vitiligo segmentaire a tendance à apparaître à un âge plus jeune que le vitiligo non segmentaire. 87% des patients déclarent la maladie avant 30 ans, et 41,3% la développe avant l'âge de 10 ans(17).

D'après l'étude d'Hann et Lee, l'âge moyen où la maladie se déclare est de 15,6 ans, le cas le plus jeune étant juste à la naissance, et le plus âgé à 54 ans(18).

Avoir des données épidémiologiques fiables et précises est très compliqué car le vitiligo est une maladie qui ne porte pas atteinte à la santé des patients (hors aspect cosmétique), il a des conséquences psychologiques, mais il n'entraîne pas une consultation systématique des patients.

3. Rappel sur les différents phototypes

Il s'agit de la classification de Fitzpatrick. Cette classification permet de classer la peau en différents types, il existe 6 phototypes différents en fonction de la couleur de la peau et de sa réaction au soleil(20).

Type	Couleur	Brulures	Bronzage
I	Blanche	Toujours	Jamais
II	Blanche	Facilement	Peu/avec difficulté
III	Blanche	Peu	Progressivement
IV	Mate	Peu	Toujours bien
V	Brune	Rarement	Intensément
VI	Peau brun foncé à noire	Jamais	Intensément et profondément

Figure 9 : Classification des différents phénotypes(20).

4. Classification du vitiligo

La classification du vitiligo est très importante et complexe. Elle permet de diagnostiquer correctement les patients et d'administrer le traitement le mieux adapté.

Il existe des types de vitiligo très différents avec des vésicules et lésions très variées, ce qui rend la tâche de classer cette maladie compliquée. Au cours des années, il a existé différentes classifications, mais actuellement celle utilisée est celle du VGICC (Vitiligo global issus consensus conference) de Bordeaux de 2011.

Pendant la conférence internationale des cellules pigmentaires, le VETF (Vitiligo European Taskforce) a mis en évidence l'importance de la recherche clinique sur le vitiligo. De nombreux sujets ont été exposés, comme la définition de la maladie, certains facteurs de risque, mais aussi la nomenclature et la classification de la maladie. Auparavant, le vitiligo était simplement séparé en trois catégories : segmentaire, non segmentaire et mixte. Il a été décidé que le vitiligo segmentaire devrait être séparé des autres formes de vitiligo comme la forme mixte et que le terme « vitiligo » devrait être utilisé pour toutes les formes non segmentaires du vitiligo incluant la forme mixte (21).

	Sous-types
Vitiligo/ Vitiligo non segmentaire	<ul style="list-style-type: none">· Acrofacial· Mucosal (plus d'un site mucosal)· Généralisé· Universel· Mixte (association avec SV)· Variants rares
Vitiligo segmentaire	<ul style="list-style-type: none">· Uni- Bi- ou plurisegmentaire
Indéterminé/ Vitiligo non classifié	<ul style="list-style-type: none">· Focal· Mucosal (un seul site isolé)

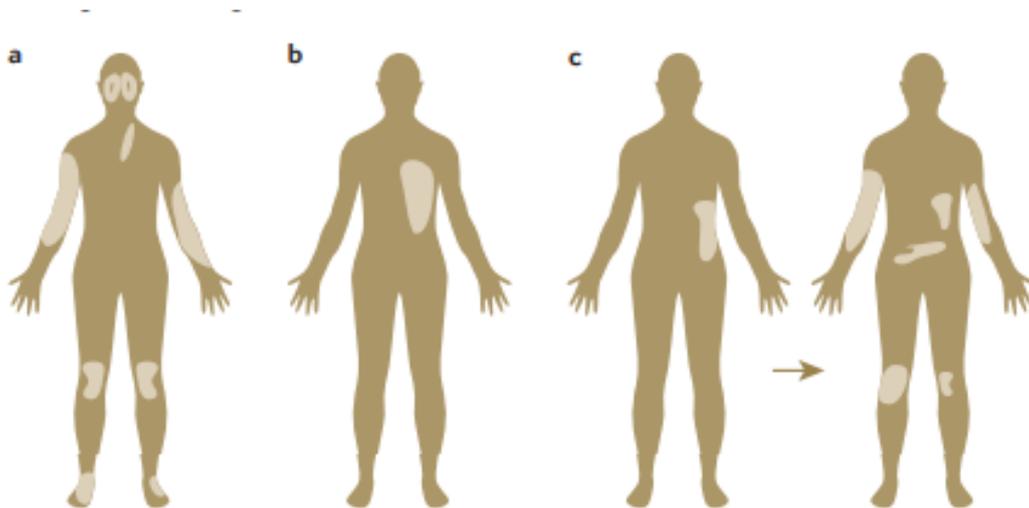


Figure 10 : Lésions caractéristiques selon les principaux différents types de vitiligo :
a) non segmentaire, b) segmentaire, c) mixte(22).

- **Vitiligo non segmentaire**

Le vitiligo généralisé est caractérisé par des macules dépigmentées symétriques et bilatérales sur tout le corps. Souvent les zones touchées sont des zones de friction ou de traumatismes. Il se déclare dans l'enfance ou chez le jeune adulte(21).

Le vitiligo acrofacial est caractérisé par des macules au niveau des extrémités distales ou sur le visage. On aura une dépigmentation des doigts distaux et des orifices faciaux qui va progresser plus tard pour atteindre d'autres zones du corps. Ce type de vitiligo peut devenir à terme un vitiligo généralisé ou universel(21).

Le vitiligo mucosal est caractérisé par des lésions au niveau de la muqueuse orale et/ou génitale, il peut être associé au vitiligo généralisé ou être une condition isolée.

Le vitiligo universel est une dépigmentation complète ou pratiquement complète de la peau : au moins 80-90% de la peau est touchée. Il est souvent précédé par le vitiligo généralisé qui va progresser jusqu'à une dépigmentation complète de la peau et des cheveux(21).



Figure 11 : De gauche à droite : Vitiligo acrofacial sous lumière UV – Vitiligo généralisé – Vitiligo universel(17)

Le vitiligo mixte est le développement de vitiligo segmentaire et non segmentaire (23) :

- On a une absence de dépigmentation dans une distribution segmentaire à la naissance et dans la première année de vie. L'examen à la lampe de Wood exclut un naevus achromique (grain de beauté dépigmenté).
- On a un vitiligo segmentaire suivi par un vitiligo non segmentaire en moins de 6 mois.
- Le vitiligo segmentaire affecte au moins 20% du segment dermatologique ou avec une distribution blanche linéaire.
- On a une différence dans la réponse à un traitement UVB entre le vitiligo segmentaire (mauvaise réponse) et le vitiligo non segmentaire (bonne réponse)(24).



Figure 12 : Vitiligo mixte avec des lésions sur le tronc et les mains(17).

Le vitiligo punctata est une dépigmentation très démarquée avec des macules de 1-1.5mm, qui sont présentes sur plusieurs parties du corps. Si ces lésions ne coexistent pas avec les macules classiques du vitiligo alors elles doivent être appelées « leukoderma punctata »(25,26).

Le vitiligo hypochromique ou vitiligo mineur est caractérisé par la présence de macules hypopigmentées dans une distribution séborrhéique sur le visage et le cou avec des macules sur le tronc et le crâne(27).

Le vitiligo folliculaire est présent avec une leucotrichie c'est-à-dire une décoloration congénitale des poils et des cheveux(28), avec une absence de dépigmentation dans l'épiderme autour de la lésion(26).

- **Vitiligo non classé**

Le vitiligo focal est une dépigmentation petite et isolée sans distribution particulière et qui n'a pas évolué après une période d'un ou deux ans(21).

- **Vitiligo segmentaire**

Le vitiligo segmentaire est une dépigmentation distribuée dans un motif segmentaire et est associée avec une leucotrichie la plupart du temps. Les lésions caractéristiques sont des macules sans mélanocytes, sans squames, blanches avec des marges bien distinctes.

Les zones de dépigmentation sont souvent confinées dans un seul dermatome. Le dermatome est une zone de la peau qui est innervée par les fibres nerveuses d'une seule racine nerveuse(29,30).

Dans le vitiligo monosegmentaire, les macules sont distribuées sur un seul côté du corps il s'agit de la forme la plus commune du vitiligo segmentaire. La tête est touchée dans plus de 50% des cas, le dermatome le plus touché est le nerf trijumeau. Les autres zones les plus touchées sont le tronc, les jambes et bras, les extrémités et le cou(29).

Dans le vitiligo segmentaire, la dépigmentation s'étend hors du segment après une période de plus de 6 à 24 mois. Après une progression rapide, le vitiligo segmentaire, le plus souvent reste stable. Il peut progresser plus rarement avec plusieurs années, mais généralement ce sera autour du même dermatome(29).



Figure 13 : Vitiligo segmentaire avec décoloration des cils(17).

5. Diagnostic du vitiligo

Le diagnostic du vitiligo est généralement rapide et simple, il est tout d'abord visuel : on retrouve des macules blanches sans autre anomalie de la peau. Les macules sont non squameuses, avec des marges bien distinctes(31,32).

La taille des macules est variable, les sites de prédilection sont différents selon le type de vitiligo mais généralement les mains, pieds, visages, les plis et les organes génitaux sont touchés. Le vitiligo peut atteindre toute partie du corps et les taches peuvent être symétriques ou asymétriques, se situer sur une seule partie du corps ou être généralisées. Parfois la dépigmentation peut aussi atteindre les cheveux, les poils, les cils et les zones muqueuses dans la bouche(32).

Généralement, l'examen histologique n'est pas nécessaire pour le diagnostic de la maladie, mais l'absence de mélanocytes peut être observée de manière non invasive par microscopie confocale ou avec une biopsie de la peau(31).

Le diagnostic peut être facilité par l'utilisation de la lumière de Wood. Il s'agit d'une lampe qui libère une irradiation UVA, elle permet de délimiter les zones de perte de pigment. Elle permet de révéler les plaques discrètes invisibles à l'œil nu surtout chez les personnes ayant un phototype clair (I ou II). Sous la lampe, les lésions apparaissent dans une teinte blanche-bleue fluorescente (31).

Dans le cas de lésions symétriques, le diagnostic est généralement simple alors que s'il s'agit de lésions asymétriques ou atypiques, il est recommandé de demander l'avis d'un dermatologue(31).

La dermoscopie peut être utilisée pour différencier le vitiligo d'autres maladies dépigmentantes. Le vitiligo montre souvent une pigmentation périfolliculaire et une télangiectasie qui sont absentes dans d'autres maladies hypopigmentantes(31,32).

Le diagnostic différentiel du vitiligo est très large. Il existe de nombreuses conditions et maladies dépigmentantes qui imitent le vitiligo. Il est très important de différencier le vitiligo des leukodermies associées au mélanome afin de pouvoir soigner la maladie au plus vite.

<p>Leukodermies induite par des agents chimiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phénols et autres dérivés
<p>Dépigmentation induite par des topiques ou des médicaments</p>
<p>Syndromes génétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypomélanose d'Ito - Piébaldisme - Sclérose Tuberos - Syndrome de Vogt-Koyanagi Harada - Syndrome de Waardenburg - Syndrome d'Hermanski-Pudlak - Syndrome de Menke - Syndrome de Ziprkowski-Margolis - Syndrome de Griscelli
<p>Dépigmentation post inflammatoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pityriasis alba - Dermatite atopique / dermatite d'allergie de contact - Psoriasis - Lichen plan - Réaction toxique à un médicament - Hypopigmentation post traumatique - Induite par la photothérapie ou radiothérapie
<p>Hypomélanose lié à un néoplasme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mélanome associée à une leukodermie - Mycosis fongoïdes - Infection relative à une hypomélanose - Infection - Léprose - Pityriasis versicolor - Leishmaniose - Onchocercose - Tréponematoses (pinta and syphilis)
<p>Idiopathique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypomélanose idiopatique de Guttate - Progressive (ou acquise) hypomélanose maculaire
<p>Congénitale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Naevus anémique - Naevus depigmenté
<p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lichen sclero-atrophique - Mélasma (cause par le contraste entre la peau claire et la peau foncée)

Figure 14 : Diagnostiques différentiels du vitiligo (21)

Les trois maladies principales pouvant être confondues avec le vitiligo sont le pityriasis versicolor, le piébaldisme et l'hypomélanose de Guttate :

- Le pityriasis versicolor est une infection fongique type levure superficielle qui peut provoquer une perte de pigment. Elle se présente avec des macules pâles sur la partie haute du tronc, les lésions sont finement squameuses(33).
- Le piébaldisme est une maladie dominante autosomale à la naissance, où on retrouve une absence de mélanocytes dans des zones le plus souvent, sur le front, le torse, l'abdomen, les avant bras, en association avec une mèche blanche dans les cheveux et parfois au niveau des sourcils et cils(34).
- L'hypomélanose de Guttate, on retrouve plusieurs petites macules blanches, sur le tronc surtout et les zones exposées au soleil (bras, jambes)(35).

