

# KERATIN

actualités en recherche dermatologique

N° 8 - 2004

Développements récents  
concernant la pigmentation

Pathogénie du vitiligo

La peau : récepteur hormonal

Les dispositifs transdermiques :  
états des lieux et perspectives





# Editorial

## LA COULEUR DE LA PEAU

*La préoccupation pour la couleur de la peau n'est pas récente mais a changé de dimension avec une meilleure prise en considération des problèmes pathologiques et de dermo-cosmétique au niveau mondial.*

*En effet, les Européens, Nord-américains et Australiens d'origine européenne, de phototype clair ou d'ethnie caucasienne, sont essentiellement soucieux d'acquiescer un bronzage dont les bénéfices psycho-sociaux ont longtemps prévalu sur les dangers en termes de vieillissement et de risque cancérogène. A l'opposé, les personnes des autres ethnies ou phototypes sont désireuses d'avoir un teint de peau aussi clair et homogène que possible. Dans la plupart des sociétés, ce teint constitue un avantage social et on cite souvent le nom de Michael Jackson comme exemplaire de ce que peut représenter la recherche d'un teint clair.*

*Cette globalisation des problèmes de pigmentation a donné une nouvelle importance à ce domaine de la recherche en dermatologie et en dermo-cosmétique.*

*Ce numéro de Keratin consacre deux articles aux recherches actuelles sur la pigmentation et ses altérations. Le Pr Jo Lambert expose les travaux récents en matière de physiologie de la pigmentation, et le Dr. Mazereeuw-Hautier propose une revue générale très documentée sur le vitiligo.*

*La perte de la fonction de pigmentation que représente le vitiligo, même si elle est bénigne au sens médical du terme, est très douloureusement ressentie par les patients et on a là un des meilleurs exemples à la fois de l'importance psychologique des dermatoses, et de l'interaction entre pathologie et esthétique en dermatologie.*

*Les travaux consacrés au vitiligo ont montré l'importance de l'interaction entre l'inflammation d'origine immunologique et le système nerveux. Ce domaine, qui commence seulement à être exploré, apparaît comme un des plus prometteurs de la recherche actuelle. On sait ainsi que l'alpha-MSH d'origine hypophysaire, ainsi dénommée pour son rôle de stimulation de la mélanogenèse, possède aussi une action anti-inflammatoire susceptible d'applications cliniques. Ce n'est là qu'un des exemples de l'interaction entre la peau et le système neuro-immuno-endocrine.*

*En attendant que ces recherches débouchent sur de nouveaux traitements des hyperpigmentations et dépigmentations, il est important de rappeler les moyens actuellement à la disposition des dermatologues dans ce domaine :*

- contre les hyperpigmentations, nous devons réussir à convaincre nos patients que le principal facteur étiologique est constitué par les expositions solaires et qu'il est relativement aisé de s'y soustraire, par des mesures comportementales simples et l'utilisation des efficaces filtres et écrans solaires à notre disposition. Parmi les agents dépigmentants, utilisés seuls ou en association, l'hydroquinone est toujours la référence, et les formules magistrales traditionnelles sont d'une bonne efficacité.*
- Contre les hypopigmentations, il faut apprendre l'utilisation des maquillages couvrants, en l'absence actuelle de traitement étiologique pour nombre de ces dermatoses affichantes.*

Daniel Wallach



N° 8 - SEPTEMBRE 2004

Directeur de publication :

*J. Fabre*

Rédacteur en chef :

*A. M. Schmitt*

Rédacteur en chef adjoint :

*D. Wallach*

Secrétaire de rédaction :