Il est nécessaire d'étudier la peau dans son ensemble et d'établir l'histoire de la maladie pour chaque patient afin d'établir la sévérité de la maladie. On étudiera aussi les antécédents familiaux, en particulier par rapport au vitiligo, mais aussi aux maladies auto-immunes, comme les thyroïdites. Le phototype de la peau, la durée de la maladie, son activité, son taux de progression, la présence du phénomène de Koebner, la présence d'un halo naevi, s'il y a eu des traitements ou des épisodes de repigmentation sont des sujets qui doivent être étudiés(17).

Le phénomène de Koebner est une augmentation de l'expression clinique de la maladie, c'est-à-dire une augmentation de la dépigmentation de la peau due à des traumatismes répétés de la peau, en particulier dans le vitiligo généralisé(36).

Des études prouvent que certains gestes usuels causant des traumatismes répétés sur la peau comme la toilette quotidienne, au cours de l'activité professionnelle et sportive mais aussi par le port des vêtements induisent une disparition plus rapide des mélanocytes et une augmentation de l'apparition des lésions.

La diminution de l'intensité des stimulations locales ou leur suppression provoque une repigmentation spontanée de certaines lésions, un arrêt de l'extension du vitiligo et une amélioration des résultats thérapeutiques. On peut donc prévenir l'apparition de nouvelles lésions en identifiant et en éliminant les facteurs provoquant le phénomène de Koebner (17,36).

Il existe un score évaluant le phénomène de Koebner et sa probabilité : le K-VSCOR, les patients avec des scores élevés doivent éviter tout traumatisme de la peau.

6. Physiopathologie

Au niveau histologique, on retrouve une absence de mélanocytes dans les zones atteintes, avec un infiltrat lymphocytaire ainsi qu'une vacuolisation des kératinocytes basaux. La cause de ces phénomènes n'est pas encore élucidée, il existe cependant différents théories(17).

Le vitiligo est très certainement une maladie multifactorielle, plusieurs mécanismes ont été étudiés afin de trouver la cause de la destruction des mélanocytes(37,38). Ces mécanismes sont potentiellement d'origine génétique, auto-immun, dus au stress oxydatif, ou au phénomène de détachement des mélanocytes. La réponse immunitaire innée et la réponse adaptative semblent être également impliquées. Aucune de ces théories n'est actuellement suffisante pour expliquer la cause de la maladie dans son ensemble ainsi que les différents types(17).

Certains suggèrent qu'il s'agit de plusieurs de ces mécanismes qui sont impliqués et contribuent à la destruction des mélanocytes(37,39).

a. Génétique

Les vitiligo segmentaire et non segmentaire semblent avoir des mécanismes pathogénétiques différents, car ils ont des manifestations cliniques différentes(40). Cependant, des études montrent qu'il y a une cause inflammatoire dans les deux formes impliquant la libération de cytokines proinflammatoires et de neuropeptides due à une blessure interne ou externe, ce qui va provoquer une dilatation vasculaire et une réponse immunitaire(20).

Il y a de nombreuses preuves de l'importance génétique dans le vitiligo. Des études épidémiologiques montrent que le vitiligo a une prédisposition familiale : au moins 20% des patients ont un parent de premier degré atteint de vitiligo(41). Le risque pour un membre de la fratrie d'avoir le vitiligo est multiplié par 7 voir par 10. Les jumeaux monozygotes ont 23% de risque de développer tous les deux la maladie(41).

Des études sur le génome en Europe et en Chine ont révélé près de 50 loci génétiques possiblement responsables du vitiligo. Ces gènes sont impliqués dans la régulation de l'immunité, la mélanogenèse et l'apoptose des cellules, et sont également associés à d'autres maladies auto-immunes et inflammatoires(42). Plusieurs loci de l'immunité innée et adaptative sont partagés avec d'autres maladies auto-immunes comme les thyroïdites, le diabète de type I et l'arthrite rhumatoïde.(42)

Il semble exister un variant pour le gène codant la tyrosinase : le gène TYR chez les patients atteints du vitiligo non segmentaire(17). Le gène TYR code pour la tyrosinase, l'enzyme principale de la mélanogenèse. Une perturbation de ce gène entrainerait une modification du phénomène de mélanogenèse.

Une autre étude suggère que le chromosome 17p porte un gène de susceptibilité du vitiligo et d'autres maladies auto-immunes associées : le gène NALP1. NALP1 code une protéine régulatrice de l'immunité innée : Nacht Keucie Rich Repeat Protein 1. En réponse à des déclencheurs viraux ou bactériens, NALP1 recrute des protéines et forme le complexe NALP1 inflammasome qui active l'IL1 β pro-inflammatoire. Le taux d'IL1 β dans le sérum des patients est élevé qui suggère son implication dans la maladie(17,43).

Il est possible que NALP1 stimule l'apoptose, et peut être donc l'apoptose des mélanocytes et des kératinocytes(43).

b. Le stress oxydant

- Principe général

Le stress oxydatif est une charge en oxydants dépassant la capacité de l'organisme à les neutraliser, ces oxydants sont les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS sont de puissants oxydants qui ciblent l'ADN, les lipides insaturés et les acides aminés des cellules. Ils vont altérer la membrane et dégrader les protéines ce qui va provoquer à terme une destruction des cellules(17,44).

Les ROS comme le peroxyde d'hydrogène ou l'ion peroxydite, sont relâchés en réponse à un stress : on a un dérèglement de la balance avec une augmentation des marqueurs du stress oxydatif et une diminution des mécanismes de protection anti oxydatif dans la peau et le sang(44,45).

- Conséquence du stress oxydatif

Le phénomène de stress oxydant va affecter différentes protéines comme la TRP1 qui est essentielle à la mélanogenèse. Une modification de l'interaction entre la protéine tyrosinase related protein 1(TRP1) et le complexe canexine va se produire. Cette interaction va donner une TRP1 instable qui va produire des intermédiaires toxiques de la mélanine(45,46).

La dihydroptéridine réductase est la dernière enzyme dans le processus de recyclage essentiel du cofacteur essentiel 6 tétrahydrobiopterine. Lors d'un stress oxydatif, le site actif de cette molécule est modifié et on a alors une 6 tétrahydrobiopterine défectueuse qui va produire davantage de peroxyde d'hydrogène et diminuer le taux de catalase antioxydante, ce qui va contribuer encore une fois à la mort cellulaire(17,47).

Ce déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants dans le vitiligo pourrait être responsable d'une augmentation de la sensibilité des mélanocytes aux stimuli pro-oxydant externes.

Comme par exemple avec le monobenzone qui est l'agent dépigmentant le plus utilisé au monde. Le monobenzone induit la libération d'antigène mélanosomale ce qui provoque une surproduction de ROS par les mélanocytes(48).

Tous ces phénomènes sont aussi à l'origine d'un défaut d'adhérence des mélanocytes chez les malades. Ce défaut pourrait expliquer l'origine du phénomène de Koebner. Contrairement aux kératinocytes qui sont reliés entre eux par des desmosomes, les mélanocytes sont reliés aux kératinocytes grâce à des intégrines ou des cadhérines(22,49). La ténascine est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire qui inhibe l'adhésion des mélanocytes(49). Chez les malades, l'expression de ces cadhérines est diminuée alors que le taux de ténascine est augmenté au niveau de la membrane basale.

Après leur détachement, les mélanocytes se retrouvent dans la couche cornée. Les mélanocytes endommagés libèrent des antigènes et entraînent une réponse immunitaire qui amplifie le phénomène.

En plus du défaut d'adhérence, les mélanocytes subissent une perte de dendricité. Les dendrites sont très importantes dans le processus de pigmentation, ils permettent le transfert des mélanosomes remplis de mélanines des mélanocytes vers les kératinocytes(26). Cette perte de dendricité va elle aussi provoquer un défaut de la mélanogenèse.

- Implication de la mitochondrie

La mitochondrie semble avoir un rôle clé dans l'induction des ROS(50). Les patients atteints de vitiligo ont souvent une altération des fonctions de la mitochondrie : il y a une modification du potentiel transmembranaire ainsi qu'au niveau du complexe de transport des électrons ce qui va causer une augmentation de l'activité du malate déshydrogénase mitochondrial et une modification de la composition lipidique de la membrane(45,51).

Le stress oxydatif perturbe la composition lipidique et protéique des membranes cellulaires. Les variations redox de la membrane lipidique perturbent le fonctionnement des récepteurs membranaires et le transfert des électrons ainsi que la production de l'ATP mitochondrial(51).

c. L'auto-immunité

Dans le vitiligo, les mélanocytes sous l'effet d'un stress peuvent initier des réponses immunitaires via plusieurs mécanismes. Le rôle de l'auto-immunité dans le vitiligo repose sur la présence d'anticorps contre les mélanocytes, la présence d'un infiltrat de cellules T péri-lésionnel, l'expression de cytokines, et l'association avec d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type I ou les thyroïdites.

- Immunité innée

Le processus débute par l'activation des cellules du système immunitaire par des signaux envoyés par les mélanocytes mais aussi les kératinocytes.

Dans la peau des patients on retrouve des cellules de l'immunité innée : tout particulièrement des cellules natural killer (NK) qui suggère qu'elles répondent au stress des mélanocytes(43,52).

Les mélanocytes semblent communiquer ce stress via l'excrétion d'exosomes qui contiennent des antigènes spécifiques des mélanocytes, des DAMPs (damage-associated molecular pattern molecules) ou des protéines de choc thermique. Ces exosomes délivrent les antigènes aux cellules dendritiques et induisent leur maturation en cellules présentatrices d'antigènes.

Les mélanocytes vont libérer la protéine de choc thermique 70. Celle-ci agit comme un chaperon pour les peptides spécifiques de la cellule hôte et protègent les cellules de l'apoptose. Cette protéine a montré jouer un rôle central dans le vitiligo et sa pathogénèse car son altération provoque une apoptose augmentée des cellules(13,17,52).

- Immunité adaptative

Les lymphocytes B vont produire des anticorps. Chez les malades le nombre d'anticorps ciblant des antigènes dans la membrane des mélanocytes est augmenté. Les anticorps, une fois liés à l'antigène cible vont induire une élimination de la cellule(53). Il y a également des auto-anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques des mélanocytes comme les enzymes de la mélanogenèse (tyrosinase, Tyrp1 et Tyrp2), le composant des mélanosomes Pme117/gp100 et aussi les facteurs de transcription SOX9 et SOX10 et le récepteur hormonal MCHR1.

Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont impliqués dans le vitiligo : ils ciblent les mélanocytes et les éliminent. L'infiltration des LTCD8+ dans l'épiderme et le derme dans la peau péri lésionnelle a été démontrée histologiquement chez les patients. Si on prélève ces cellules et les introduit dans la peau saine, ces cellules vont induire l'apoptose des mélanocytes. La destruction des mélanocytes par ces lymphocytes va causer la dépigmentation de l'épiderme(17,54).

Les LT CD8+ des lésions du vitiligo produisent plusieurs molécules comme le TNF α (tumor necrosis factor) et l'interféron γ . L'IFN γ participe au recrutement des lymphocytes TCD8+ auto réactifs dans la peau. Dans le profil transcriptionnel de la peau lésionnelle des patients, CXC « chimiokine ligand » 9 (CXCL 9), CXCL10 et CXCL11 sont les gènes les plus exprimés. Ces CXC sont également en grande quantité dans le sérum des patients et sont induit par l'IFN γ . CXCL9 participerait au recrutement des LTCD8 réactifs dans la peau, alors que CXCL10 est requis pour une fonction effective et la localisation dans la peau des mélanocytes. Ils partagent tous deux le même récepteur CXCR3. Les LT auto réactifs vis-à-vis des mélanocytes présents chez les patients expriment CXCR3 dans le sang et dans la peau lésée(55,56).

De nombreuses cytokines libérées par les mélanocytes vont utiliser la kinase Janus (JAK) ainsi que la voie STAT. La liaison extracellulaire de ces cytokines active leurs récepteurs ce qui va induire l'apposition des JAK ainsi qu'une auto activation par autophosphorylation. Les JAK activés vont provoquer une dimérisation de STAT, une translocation dans le noyau, une liaison à l'ADN et une régulation de l'expression de certains gènes.

Dans le vitiligo, l'INF γ et son récepteur recrutent les kinases JAK 1 et JAK2 ce qui va donner une phosphorylation et une translocation nucléaire de STAT qui va activer les gènes cibles de l'IFN γ . On retrouve une forte expression de JAK1 dans la peau lésée des patients. De plus, l'expression forte de JAK1 est associée à un faible pourcentage de survie des mélanocytes(26).

Le TNF α (facteur de nécrose tumorale α) est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans plusieurs maladies auto-immunes. Il semble être présent à des taux plus élevés dans les lésions dépigmentées des patients. Plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer l'implication du TNF α . Il rendrait les mélanocytes plus sensibles à l'activité cytotoxique des cellules de l'immunité en induisant l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1. Cette molécule est nécessaire pour la reconnaissance des cibles dans les réactions du système immunitaire. Le TNF α est soupçonné d'inhiber la mélanogenèse en interagissant avec la TYRP1, qui est retrouvé dans les mélanosomes. Le TNF α va également interagir avec le récepteur MSH et MC1R et inhiber la mélanogénèse(57,58).

Une autre hypothèse propose l'implication des cellules Treg, même si elle n'est encore prouvée complètement. Les cellules Treg sont des lymphocytes qui vont inhiber les lymphocytes CD8+ cytotoxiques en sécrétant du TGF- β (facteur de croissance transformant β), Ces cellules sont moins abondantes chez les personnes atteintes de vitiligo et leur activité fonctionnelle est compromise. FoxP3 est un facteur de transcription produit par les Treg, il permet à ces cellules d'assurer une régulation négative sur l'activation des cellules LT. Dans la peau des patients malades, au niveau des lésions, le nombre de cellules Treg exprimant ce facteur est réduit significativement et ce qui induit donc une augmentation de l'activation des cellules LT.

7. Pathologies auto-immunes associées

Le vitiligo est associé à plusieurs maladies auto-immunes comme les thyroïdites auto-immunes, l'anémie de Biermer, la maladie d'Addison, le lupus érythémateux systémique, le psoriasis, le diabète de type I ou les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)(17).

Chez les patients atteints de vitiligo, il y a une augmentation de prévalence de ces maladies. 30% des patients ayant un vitiligo ont au moins une maladie auto-immune associée. Chez les patients atteints on retrouve souvent des antécédents familiaux de maladie auto-immune(17).

Dans une étude de 7 ans, des données épidémiologiques et cliniques ont été relevées sur des cas de vitiligo dans un service de dermatologie. Parmi 253 patients, 28,8% avaient un antécédent familial de vitiligo et 145 patients (soit 57,3%) avaient une maladie associée dont pour 111 d'entre eux était d'origine auto-immune :

- 32% : une pathologie thyroïdienne,
- 6,7% : une pelade,
- 2,3% : un diabète de type I,
- et 1.5% : un psoriasis.(59)

Cette association entre le vitiligo et ces maladies laisse entendre qu'il existe des mécanismes physiopathologiques, et des prédispositions génétiques en communs. Des études ont permis de démontrer que le vitiligo comprenait des gènes de susceptibilité qui codaient des protéines du système immunitaire, ce qui montre un lien entre un dérèglement de l'immunité et le vitiligo. De plus, plusieurs de ces gènes sont communs avec certaines maladies auto-immunes comme la pelade, les thyroïdites, le diabète de type I, la polyarthrite rhumatoïde, les MICI, ou le lupus érythémateux systémique(60).

Du fait de l'association fréquente entre le vitiligo et les thyroïdites auto-immunes, il sera impératif qu'au diagnostic de la maladie, un bilan thyroïdien soit fait. Ce bilan devra inclure le dosage de la TSH (thyroïdostimuline), la recherche d'anticorps anti-thyroglobuline (TGO) et anti-thyropéroxydase (TPO)(17,60).

Partie III : Traitements actuels du vitiligo et prise en charge de la maladie en pharmacie d'officine

1. Traitements du vitiligo

Le traitement du vitiligo est l'un des challenges dermatologiques les plus compliqués. Avant de traiter, le dermatologue devra évaluer l'importance des lésions, la progression et l'activité de la maladie, le phototype, l'âge du patient, sa qualité de vie et sa motivation. Tout cela permettra de décider s'il faut traiter ou non, et quel traitement utiliser. La prise en charge de la maladie nécessite donc une approche personnalisée.

Chez un même patient, les lésions sont à des stades évolutifs différents. Le visage, le cou, le tronc sont les zones qui répondent le mieux au traitement. Alors que les lèvres, les extrémités sont plus résistantes.

Il existe 3 stades évolutifs différents :

- Stade I : dépigmentation incomplète de l'épiderme avec persistance des poils noirs
- Stade II : peau dépigmentée complètement avec persistance de poils noirs
- Stade III : peau dépigmentée avec les poils dépigmentés

Les lésions de stade I et II peuvent repigmenter, alors que pour celles de stade III seulement la greffe est possible. La repigmentation apparait initialement dans un motif périfolliculaire ou à la périphérie des lésions(31).

Un traitement de 2-3 mois est nécessaire pour déterminer l'efficacité de celui-ci. Les traitements ont pour but de stimuler la multiplication des mélanocytes restants et permettre la repigmentation des macules.

Généralement, on proposera aux patients une combinaison de différents traitements : les corticostéroïdes topiques, les analogues de la vitamine D, les inhibiteurs de la calcineurine, et la photothérapie UVA thérapie, les UVB à spectres étroits et le laser à excimère.

La photothérapie est actuellement le traitement le plus utilisé, en monothérapie ou alors associées avec les autres traitements.

Plusieurs guides pour la prise en charge du vitiligo ont été rédigés par des experts, comme par exemple en 2008 par l'association britannique des dermatologues qui a publié un guide concernant le diagnostic et la prise en charge du vitiligo(17).

Le sous comité du vitiligo au forum des dermatologues a établi un guide sur la prise en charge et les différents traitements en les classant en différentes lignes de traitements : (31)

- Première ligne : les traitements topiques : inhibiteurs de calcineurine, corticostéroïdes
- Deuxième ligne : photothérapie et corticothérapie en voie systémique
- Troisième ligne : chirurgie
- Quatrième ligne : dépigmentation

Il existe un algorithme permettant de résumer les modalités de traitements et suggère une approche étape par étape(31,61).

Pour le vitiligo segmentaire

Limiter les facteurs déclenchant et traiter par photothérapie NB-UVB pendant 3 mois avec si besoin un traitement topique ou systémique (corticoïdes ou inhibiteur de calcineurine) :

- Si cela permet une stabilisation de la maladie ou une repigmentation des lésions la photothérapie NB-UVB est poursuivie pendant neuf mois. En cas d'arrêt de la repigmentation la chirurgie sera considérée.
- Sinon il faudra passer à un traitement systémique : minidoses de corticostéroïdes pendant 3-4 mois :
 - o S'il y a une stabilisation et une repigmentation il faut changer de traitement et passer à la photothérapie NB-UVB.
 - o S'il n'y a pas de repigmentation, la dépigmentation peut être proposée si les lésions sont fortement étendues.
 - o S'il y a une stabilisation mais pas de repigmentation, c'est la chirurgie qui sera proposée.

Pour le vitiligo non segmentaire

Limiter les facteurs déclenchant, en association avec un traitement local (corticostéroïdes, inhibiteurs de calcineurine) :

- S'il y a une stabilisation et une repigmentation : arrêt du traitement.
- S'il y a une stabilisation mais pas de repigmentation : il faudra considérer la chirurgie.
- S'il y a une progression des lésions : un traitement par photothérapie sera proposé :
 - o Après la photothérapie s'il n'y a pas de repigmentation, il faudra retourner à un simple camouflage.
 - o S'il y a une stabilisation ou une repigmentation, la chirurgie pourra être mise en place.

Si le patient ne répond à aucun traitement, et que la progression de la maladie est stable alors la chirurgie ou un traitement dépigmentant seront envisagés.

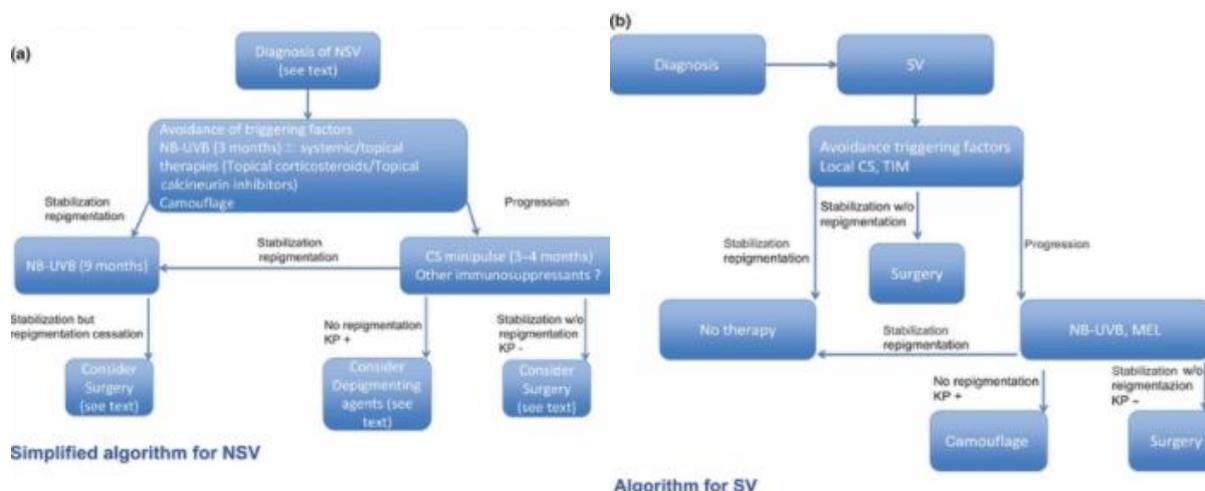


Figure 15 : Algorithmes de prise en charge du vitiligo segmentaire et non segmentaire(61).

2. Les traitements topiques

Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec la photothérapie. Il existe 3 familles : les corticostéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine et les analogues de la vitamine D.

a. Les corticostéroïdes

Ils sont indiqués en première intention dans le traitement du vitiligo. On va les utiliser pour des petites zones peu étendues(17). En particulier pour les zones où il reste des mélanocytes présents, généralement dans les lésions de stade I. Ils ont un rôle dans la stabilisation de la dépigmentation et favorise la repigmentation avec un taux d'amélioration variant de 20-90%. Ils ont une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice.

Les molécules utilisées sont : (62)

- Le clobétasol : DERMOVAL®
- Le bétaméthasone : DIPROSONE®, BETNEVAL®
- Le fluticasone : FLIXOVATE®
- Le désônide : LOCATOP®, LOCAPRED®

Ils peuvent provoquer des effets indésirables comme une atrophie cutanée ou encore des télangiectasies(17).

Afin de limiter ces effets indésirables, les dermocorticoïdes sont appliqués une à deux fois par jour. Il n'existe pas d'étude concernant la durée optimale de traitement, mais certains auteurs suggère une application quotidienne pendant deux à trois mois alors que certains suggèrent un schéma discontinu : une application quotidienne pendant quinze jours par mois pendant six mois. L'arrêt des corticoïdes est progressif et ne doit pas se faire subitement afin d'éviter un effet rebond. Il faudra diminuer le nombre d'application progressivement sur plusieurs semaines(17).

Ils ont un effet immunosuppresseur et anti inflammatoire, ils vont permettre de diminuer et ralentir la destruction des mélanocytes des zones lésées et ainsi induire une repopulation des mélanocytes. La production de mélanine sera augmentée et permettra une repigmentation.

b. Les inhibiteurs de la calcineurine

Ce sont des immunosuppresseurs topiques. Ils ont une activité similaire aux corticoïdes. Tout comme eux, ils sont utilisés sur des lésions contenant encore des mélanocytes. Ils sont une bonne alternative si les dermocorticoïdes ne sont pas bien tolérés.

Il y a le tacrolimus (PROTOPIC® TAKROZEM®) et le pimecrolimus(ELIDEL®). Le tacrolimus étant largement le plus utilisé.

Il existe le PROTOPIC® 0.1% pour les adultes et 0.03% pour les enfants de plus de 2 ans. Le pimecrolimus est utilisé aux Etats unis.

Ils vont inhiber la synthèse et la libération des cytokines inflammatoires. Ils ne provoquent pas d'atrophie cutanée contrairement aux corticostéroïdes

On appliquera le médicament deux fois par jour au niveau des lésions pendant au moins 4 à 6 semaines (61)

Il s'agit d'antibiotiques appartenant à la famille des macrolides ayant une activité immunosuppressive forte : ils bloquent le fonctionnement des lymphocytes T et des mastocytes en se liant à des immunophilines et en inactivant la calcineurine. Ils entraînent une diminution de l'inflammation et de la réponse immune : la calcineurine quand elle est activée agit comme facteur de transcription de gènes codant pour le TNF α . En inhibant la calcineurine, on va diminuer le taux de TNF α impliqué dans la destruction des mélanocytes.

Il est conseillé d'avoir une exposition aux rayonnements solaires de manière raisonnable, et avec une crème solaire d'indice cinquante pendant la période de traitement.

Les traitements topiques corticoïdes et les inhibiteurs de calcineurine sont utilisés en premières lignes de traitements(61). Une méta analyse de 13 études sur la comparaison de l'efficacité entre les traitements topiques inhibiteurs de calcineurine et corticoïdes a démontré que les inhibiteurs de la calcineurine avait un résultat similaire aux corticoïdes : on retrouve 50-75% de repigmentation (63).

Une autre récente méta-analyse réunissant 46 études traite des inhibiteurs de calcineurine en monothérapie. Les effets de ce médicament seul sont significatifs et produisent une réponse légère chez 55 % des patients, une réponse moyenne chez 38.5% et une réponse majeure chez 18.1% des patients après une durée moyenne de 3 mois(64).

Il existe un effet synergique entre les inhibiteurs de calcineurine avec la photothérapie : les résultats sont meilleurs lorsque les deux thérapeutiques sont utilisées ensembles que séparément.

Une autre méta analyse sur 7 essais contrôlés randomisés sur l'association des inhibiteurs de calcineurine avec la photothérapie NB-UVB ne donne pas d'effets supplémentaires par rapport à la photothérapie UVB seule sauf pour le cou et visage(65).

Ils peuvent être une bonne solution chez les enfants ou lorsque la photothérapie n'est pas possible.

c. Les analogues de la vitamine D

Ils sont généralement utilisés en association avec les dermocorticoïdes car leur utilisation en monothérapie a des résultats moins bons que les dermocorticoïdes seuls. Il s'agit d'analogues de la vitamine D3, ils vont permettre avec les corticoïdes une repigmentation plus élevée et plus rapide.

La vitamine D régule la prolifération et la différenciation des cellules, ainsi que la réponse immunitaire. Elle inhibe la prolifération des lymphocytes T et pourrait également stimuler la mélanogenèse(66).

Il existe :

- Le DAIVONEX® : calcipotriol
- et l'APSOR® : tacalcitol

Le DAIVOBET® est une association d'analogue de la vitamine D3 (calcipotriol) et de corticoïdes (bétaméthasone).

On appliquera la pommade sur les macules pendant 4 semaines maximum, une fois par jour, de préférence le soir(62).

3. Les traitements systémiques

Il s'agit des corticoïdes par voie orale, tout comme les dermocorticoïdes, ils ne sont utiles que s'il existe une réserve mélanocytaire(67).

Il existe peu de données sur leur utilisation, leur efficacité et leur sécurité, ils sont donc peu utilisés comparé aux topiques.

En cas de vitiligo non segmentaire, il y a une progression rapide des lésions en quelques semaines ou en quelques mois, il faut donc agir de manière urgente. Il sera possible dans ce cas d'utiliser des micro-doses de corticoïdes par voie orale(17).

Dans une étude, chez 36 patients, il a été administré deux jours consécutifs, une dose de bétaméthasone ou dexaméthasone de 5 mg pendant plusieurs mois. Un arrêt de la progression des lésions chez 32 des 36 patients a été remarqué après 1 à 3 mois de traitement(67).

4. La photothérapie

Cette technique repose sur la stimulation du développement et de la migration des mélanocytes, il faut donc que le patient ait une réserve mélanocytaire suffisante. Elle est utilisée après un échec des traitements corticoïdes topiques ou en association avec ceux-ci. La photothérapie agit comme un immunosuppresseur et stimule la prolifération des mélanocytes comme après une exposition aux rayonnements solaires(61).

a. La PUVAthérapie

Il s'agit d'une association des UVA et du psoralène. Le psoralène est un agent photosensibilisateur. L'association des deux permet une augmentation du nombre de mélanocytes dans la peau, une stimulation des mélanosomes et de leur transfert vers les kératinocytes.

Le psoralène et le rayonnement UVA vont former des adduits d'ADN dans l'épiderme. La formation de ces adduits va provoquer un ralentissement de la prolifération des kératinocytes et une immunosuppression. On aura aussi une hypertrophie des mélanocytes.

Sur une peau saine, les UVA ont un effet phototoxique, vont déclencher une inflammation et la mélanogenèse qui va donner le bronzage de la peau.

Le psoralène va être ingéré par voie orale et on va ensuite venir irradier à un rayonnement UVA de 320 à 380 nm(68). Elle est indiquée pour des zones étendues qui rendent la corticothérapie contre indiquée ou alors chez les patients où les traitements topiques ont échoué(61).

Elle est contre indiquée chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. On la déconseillera également aux insuffisantes rénaux et hépatiques à cause du métabolisme hépatique et rénal du psoralène. Elle est indiquée seulement en cas de résistance aux autres traitements. Il y a un risque de cancer cutané et de vieillissement cutané précoce.

Le traitement est administré après avoir identifié la dose minimale phototoxique du patient (MPD). Celui-ci est défini comme étant la dose minimale d'UVA délivré après ingestion de psoralène qui va produire un érythème à peine perceptible sur la peau. Pour cela, le patient recevra deux traitements par semaine avec 1,2mg/kg de 5-méthopsoralène avec une augmentation de 0.5J/cm² à chaque session.

Les zones sur les membres inférieurs répondent plus lentement, dans ce cas une dose supplémentaire de 0.5 à 5jJ/cm² peut être ajoutée et va être augmentée progressivement(68).

La durée de la séance est établie après une évaluation qui prend en compte le phototype, l'âge du patient et l'état de la peau. La première séance dure quelques minutes et la durée des séances augmente et pourra aller jusqu'à 30 minutes. Dans la cabine, le corps entier est exposé. Le patient devra porter des lunettes de protection pendant les séances(61,68).

Il existe des effets indésirables :(68)

A court terme :	A long terme :
Nausées, vomissements, érythème prurit, douleurs, hyperpigmentation, mal de tête, dépression, insomnie, réactivation d'herpes simplex, broncho-constriction	Toxicité oculaire, vieillissement de la peau, risque de cancer de la peau

Le traitement devra au moins durer 3 mois avant de conclure si le traitement est efficace. Si on remarque un arrêt de progression des lésions ou une repigmentation alors on continuera les séances jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration. Le patient pourra bénéficier d'un maximum de 150 à 200 séances, avec un rythme de 2 à 3 séances par semaine(61,69).

Les résultats sont très variables. Les patients avec un phototype plus foncés répondent mieux à ce traitement que ceux avec un phototype clair. Les lésions de la tête, du cou, et des zones où il y a des poils ont une meilleure réponse, alors que les lèvres, les mains, les mamelons et les palmes des pieds sont réfractaires(68).

b. La photothérapie UVB à spectre étroit ou Narrowband UVB thérapie

Il s'agit d'un des traitements de référence en cas de vitiligo avec plus de 10% de dépigmentation du corps.

Des rayons UVB à spectre étroit (311nm – 312nm) vont irradiés l'ensemble du corps. L'utilisation de ces rayons à spectre étroit permet de limiter la survenue d'érythèmes et de brûlures. Les rayons vont stimuler la tyrosinase, l'enzyme de la mélanogenèse et donc activer celle-ci ce qui va déclencher une pigmentation de la peau. L'avantage ici est qu'aucun produit photosensibilisant (psoralène) ne doit être administré(17,70).

La dose initiale est de 200mJ/cm² peu importe le type de peau, puis on va augmenter cette dose de 10 à 20% à chaque session. Le patient devra faire 2 à 3 séances par semaine pour avoir un résultat optimal.

Tout comme la PUVAthérapie, les séances sont continuées tant que l'on a une amélioration des lésions. Il faudra au moins faire 48 séances pour déterminer si le traitement est efficace, et parfois on ira même jusqu'à 72 séances car il est possible que certains patients aient une réponse plus lente(61).

De plus, elle n'est pas contre indiquée chez les femmes enceintes ni chez les enfants de moins de 12 ans. On peut l'utiliser chez les insuffisants rénaux et hépatiques car il n'y a pas de produits à éliminer(70).

Il y a moins de complications qu'avec la PUVA, mais il est toutefois possible d'avoir certains effets indésirables(71) :

A court terme	A long terme
Erythème, brulure, réactivation d'herpes simplex	Photovieillissement de la peau, hyper ou hypopigmentation

Une méta analyse de 2017 regroupant 35 études et 1428 patients compare la repigmentation en cas de traitement en PUVAthérapie ou de NB UVB. En cas de photothérapie NB-UVB, il y a plus de 75% de repigmentation en 19 mois, et plus de 36% de repigmentation en 6-12 mois, alors qu'avec la PUVA on observe 14% de repigmentation en 9 mois(72). Cela confirme la supériorité des résultats avec la photothérapie UVB qu'avec les UVA.

c. Le laser excimère (Monochromatic Excimer Laser : MEL)

Il s'agit de l'émission d'un rayonnement UV de 308nm grâce à un laser xénon/chlore qui induit une stimulation des mélanocytes et une mort cellulaire des lymphocytes Il permet un traitement ciblé sur la zone dépigmentée uniquement(73).

Le traitement est d'une à trois séances par semaines pendant trois mois(74).

Cette technique est très utile pour le vitiligo localisé car on a un rayonnement d'haute intensité sur les zones concernées en évitant la peau saine. Il a de très bons résultats avec des taux de réponse pouvant aller jusqu'à 95%, surtout au niveau du visage et du cou(75).

Des essais ont comparé le laser excimère à la photothérapie NB-UVB, et ont constaté que les deux traitements sont sensiblement aussi efficaces, avec en moyenne une repigmentation supérieure à 75%(75). La repigmentation semble dépendre du nombre de sessions plutôt que de leur fréquence.

Ici aussi, les inhibiteurs de calcineurine peuvent être utilisés comme traitement adjuvant afin d'avoir de meilleurs résultats.

5. Les traitements chirurgicaux

Le principe des traitements chirurgicaux est d'obtenir une repigmentation dans des zones où les autres traitements ont été inefficaces. Ces traitements ne peuvent empêcher une progression de la maladie, mais néanmoins ils peuvent permettre une meilleure qualité de vie. Il existe différentes techniques qui vont dépendre de chaque patient, selon ses lésions, son type de vitiligo, la taille de la zone...

La chirurgie est indiquée chez les patients qui ne répondent pas aux traitements ou alors chez qui la maladie cause une grande détresse psychosociale. Elle est toutefois contre-indiquée chez les enfants car la progression de la maladie est encore difficile à prédire, de plus la chirurgie peut nécessiter une anesthésie générale ce qui est un facteur de risque important chez les enfants.

Avant tout, le patient qui souhaite avoir ce type de traitement doit avoir un « vitiligo stable », c'est-à-dire une absence de l'extension des lésions ou alors le développement de nouvelles lésions pendant une période définie. Cette période est généralement de un an. En plus de l'absence de nouvelles lésions, ou le développement des préexistantes, le patient ne doit pas avoir eu de lésions de dépigmentation due au phénomène de Koebner. Cette stabilité est le facteur le plus important car sinon la procédure pourrait être inutile.

Parfois, le patient n'est pas toujours une source fiable pour être sûr de la stabilité de la maladie, dans ce cas Njoo et al propose un score : le score VIDA (Vitiligo Disease Activity Score). Il s'agit d'une méthode permettant d'obtenir une évaluation objective. C'est d'un score allant jusqu'à 6. On va évaluer l'activité de la maladie en repérant l'apparition de nouvelles lésions ou l'élargissement d'anciennes pendant une période de 6 semaines à 1 an. La chirurgie aura lieu pour les patients ayant un score VIDA de -1 ou 0(76).

Il existe différentes procédures :

- Les greffes tissulaires de peau totale ou d'épiderme dans une zone dépigmentée.
- Les greffes cellulaires qui sont une transplantation d'une suspension cellulaire de kératinocytes et de mélanocytes.

a. La greffe tissulaire

- Mini punch grafting

Au niveau d'un site de peau saine, des petits prélèvements de peau sous forme de poinçons de 1-2 mn sont réalisés. En parallèle, le même processus est réalisé au niveau de la zone receveuse. Les poinçons vont être réalisés à 4-5mn de distance des uns des autres. Les greffons de peau prélevés au niveau de la peau saine vont être placés au niveau de la peau receveuse(74,76).

Au bout de 2 semaines, le pansement pourra être retiré. La zone devra ensuite être exposée progressivement à un rayonnement UV : exposition solaire, PUVA ou photothérapie UVB(76).

Cette technique peut donner quelques complications, il est possible d'avoir des cicatrices de la forme de « pavés » qui sont dues à la juxtaposition des greffons. Cette technique donne de très bons résultats mais la repigmentation est souvent non uniforme et l'apparition de ces cicatrices peut être problématique(74,76).

Cette technique n'est principalement pas utilisée pour le visage mais plutôt pour des parties cachées du corps.

- Suction blister grafting

Dans cette technique une aspiration de la peau au niveau du donneur est réalisée. Cela va donner des cloques qui vont ensuite être transférées au niveau du site receveur(74).

Ici, contrairement aux autres techniques, seul l'épiderme est prélevé, ce qui permet au greffon d'obtenir plus facilement les mêmes caractéristiques que le site receveur. La différenciation des cellules de l'épiderme ainsi que leur développement est régulé par le derme, le derme de la zone receveuse va pouvoir réguler les greffons d'épiderme(76).

Avant tout, un anesthésiant local est appliqué ou injecté au niveau du site donneur. Les cloques sont produites en utilisant des seringues, des pompes d'aspiration ou avec un système de chambre à pression négative. La base des seringues est recouverte de vaseline. 20 à 30mL d'air sont aspirés généralement, et il faut en moyenne 1h30 à 2h30 pour que les cloques se forment(76).

Une fois que les cloques sont bien formées, elles sont découpées délicatement à l'aide de fin ciseaux. Les greffons sont ensuite nettoyés.

La zone receveuse est nettoyée et anesthésiée. Elle va ensuite être dermabrasée. Les greffons sont placés à 0.5cm les uns des autres sur la zone.

Sur la zone receveuse et donneuse, on va appliquer un pansement gras non adhésif le temps de la cicatrisation. Ce pansement pour la zone donneuse devra être nettoyé et changé quotidiennement. Pour le site receveur, le pansement est laissé pendant 7 jours.

Le patient pourra ensuite subir des séances de photothérapie pour repigmenter la zone. Généralement, on obtiendra cette repigmentation en 3 mois.

Les complications sont rares, elles peuvent être une hyperpigmentation, une pigmentation incomplète, un halo péri-greffons ou alors un rejet de greffons(76).

- Split Thickness Skin Grafting

Dans cette technique, les greffons sont d'épaisseur fractionnée, ils sont prélevés grâce à une lame de rasoir stérile. Après dermabrasion du site receveur, le greffon est placé sur le site receveur. Ici l'immobilisation du greffon est très importante, et est permise grâce à l'utilisation d'un adhésif chirurgical et d'un pansement.

Le pansement est changé 24h après afin de vérifier la présence de liquide ou d'un hématome sous le greffon. Ensuite le pansement sera changé une semaine après et généralement à ce moment là, la cicatrisation est pratiquement complète. Un traitement d'antibiotique oral est donné pendant une semaine en prévention d'infection.

En cas de dépigmentation en périphérie du greffon, une photothérapie NB-UVB est nécessaire pour une repigmentation complète.

Des complications sont possibles : hyperpigmentation surtout chez les personnes à phototype foncé, une dépigmentation (halo) périphérique et des fissures achromiques entre les greffons. Parfois, il y a présence de milias. Une hypertrophie du greffon peut aussi se produire en cas de greffons plus épais. Evidemment, des cicatrices au niveau du site donneur peuvent aussi être présentes(74,76).

b. Greffes cellulaires

- Transplantation de suspension d'épiderme non cultivé

Il s'agit d'une greffe de cellules où les différents types cellulaires ont été séparés à partir d'un greffon d'épaisseur fractionné. La suspension est une mixture de kératinocytes épidermiques et de mélanocytes(77). Pour produire cette suspension, on va donc prélever un greffon d'épiderme et le placer dans une solution de trypsine, ce qui va provoquer la dissociation cellulaire du greffon. Les kératinocytes et mélanocytes sont ensuite placés dans une solution nutritive ou contenant des facteurs de croissance. Cette suspension est appliquée sur la zone receveuse après dermabrasion de celle-ci. Au dessus, il faudra venir placer un pansement gras pour une meilleure cicatrisation(74).

Cette technique permet de traiter de plus grandes zones que les greffes tissulaires avec une plus petite zone de site donneur. De plus, on a de très bons résultats et la repigmentation correspond à la couleur de la peau du site receveur.

Le désavantage de cette technique est l'utilisation de réactifs qui sont coûteux et qui doivent être stockés à des températures négatives.

Les complications sont un changement de la texture de la peau au niveau du site donneur et parfois une pigmentation de la peau modifiée au niveau du site donneur (hyperpigmentation ou hypopigmentation)(77).

- Transplantation de mélanocytes cultivés

Après séparation de l'épiderme par trypsinisation les mélanocytes et kératinocytes sont dissociés. Les mélanocytes sont placés dans une solution de facteur de croissance et cultivés pendant 15 à 30 jours. Ils sont ensuite transplantés en suspension tel quel ou alors sous forme de couche épidermale reconstituée sur la zone receveuse dermabrasée.

Une grande zone peut être traitée en une seule session, mais la procédure n'a pas plus d'avantage que celle de la transplantation de mélanocytes non cultivés en ce qui concerne la repigmentation en elle-même(74,77).

6. La dépigmentation

C'est une alternative à tous les autres traitements. Elle sera utilisée pour les patients avec des lésions très importantes et quand les traitements repigmentants ont été des échecs. Elle ne doit être considérée que pour les cas où il s'agit d'un vitiligo qui va défigurer le patient, vraiment handicapant, réfractaire aux traitements, et qui est à très fortement progressé sur le corps(17,61,78).

Elle est particulièrement indiquée chez les phototypes élevés de type V et VI dont le contraste entre la peau et les lésions est très élevé. Les personnes ayant des phototypes plus faibles peuvent aussi utiliser la dépigmentation(61).

Cette méthode est quasiment irréversible, il faudra donc informer les patients avant. Les patients devront avoir un temps de réflexion car il ne s'agit pas d'un traitement anodin. Elle ne sera pas utilisée chez des patients de moins de 40 ans. Les patients devront avoir une observance parfaite car il s'agit d'un traitement long avec de nombreux effets secondaires. Cette dépigmentation va entraîner une forte photosensibilité et implique une photoprotection locale(74).

On va appliquer sur la peau des agents dépigmentants : le monobenzyl éther d'hydroquinone MBEH (LEUCODIDINE B®).

Pour avoir un résultat uniforme, il faut appliquer deux fois par jour une fine couche de monobenzone sur les zones pigmentées. La crème est appliquée pendant au moins un mois, mais le traitement peut mettre jusqu'à un an pour agir complètement. Dès qu'il y a une dépigmentation, le patient devra continuer les applications une à deux fois/semaine pour maintenir les résultats(17,61).

Le mécanisme d'action est mal connu mais il semble avoir une action sélective sur les mélanocytes, inhibe la tyrosinase et sa synthèse, et réduit le transfert des mélanosomes vers les kératinocytes dans la mélanogenèse(74).

Il existe également d'autres méthodes comme au laser (755nm Q-switched alexandrie ou 694 nm Q-switched ruby(79)), ainsi que la cryothérapie(48).

Le laser rubis Q switched utilisé traditionnellement pour le traitement de hypermélanoses cutanées, a été préconisé pour dépigmenter les zones résiduelles pigmentées chez les patients avec un vitiligo très étendu. Il va détruire les mélanocytes sélectivement. Le patient devra appliquer une crème anesthésiante sur les zones à traiter. Tout comme pour la dépigmentation chimique, les patients devront avoir une photoprotection 50+ totale (61).

Contrairement à la dépigmentation topique, on a des résultats plus rapide, qui ne cause pas d'irritations cutanées et qui est plus efficace chez les patients ayant un phénomène de Koebner (78,79).

7. Autres traitements

Les symptômes du vitiligo sont visibles à l'extérieur et rendent l'acceptation de la maladie difficile. Le vitiligo n'est pas seulement une maladie cosmétique, elle peut aussi avoir de grandes conséquences psychosociales, il est donc important d'apporter un soutien psychologique(17,80).

En fonction de la localisation, de la progression de la maladie on va avoir des répercussions sur la qualité de vie du patient, et le traitement du vitiligo n'est pas la seule solution pour que le patient accepte sa maladie.

Cela peut être très difficile surtout chez les enfants et les adolescents. Les patients peuvent ressentir une diminution de l'estime de soi qui peut aboutir à une dépression(80). Les personnes atteintes peuvent rencontrer des difficultés psychologiques, familiales et professionnelles(17,80).

Le vitiligo est une maladie peu connue du grand public, les macules blanches peuvent être perçues comme disgracieuses et peuvent être source de moquerie et jugement, voir même de discriminations dans les cas les plus extrêmes.

Une prise en charge psychothérapeutique est nécessaire afin de travailler avec le patient sur son ressenti de la maladie, l'aider à l'accepter et à vivre avec. La psychothérapie permettra au patient d'exprimer ses sentiments, ses attentes des traitements, les difficultés rencontrées pendant le traitement. Il sera nécessaire de renouveler les séances au moins une fois par semaine(17).

Pour certains patients, la prise en charge psychothérapeutique n'est pas suffisante et vont développer un état dépressif, nécessitant un traitement médicamenteux.

La stratégie thérapeutique repose sur un traitement à base d'inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils seront prescrit pour une durée minimum de 6 mois(31).

Les antidépresseurs peuvent mettre 3-4 semaines avant d'avoir une action, il faudra informer les patients afin qu'ils n'arrêtent pas leur traitement avant. On peut associer à l'antidépresseur, un anxiolytique pendant les 3-4 premières semaines, le temps que l'antidépresseur fasse effet.

Le traitement sera réévalué au bout de 4-8 semaines, si le traitement n'a pas d'effet ou ne convient pas au patient (effets indésirables gênants). Dans ce cas un changement de classe thérapeutique pourra être envisagé.

8. L'avenir du traitement du vitiligo

Ces nouveaux traitements ciblent les mécanismes physiopathologiques du vitiligo découverts récemment.

Actuellement, il existe des essais cliniques dans différents hôpitaux Français, comme par exemple dans le service de dermatologie du CHU de Bordeaux (81).

Il existe plusieurs pistes thérapeutiques :

a. Les inhibiteurs de kinase

Le citrate de tofacitinib est un inhibiteur de la Janus kinase JAK 1/3. Habituellement utilisé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaque, de la rectocolite hémorragique, de la dermatite atopique et de l'alopecie universelle(82).

Dans une étude de 2015, on retrouve un patient qui après plusieurs échecs avec les autres thérapies prend du citrate de tofacitinib dosé à 5mg par jour. Après plusieurs mois de traitement, une repigmentation du visage, des extrémités et du front sont apparues. Seul 5% de la surface du corps restant dépigmenté. Aucun effet secondaire n'a été rapporté et aucune anomalie sanguine ou hépatique n'a été rapportée(82).

L'utilisation de cet inhibiteur de kinase bloquerait la voie de signalisation de l'interféron γ et ainsi diminuerait l'expression de CXCL10, ce qui permettrait une repigmentation.

D'autres molécules impliquées dans la voie de CXCL10 sont actuellement étudiées et pourraient être de nouvelles alternatives thérapeutiques pour le vitiligo

b. L'afamélanotide

Il s'agit d'un analogue de l'hormone mélanotrope (α MSH). Chez les patients atteints de vitiligo, il existe un déficit du système mélanocortine cutané constitué de peptides bioactifs comme l' α MSH, l'endorphine, la corticotropine. L' α MSH est une protéine avec un rôle très important dans la stimulation de la mélanogenèse et induit la prolifération des mélanocytes(69).

Des études montrent que des injections d'afamélanotide sous cutanées associées à une photothérapie à UVB permettraient une repigmentation chez des patients atteints de vitiligo segmentaire(76) : une étude a été conduite sur 55 patients afin de comparer les résultats obtenus avec une photothérapie seule par rapport à la photothérapie associée à l'afamélanotide. Les résultats montrent que l'administration de l'afamélanotide améliore significativement le taux de repigmentation de la peau(69).

Il s'agit d'une molécule bien tolérée et sans effet indésirable particulier.

c. Traitement stimulant la voie Wnt

Une étude a démontré qu'il existait une altération de la voie Wnt chez les malades. Il s'agit d'une voie impliquée dans la différenciation des mélanocytes. Sur des biopsies de peaux, différents agents ont été testés *ex-vivo* et ont permis de favoriser la différenciation de nouveaux mélanocytes à partir de cellules souches dormantes(83).

Ce traitement est en attente pour un essai clinique chez l'homme.

9. Conseils et prise en charge à l'officine

A l'officine il est très important de prendre en charge correctement les patients, de les accompagner et les conseiller pour leurs traitements, le camouflage, et savoir les diriger si besoin vers les spécialistes.

a. Camouflage

Le camouflage de lésions les plus visibles peut permettre une amélioration de l'estime de soi et de la qualité de vie des patients. Le camouflage doit correspondre à la carnation des patients et il faudra maîtriser les techniques d'application.

On utilisera le camouflage sur toutes les lésions chez tous les patients qui le souhaitent. On pourra l'utiliser en attendant que les autres traitements fassent effets ou alors chez les patients qui ne veulent pas avoir de traitement mais tout de même cacher les lésions.

Il existe le camouflage provisoire qui va disparaître au bout de quelques temps et le camouflage permanent.

- Maquillage

Généralement, un fond de teint sera utilisé. Il s'agit d'un produit qui est plus facile d'utilisation et répandu. Ce fond de teint est différent des autres fonds de teint cosmétiques que l'on peut retrouver : il doit contenir au moins 25% de pigments supplémentaires pour avoir une meilleure couverture. De préférence, il devra également contenir des enduits spécifiques qui ont des propriétés d'optiques. Ce fond de teint doit être waterproof pour résister à la transpiration et doit être conçu pour tenir sur la peau le plus longtemps possible. Idéalement, il faudra qu'il ait des fortes quantités d'oxyde de fer, ce qui lui permettra d'avoir une grande opacité et d'être uniforme une fois appliqué(84).

Il faudra choisir une couleur qui doit se fondre avec la teinte de peau du patient une fois appliquée. Ce fond de teint doit être non comédogène, non allergique, non photosensibilisant pour être bien supporté par le patient. Idéalement il doit contenir un indice de protection solaire, ce qui est très important pour protéger les lésions et éviter une progression de celle-ci.

Selon les parties du corps, le patient devra peut être utiliser plusieurs teintes de fonds de teint différentes.

Le maquillage ne doit pas être une contrainte, il doit être facilement réalisable, apporter du plaisir, du bien être, le patient ne doit pas se sentir obligé d'en appliquer. Il ne doit pas prendre plus longtemps qu'un maquillage basique. Le patient pourra faire appel à une cosméticienne qui l'accompagnera et lui donnera les conseils nécessaires à l'application du maquillage(85).

Application du fond de teint de camouflage :

Tout d'abord, il faudra venir appliquer le produit sur une peau nettoyée, exfoliée et hydratée afin d'avoir une meilleure teinte. Une noisette du produit, va être mélangée à d'autres nuances de fond de teint si nécessaire pour obtenir la bonne teinte. Il faut réchauffer le fond de teint sur la main pour ensuite venir l'appliquer avec les doigts ou avec un pinceau adapté sur les lésions, en tamponnant le produit sur la peau pour avoir un résultat plus naturel(84).

Il faudra faire attention aux démarcations peau saine/peau lésée, et veiller à ce que les deux zones de fondent bien ensemble.

Une poudre de fixation peut être proposée pour avoir un fini mat et permettra une meilleure tenue du fond de teint.

Il est plus facile d'utiliser ce type de camouflage pour les peaux claires que pour les peaux foncées, car il y a un moins grand contraste entre la peau saine et la peau dépigmentée. Il peut être difficile de camoufler des grandes zones et il sera peu utile de camoufler les zones du corps où il y a beaucoup de frictions comme les mains, les poignets car le camouflage va partir plus facilement.

Les fonds de teint ont aussi un coût ce qui peut être compliqué à assumer pour certains patients au quotidien

Il sera très important aussi d'évoquer le démaquillage qui devra être fait tous les jours afin de laisser la peau respirer et éviter les irritations et éliminer les impuretés.

L'association française du vitiligo propose des ateliers de maquillage sur le teint, avec des professionnels afin que les patients puissent apprendre à camoufler leurs lésions(86). De plus, actuellement on retrouve de nombreuses ressources et vidéos sur internet spécialisées dans l'application de ce type de maquillage, faites par des professionnels ou alors même par des malades qui partagent leurs conseils.

- **Autobronzants**

Il existe également des produits auto-bronzants. Il s'agit d'une substance topique destinée à colorer la peau temporairement sans passer par la mélanogenèse. Les principes actifs peuvent être des colorants comme le brou de noix, le henné, l'extrait de bogue de châtaigne, ou alors des molécules qui vont réagir avec les acides aminés des cellules de l'épiderme et développer une coloration qui va résister à l'eau comme la DHA (DiHydroxyAcetone). Elle va réagir avec les protéines de la couche cornée de l'épiderme et former des chromophores marron qui vont donner à la peau une couleur brune pendant une dizaine de jours(84,85,87).

On devra utiliser des produits avec des fortes concentrations de DHA chez les patients à peau plus foncée. Mais peu importe la teinte de la peau du patient, il va être difficile d'obtenir exactement la même teinte que la peau saine du patient. D'ailleurs l'application répétée de DHA peut entraîner un eczéma allergique de contact(85,87).

Le produit devra être appliqué sur une peau propre, exfoliée et sèche. L'exfoliation de la peau avec un gommage doux permet à la coloration de la peau de durer plus longtemps mais elle n'est pas recommandée chez les personnes ayant un phénomène de Koebner.

Il faudra mettre moins de produits au niveau des talons, genoux, coudes et cicatrices qui marquent davantage la coloration. Il faut bien se rincer les mains après application pour éviter la coloration des paumes des mains, et laisser le produit sécher avant de s'habiller pour éviter une coloration des vêtements.

- **Micropigmentation**

La micro-pigmentation est une technique de camouflage permanente. Il s'agit d'un tatouage : on va introduire des pigments dans le derme afin d'obtenir une couleur proche de celle du reste de la peau. Elle est indiquée surtout pour les patients avec des lésions très visibles, et difficiles à traiter comme celles localisées au niveau des doigts, des poignets, du visage (autour des lèvres et des yeux) et du cou(85).

Les pigments utilisés pour cette technique sont inertes, stables et non toxiques. Ils sont implantés entre le derme superficiel et le derme intermédiaire, mais au fil des années une faible quantité peut migrer dans les ganglions lymphatiques ce qui va provoquer une atténuation de la pigmentation.

Elle sera indiquée pour les lésions qui ne progressent pas uniquement, sinon elle sera inutile.

On va mélanger les différents pigments avec de l'isopropyl alcool pour obtenir une pâte. On va mélanger les pigments pour obtenir la couleur qui s'approche le plus de celle de la peau du patient. La profondeur idéale dans le derme est de 1-2 mm, pour éviter la desquamation des pigments si on les dépose trop en surface, ou la phagocytose de ceux-ci par les macrophages si on les dépose trop profondément(85).

Le tatoueur vérifie que les aiguilles et les pigments sont bien stériles, il va ensuite réaliser la pâte avec les pigments pour qu'elle soit de la même couleur que la peau du patient. A l'aide d'un pistolet ou d'un stylo de tatouage, la micro-pigmentation sera réalisée sur une zone délimitée de macule blanche pour vérifier si la teinte de la pâte correspond bien.

Si c'est bien le cas on va continuer à tatouer la tâche en entier. Il va commencer par délimiter la tâche en réalisant des points au niveau des contours. Il va ensuite colorer la tâche en réalisant des mouvements circulaires jusqu'à obtenir une teinte uniforme.

Après le tatouage, le patient devra prendre un traitement antibiotique préventif local et systémique. Le patient sera revu quatre semaines après pour voir si le tatouage a besoin de retouches(85).

L'avantage de cette technique est qu'elle permet des résultats définitifs et instantanés. Elle ne prend pas de temps quotidiennement et elle peut être réalisée au niveau des zones difficiles à camoufler ou au niveau des zones sensibles.

Comme pour le camouflage provisoire, il peut être difficile d'obtenir la teinte exacte pour le patient. Cette technique n'est proposée que pour des lésions peu étendues qui sont stables. De plus la couleur du tatouage s'estompe au fur et à mesure des années et certains pigments peuvent s'oxyder et on aura une teinte plus foncée que prévu.

Les complications sont identiques à celles d'un tatouage classique : ecchymoses, formation de croûtes, réactivation d'un herpès ou encore une surinfection bactérienne en cas d'une mauvaise asepsie. Il existe toujours un risque de transmissions de maladies infectieuses, même si aujourd'hui l'utilisation de matériels et produits stérilisés est obligatoire. Il peut aussi exister une réaction allergique aux pigments, elle va dépendre du terrain du patient.

A noter que la micro-pigmentation est une agression pour la peau et peut conduire à un phénomène de Koebner au niveau des lésions que l'on va traiter.

b. La protection solaire

Les patients atteints de vitiligo ont peu ou pas de mélanocytes au niveau de leurs lésions, il n'y a donc pas de système de photoprotection au niveau de ces zones. Il est donc capital que les patients veillent à protéger leurs taches du rayonnement UV et à ce qu'elles ne soient pas exposées directement au soleil.

L'exposition du soleil est nécessaire pour le bon fonctionnement du corps humain et il ne faut donc pas la bannir (synthèse de la vitamine D). D'ailleurs pour les patients chez qui il reste une réserve mélanocytaire, l'exposition au rayonnement pourrait être bénéfique et favoriser la synthèse de mélanocytes et la mélanogenèse permettant une éventuelle repigmentation(88). Les patients doivent donc apprendre à s'exposer au soleil en toute sécurité.

Il est recommandé aux patients(88,89) :

- De ne s'exposer au soleil que lorsque l'indice UV n'est pas trop élevé et aux horaires où le rayonnement n'est pas trop fort, c'est-à-dire le matin jusqu'à 11h et l'après midi après 16h.
- D'appliquer une protection solaire avec un SPF de 50, c'est-à-dire qui va stopper 98% du rayonnement UVB.
- Renouveler l'application de la protection solaire toutes les deux heures et après la baignade.
- Appliquer la protection avant l'exposition de manière uniforme sur les parties découvertes.
- Respecter la date de péremption et/ou la date d'utilisation après ouverture.
- Choisir la forme adéquate pour la zone d'application : crème et émulsion pour le visage, des laits et huiles pour le corps, des sticks pour les lèvres, cicatrices et taches du vitiligo.

c. Soins corporels

La peau des patients du vitiligo est une peau fragilisée, il faut donc en prendre soin et l'hydrater correctement. Certains patients ont des sensations de démangeaisons ou de picotements au niveau des lésions. De plus, les traitements peuvent dessécher la peau.

Une crème ou un baume adapté hydratant hypoallergénique doit être appliqué sur une peau sèche et propre, une à deux fois par jour, en insistant sur les zones de sécheresse de la peau.

En plus d'utiliser un soin hydratant pour le corps, les patients devront utiliser un produit lavant surgras sous forme d'huile, de crème ou de gel douche, afin d'éviter une déshydratation de la peau après la toilette

Il existe différentes marques de pharmacie qui proposent des produits adaptés, en voici quelques exemples :

- La Roche Posay : LIPIKAR
- Avène : TRIXERA+, XERACALM AD
- Bioderma : ATODERM

Il faudra conseiller aux patients d'éviter les microtraumatismes, supprimer les gestes traumatisants. Pendant la toilette et le démaquillage par exemple on va conseiller d'être doux avec la peau : éviter ce qui est agressif comme les peelings et, privilégier les gommages légers à faire une fois par mois. Bien se démaquiller la peau avec des produits adaptés, on peut conseiller d'utiliser des produits de la même gamme. Eviter les frictions sur le corps avec le gant de toilette ou la serviette. Surtout ne pas utiliser de gant de crin et éviter le hammam. On privilégiera l'utilisation de savon liquide, de se rincer sous la douche et se sécher en tamponnant et non en frottant.

De même, on conseillera au quotidien(88) :

- D'éviter les coups de brosses énergétiques qui vont entraîner des frictions sur le cuir chevelu et la nuque.
- D'éviter de se frotter les mains trop fortement pendant leur lavage.
- D'éviter de frotter le manche de la brosse à dents au niveau des commissures des lèvres (on préférera l'usage d'une brosse à dent électrique).
- D'éviter l'utilisation du rasoir électrique et plutôt utiliser le rasoir mécanique.
- Pour l'épilation, on privilégiera une cire ou une crème dépilatoire.
- Ne pas trop serrer les bretelles de soutien gorge, les cols, ceintures et pantalons.
- Porter des vêtements amples et des sandales le plus possible.
- D'éviter le port de bijoux.

Il faudra aussi que le patient repère les gestes répétitifs afin de les supprimer, il peut également demander à son entourage, comme par exemple : frottement des yeux, morsure des lèvres, appui des coudes sur la table(88)...

d. Conseils associés aux traitements

A la délivrance des traitements, il faudra informer les patients des possibles effets indésirables ainsi de la bonne utilisation des médicaments.

- **Corticothérapie**

Les dermocorticoïdes sont les traitements de première intention du vitiligo. Ils devront être appliqués au niveau des zones hypopigmentées uniquement, en couche fine afin d'éviter le phénomène d'atrophie cutanée. Il faudra qu'il se lave les mains après l'application. La corticothérapie peut provoquer une dépigmentation péri-lésionnelle, on conseillera au patient d'appliquer le dermocorticoïde le soir et un écran solaire SPF50+ au niveau des lésions la journée.

En plus de l'atrophie cutanée, il existe d'autres effets indésirables. En voie cutané, ces effets sont diminués mais pas à négliger car le traitement dure généralement pendant quatre à six semaines, et il existe un passage systémique léger(90).

Effets indésirables(90)	Cutanés	Systémiques
Fréquents	Retard de cicatrisation, atrophie cutanée, dépigmentation, hématomes	prise de poids, hyperglycémie et faiblesse musculaire, hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydro-sodée syndrome de cushing, trouble du cycle menstruel
Peu fréquents	Acné, purpura, télangiectasies, hypertrichose, vergetures	Atrophie musculaire, diabète, arrêt de croissance chez l'enfant Risque infectieux augmenté Perforation et hémorragie digestives inaugurales, état maniaque, état confusionnel
Rares	Eczéma, œdème local aigu allergique	Cataracte postérieure, glaucome, pancréatite

Contre-indications(90) :

- Etat infectieux bactérien, viral ou fongique
- Lésions ulcérées
- Acné
- Rosacée

Il faut éviter l'application sur de grandes surfaces ou sous occlusion afin d'éviter le risque de passage systémique, surtout chez le nourrisson et les enfants afin d'éviter un syndrome cushingoïde ou un ralentissement de la croissance. L'application sur la zone périorbitaire est déconseillée pour limiter un passage systémique(90).

Il faudra donc aussi conseiller au patient de surveiller les apports en sel et en sucre le temps du traitement à cause du risque de rétention hydrosodée et d'hyperglycémie. Ils sont aussi orexigènes, il faudra dire au patient de faire attention à son alimentation et les rations lors des repas et d'éviter le grignotage. Il existe également un risque de retard de croissance même s'il est vraiment rare en cas de corticothérapie locale.

Lors de l'arrêt du traitement, il faudra faire attention à l'effet rebond(90). Pour l'éviter il faudra arrêter progressivement le médicament, si l'application était biquotidienne le patient passera à une seule application par jour pendant une dizaine de jour, puis diminuera à une application un jour sur deux pendant dix jours et ensuite une application un jour sur trois pendant dix jours puis une application un jour sur quatre.

En cas de corticothérapie orale, celle-ci se fait sur une durée inférieure à dix jours, on a donc peu d'effets indésirables. Le patient devra prendre les corticoïdes le matin afin respecter le pic physiologique de cortisol et éviter des effets indésirables comme l'excitation et l'euphorie. De préférence, il faudra également conseiller au patient de les prendre au moment du repas pour éviter les effets indésirables gastriques(91).

- **Les immunosuppresseurs topiques**

En France, seul le tacrolimus est répertorié en tant que traitement du vitiligo. Il est utilisé hors AMM, ce qui veut dire qu'il ne sera pas remboursé par le régime général mais sera à la charge du patient.

C'est un médicament d'exception qui doit être prescrit sur une ordonnance de médicaments et produits à prestation d'exception à quatre volets par un spécialiste : soit un dermatologue, soit un pédiatre. Le tacrolimus PROTOPIC® est un médicament à surveillance particulière si le patient développe une lymphoadénopathie(92).

Le tacrolimus peut donner différents effets indésirables(92) :

	Effets indésirables
Très fréquents	Irritation cutanée locale, prurit, érythème, sensation de brûlure au site d'application
Fréquents	Chaleur au site d'application, douleur, picotements cutanés, eczéma herpeticum, folliculite, infection à herpès virus, paresthésie et dysesthésie, intolérance à l'alcool
Peu fréquents	Acné
Rares	Risque de lymphomes et cancers cutanés
Fréquences indéterminées	Rosacée, lentigo, herpès oculaire, œdème, augmentation du taux sanguin de Tacrolimus

Il existe deux dosages de tacrolimus :

- 0.03% est réservé à l'usage pédiatrique
- 0.1% pour l'adulte

Il faudra veiller à délivrer le dosage adapté en fonction du patient.

Il n'existe pas de contre-indication pour le tacrolimus sauf hypersensibilité à la molécule ou aux macrolides en général.

Le tacrolimus s'applique en couche mince au niveau des zones lésées uniquement, tout comme les dermocorticoïdes. Il faudra se laver les mains après l'application du médicament. Il ne doit pas être appliqué sous pansement occlusif. Idéalement, il faut respecter un délai de 2 heures en cas d'application d'une autre crème sur la même zone(92).

Il faut conseiller au patient d'éviter toute exposition solaire des lésions traitées et d'appliquer une protection solaire SPF50+, le tacrolimus peut augmenter le risque d'avoir des cancers cutanés et une exposition raisonnable sous protection est favorable à une régression de la maladie(92).

Il faudra rassurer le patient en lui expliquant que les effets peuvent être tardifs et arriver au bout d'une semaine, il ne faudra pas qu'il arrête son traitement en pensant que celui-ci est inefficace.

- **Analogues de la vitamine D3**

Ils sont le plus souvent utilisés en association avec un dermatocorticoïde local pour traiter le vitiligo. Il faudra donc parler au patient des effets indésirables des deux molécules.

	Effets indésirables(93)
Fréquents	Irritations transitoires, démangeaisons
Peu fréquents	Erythème, brulures, sécheresse de la peau
Rares	Eczéma, photosensibilité, angioedème

Il faut conseiller au patient d'appliquer le médicament en petites doses et de masser légèrement pour faire pénétrer le produit. Le patient devra se laver les mains après l'application(93).

L'application est contre indiquée sur le visage et au niveau des plis cutanés à cause du risque de dermite faciale et péri-orale.

e. Contact à la pharmacie d'officine

A la pharmacie, le pharmacien peut discuter avec les malades de leur maladie et de leurs sentiments à ce propos. Il pourra les conseiller pour qu'ils aient une meilleure estime de soi d'éviter de se focaliser sur les lésions et essayer de mettre en valeur ce qu'ils aiment chez eux. Ils ne doivent pas hésiter à parler et expliquer leur maladie à leur entourage pour une meilleure compréhension et une meilleure acceptation(17).

Le pharmacien peut aussi orienter si besoin les patients vers un psychologue ou alors à des groupes de paroles. Il existe également l'association française du vitiligo qui permet d'accompagner les malades. Elle va proposer des groupes de paroles, des ateliers mais aussi des informations sur la maladie et les traitements actuels(86).

Conclusion

Le vitiligo est une maladie complexe qui reste encore aujourd'hui un challenge. Il s'agit d'une des leucodermies les plus fréquentes dans le monde entier et pourtant nous n'avons toujours pas élucidé complètement sa cause. Au cours des dernières années des études nous ont permis de mieux connaître cette maladie et une meilleure prise en charge de celle-ci.

Il s'agit très certainement d'une maladie multifactorielle, avec une origine auto-immune. Elle peut avoir des formes très différentes selon les patients et donc nécessite une prise en charge personnalisée. Les traitements actuels sont variés mais ne soignent pas complètement la maladie. Ils vont permettre de stopper, stabiliser voir de faire régresser la maladie. La recherche continue afin d'offrir aux patients de nouvelles solutions ainsi qu'une meilleure prise en charge des patients.

Aujourd'hui la maladie est de plus en plus acceptée par la population et de moins en moins stigmatisée. De nombreuses célébrités mettent en avant leur vitiligo, comme certains mannequins qui présentent leurs lésions comme un atout. Le mouvement « body positive » est un concept récent qui combat les normes de la beauté et encourage les personnes à s'accepter telles qu'elles sont. Tout ceci peut permettre aux malades d'accepter leur maladie et leur différence physique

En pharmacie, nous devons être des acteurs de cette prise en charge et accompagner les patients pendant leurs traitements. Le pharmacien doit être à l'écoute car le vitiligo a une grande conséquence psycho-sociale. Il doit accompagner les patients à l'aide en coopération avec les autres professionnels de santé dans leurs démarches de soin, et les aider à avoir une meilleure qualité de vie.

Bibliographie

1. Méliissopoulos A. La peau: structure et physiologie. 2012.
2. Histologie et histo-physiologie de la peau et de ses annexes - Introduction [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.youscribe.com/BookReader/Index/2331904/?documentId=2309327>
3. La peau - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/melanoma/the-skin/?region=on>
4. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences*. 1 févr 2006;22(2):131-7.
5. Larousse É. Coupe de l'épiderme – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Coupe_de_l%C3%A9piderme/1003518
6. Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1154-62.
7. » Cellules souches: première reconstitution d'un épiderme MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/cellules-souches-premiere-reconstitution-dun-epiderme>
8. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76-83.
9. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation. *Physiol Rev*. 1 oct 2004;84(4):1155-228.
10. Delevoye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. *Med Sci MS*. févr 2011;27(2):153-62.
11. Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res*. 2007;20(1):2-13.
12. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
13. Vitiligo-A Retrospect - Nair - 1978 - International Journal of Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.1978.17.9.755>
14. Koranne RV, Derm D, Sachdeva KG. Vitiligo. *Int J Dermatol*. 1988;27(10):676-81.

15. Webmaster. Le Vitiligo - Définition [Internet]. Association Française du Vitiligo. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/le-vitiligo/definition/>
16. Sehgal V, Srivastava G. Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1 mai 2007;73:149-56.
17. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *The Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):74-84.
18. Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 27 sept 2016 [cité 16 mai 2021];11(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038943/>
19. Webmaster. Les types de vitiligo [Internet]. Association Française du Vitiligo. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/le-vitiligo/les-types-de-vitiligo/>
20. Pichon LC, Landrine H, Corral I, Hao Y, Mayer JA, Hoerster KD. Measuring skin cancer risk in African Americans: is the Fitzpatrick Skin Type Classification Scale culturally sensitive? *Ethn Dis*. 2010;20(2):174-9.
21. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. mai 2012;25(3):E1-13.
22. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primer*. 4 juin 2015;1:15011.
23. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Séneschal J, Prey S, Ballanger F, et al. Halo naevi and leukotrichia are strong predictors of the passage to mixed vitiligo in a subgroup of segmental vitiligo. *Br J Dermatol*. mars 2012;166(3):539-44.
24. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. oct 2007;57(4):690-9.
25. Falabella R, Escobar CE, Carrascal E, Arroyave JA. Leukoderma punctata. *J Am Acad Dermatol*. 1 mars 1988;18(3):485-94.
26. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92.
27. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, Cardot-Leccia N, Gauthier Y, Descamps V, et al. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol*. mars 2015;172(3):716-21.
28. Larousse É. Définitions : leucotrichie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/leucotrichie/46851>
29. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol*. nov 1996;35(5 Pt 1):671-4.
30. Définitions : dermatome - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dermatome/24048>

31. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1051-76.
32. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* sept 2011;65(3):473-91.
33. Pityriasis versicolor - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/infections-mycosiques-cutan%C3%A9es/pityriasis-versicolor>
34. RESERVES IU-TD. Orphanet: Piébaldisme [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2884
35. Guttate idiopathique Hypomelanos (IGH) [Internet]. News-Medical.net. 2017 [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Idiopathic-Guttate-Hypomelanos-\(IGH\)-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Idiopathic-Guttate-Hypomelanos-(IGH)-(French).aspx)
36. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* juin 2011;24(3):564-73.
37. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory - PubMed [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8162332/>
38. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1 juill 2017;77(1):1-13.
39. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev.* 1 oct 2011;10(12):762-5.
40. Taïeb A, Morice-Picard F, Jouary T, Ezzedine K, Cario-André M, Gauthier Y. Segmental vitiligo as the possible expression of cutaneous somatic mosaicism: implications for common non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* déc 2008;21(6):646-52.
41. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* nov 1994;55(5):981-90.
42. Spritz R, Andersen G. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin.* avr 2017;35(2):245-55.
43. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease | NEJM [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa061592?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov

44. Dell'Anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2006;19(5):406-11.
45. Maresca V, Roccella M, Roccella F, Camera E, Del Porto G, Passi S, et al. Increased Sensitivity to Peroxidative Agents as a Possible Pathogenic Factor of Melanocyte Damage in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* sept 1997;109(3):310-3.
46. Rahim Zar A, Malik A, Mahmood A, Ahmad Naseer Q, Yumei L. Pathogenesis and the emerging Therapy of Vitiligo. *Arch Clin Biomed Res [Internet].* 2019 [cité 16 avr 2021];03(06). Disponible sur: <http://www.fortunejournals.com/articles/pathogenesis-and-the-emerging-therapy-of-vitiligo.html>
47. Perturbed 6-Tetrahydrobiopterin Recycling via Decreased Dihydropteridine Reductase in Vitiligo: More Evidence for H₂O₂ Stress - *Journal of Investigative Dermatology [Internet].* [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)30646-1/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)30646-1/fulltext)
48. AlGhamdi KM, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2011;25(7):749-57.
49. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol.* août 1997;137(2):171-8.
50. Dell'Anna ML, Urbanelli S, Mastrofrancesco A, Camera E, Iacovelli P, Leone G, et al. Alterations of mitochondria in peripheral blood mononuclear cells of vitiligo patients. *Pigment Cell Res.* oct 2003;16(5):553-9.
51. Dell'Anna ML, Ottaviani M, Albanesi V, Vidolin AP, Leone G, Ferraro C, et al. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol.* mai 2007;127(5):1226-33.
52. van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, van Veen HA, Konijnenberg D, van Veelen PA, et al. Skin-depigmenting agent monobenzene induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptination and melanosome autophagy. *J Invest Dermatol.* juin 2011;131(6):1240-51.
53. Frisoli ML, Harris JE. Treatment with Modified Heat Shock Protein Repigments Vitiligo Lesions in Sinclair Swine. *J Invest Dermatol.* déc 2018;138(12):2505-6.
54. van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TAM, van der Veen JPW, Bos JD, Melief CJM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* sept 2009;129(9):2220-32.
55. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol.* juill 2012;132(7):1869-76.
56. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su M, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 12 févr 2014;6(223):223ra23.

57. Seif El Nasr H, Shaker OG, Fawzi MMT, El-Hanafi G. Basic fibroblast growth factor and tumour necrosis factor alpha in vitiligo and other hypopigmented disorders: suggestive possible therapeutic targets. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. janv 2013;27(1):103-8.
58. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, et al. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol*. sept 2015;173(3):641-50.
59. Masson E. P 38 : Vitiligo et Pathologies auto-immunes de la thyroïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1058811/article/p-38-vitiligo-et-pathologies-auto-immunes-de-la-th>
60. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res*. août 2007;20(4):271-8.
61. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna ML, Páez AD, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5-19.
62. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
63. Chang H-C, Hsu Y-P, Huang Y-C. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. janv 2020;82(1):243-5.
64. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 29 mai 2019;
65. Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. janv 2017;33(1):22-31.
66. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation - PubMed [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18393827/>
67. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*. oct 1993;32(10):753-7.
68. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo [Internet]. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://ijdv.com/photochemotherapy-puva-in-psoriasis-and-vitiligo/>
69. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol*. janv 2015;151(1):42-50.

70. Number 3 SV 24. Update on the Management of Vitiligo [Internet]. Skin Therapy Letter. 2019 [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/vitiligo/update-on-management/>
71. Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563140/>
72. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo. JAMA Dermatol. juill 2017;153(7):666-74.
73. Deng Y, Li J, Yang G. 308-nm Excimer Laser Plus Platelet-Rich Plasma for Treatment of Stable Vitiligo: A Prospective, Randomized Case–Control Study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 23 juill 2020;13:461-7.
74. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. J Dermatol Treat. 2006;17(5):262-75.
75. Lopes C, Trevisani VFM, Melnik T. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: A Systematic Review with Meta-Analysis. Am J Clin Dermatol. févr 2016;17(1):23-32.
76. Khunger N, Kathuria SD, Ramesh V. TISSUE GRAFTS IN VITILIGO SURGERY – PAST, PRESENT, AND FUTURE. Indian J Dermatol. 2009;54(2):150-8.
77. Majid I. Grafting in Vitiligo: How to Get Better Results and How to Avoid Complications. J Cutan Aesthetic Surg. 2013;6(2):83-9.
78. Majid I, Imran S. Depigmentation Therapy with Q-Switched Nd: YAG Laser in Universal Vitiligo. J Cutan Aesthetic Surg. 2013;6(2):93-6.
79. Kim YJ, Chung BS, Choi KC. Depigmentation therapy with Q-switched ruby laser after tanning in vitiligo universalis. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. nov 2001;27(11):969-70.
80. Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of Life, Burden of Disease, Co-morbidities, and Systemic Effects in Vitiligo Patients. Dermatol Clin. avr 2017;35(2):117-28.
81. De nouvelles avancées dans le traitement du vitiligo [Internet]. De nouvelles avancées dans le traitement du vitiligo. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
82. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. JAMA Dermatol. oct 2015;151(10):1110-2.
83. Regazzetti C, Joly F, Marty C, Rivier M, Mehul B, Reiniche P, et al. Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. J Invest Dermatol. déc 2015;135(12):3105-14.
84. Sarveswari KN. COSMETIC CAMOUFLAGE IN VITILIGO. Indian J Dermatol. 2010;55(3):211-4.

85. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology - Camouflage for patients with vitiligo [Internet]. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2011 [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://ijdvl.com/camouflage-for-patients-with-vitiligo/>
86. Webmaster. Nos actions [Internet]. Association Française du Vitiligo. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/lassociation/nos-actions/>
87. Steuer AB, Zampella JG. Camouflaging vitiligo using a spray tan. Dermatol Online J [Internet]. 2020 [cité 17 avr 2021];26(7). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/63j996qx>
88. Les conseils pratiques - Association Française du Vitiligo [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/le-vitiligo/vivre-avec/les-conseils-pratiques/>
89. AFFSAPS : Du bon usage des produits solaires | Ultra-violet | Soleil [Internet]. Scribd. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/59606928/AFFSAPS-Du-bon-usage-des-produits-solaires>
90. Résumé des caractéristiques du produit - BETAMETHASONE BIOGARAN 0,05 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63566111&typedoc=R>
91. Résumé des caractéristiques du produit - BETAMETHASONE BIOGARAN 2 mg, comprimé dispersible sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63743330&typedoc=R>
92. PROTOPIC 0,1 % pom - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/protopic_0_1_pom-19560-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html
93. CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 µg/0,5 mg p g pom - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/calcipotriol_betamethasone_sandoz_50_g_0_5_mg_p_g_pom-189619-effets_indesirables.html



Faculté de Pharmacie
de Lille



3 rue du Professeur Lagasse - B.P. 65 - 59000 LILLE CEDEX
☎ 03 20 95 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LEGRAND Clara INE : 0906004381W

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13 / 07 / 2021 à 17h00 Amphithéâtre ou salle : amphi CURIE

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Nom : BERTIN

Prénom : Benjamin

X Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 09/06/2021

Signature :



Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/07/21

Signature :

Favorable
 Défavorable

Le 17/6/21

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'autorise aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

MAJ 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : LEGRAND

Prénom : Clara

Titre de la thèse : LE VITILIGO : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

Mots-clés : Immunologie – Maladie auto-immune – Vitiligo – Pathologie – Dermatologie – Traitements – Conseils

Résumé :

Le vitiligo est une maladie multifactorielle, dont la physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. Pourtant, il s'agit de la cause de dépigmentation la plus fréquente, elle a une prévalence de 0.5-2% dans le monde entier. C'est une dermatose chronique et acquise qui se caractérise par une perte progressive des mélanocytes. Il existe différents types de vitiligo en fonction du type de lésions, les deux principaux étant le vitiligo segmentaire et le vitiligo non segmentaire. Des traitements actuellement existent pour ralentir la progression de la maladie et parfois dans certains cas permettent la repigmentation totales des lésions. Le vitiligo a un impact majeur psychosocial qui est à considérer et à prendre en charge. La prescription et la délivrance des traitements doivent être associées à des conseils de la part des professionnels de santé, afin d'optimiser la prise en charge de la maladie, ainsi que la qualité de vie des patients.

Membres du jury :

Président :

Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur :

Monsieur URBANIAK Romain, Docteur en Pharmacie, Bruay sur Escaut