*A. Couffignals*

*Centre de Recherche  
sur la Peau Pierre Fabre*

*2, rue Viguerie*

*B.P. 3071*

*31025 Toulouse cedex 3 France*

*Tél. : + 33 5 62 48 85 00*

*Fax. : + 33 5 62 48 85 45*

*E-mail : anne.couffignals@pierre-fabre.com*

## Comité scientifique

*E. Delaporte (Lille)*

*D. Douhailly (Grenoble)*

*MT. Leccia (Grenoble)*

*M. Lecha (Barcelone)*

*L. Misery (Brest)*

*JM. Naeyaert (Gent)*

*JF. Nicolas (Lyon)*

*JH. Saurat (Genève)*

*G. Serre (Toulouse)*

*A. Taieb (Bordeaux)*

## Sommaire

### Editorial

*D. Wallach*

p. 3

### Articles scientifiques

#### Développements récents concernant la pigmentation

*J. Lambert*

p. 7

#### Pathogénie du vitiligo

*J. Mazereeuw*

p. 9

#### La peau : récepteur hormonal

*M. Faure*

p. 14

#### Les dispositifs transdermiques : états des lieux et perspectives

*M. Sournac*

p. 18

### Synthèse Bibliographique

*J. Bazex*

p. 23



# Développements récents concernant la pigmentation

J. LAMBERT  
(Gand - Belgique)

Les dyschromies de la peau sont fréquemment rencontrées lors de consultations en dermatologie. Les lésions hyperpigmentaires, principalement induites par le soleil (lentignes solaires, mélasmes.), peuvent régresser spontanément, cependant si l'évolution n'est pas suffisamment rapide, le patient va le plus souvent chercher à traiter cette coloration cutanée disgracieuse (Halder et Nootheti, 2003). Plusieurs types de traitement sont disponibles pour traiter l'hyperpigmentation de la peau (pour revue voir Briganti et al., 2003). La principale catégorie d'agents chimiques qui dépigmentent la peau, agit sur l'activité tyrosinase. L'Hydroquinone, le prototype des inhibiteurs de tyrosinase, peut toutefois être métabolisé en benzoquinones, qui sont des composés hautement hémotoxiques, génotoxiques et carcinogènes pouvant également induire la formation de radicaux libres, prédisposant ainsi les cellules aux dommages oxydatifs (De Ceu Silva et al., 2003). L'Hydroquinone, introduit en 1961, devrait donc être remplacé (à cause de ses effets secondaires : irritation, problèmes pigmentaires, ochronose) par d'autres agents qui diminuent également la pigmentation de la peau. En effet, plusieurs autres composés non-phénoliques inhibiteurs de la mélanogenèse (acide kojique, arbutine, rucinol...), capables d'induire la dépigmentation, ont été introduits sur le marché. Les thérapies physiques tels que le peeling de moyenne profondeur, la dermabrasion et la thérapie par laser sont également utilisés. Le manque d'efficacité et d'innocuité (risque d'hypo-ou hyperpigmentation post-inflammatoire, mauvaise cicatrisation, effets carcinogènes) de ces composés rendent cependant nécessaire la recherche de nouvelles approches thérapeutiques.

Le rôle important du récepteur PAR-2 (protease activated receptor-2) dans la pigmentation de la peau a été prouvé par l'étude de Scott et al. (2003), qui a montré que PAR-2 favorise la pigmentation cutanée en augmentant l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes, ainsi que la sécrétion de PGE (2) et PGF (2alpha) par ces mêmes cellules. Le PGE (2) et PGF (2alpha) libérés stimulent la formation de dendrites mélanocytaires par le biais des récepteurs EP1, EP3, et FP. PAR-2 est activé par le clivage de sérine protéases telle que la trypsine. Au niveau de l'épiderme, les agonistes de PAR-2 provoquent la pigmentation par l'augmentation de l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes. D'autre part, les auteurs ont montré que des inhibiteurs de PAR-2 diminuent la pigmentation en inhibant l'absorption des mélanosomes. L'inhibition de PAR-2, par rétrocontrôle, va inhiber la transcription de TRP-1 et diminuer la transcription de TRP-2. Une diminution de l'activité de ce récepteur est observée au cours de l'inflammation et de la cicatrisation et peut provoquer des anomalies pigmentaires post-inflammatoires, liées à une altération de l'absorption des mélanosomes par les kératinocytes, indépendamment de la mélanogenèse et du nombre de mélanocytes. De plus, Babiarz-

Magee et al. (2004) ont montrés que PAR-2, ainsi que la trypsine, sont exprimés à des taux plus élevés et ont des localisations différentes dans les peaux fortement pigmentées par rapport aux peaux faiblement pigmentées. D'autre part, les peaux fortement pigmentées ont une capacité plus importante pour le clivage de protéase spécifique de PAR-2. Ces résultats montrent que l'expression et l'activité de PAR-2 sont corrélées avec la couleur de peau, ce qui suggère l'implication de PAR-2 dans les phénotypes de coloration de peaux ethniques. Ces informations suggèrent que la pigmentation doit être considérée comme une toile colorée par une variété d'activités moléculaires. Les connaissances toujours grandissantes sur la cascade d'événement impliquée dans la coloration cutanée, suggèrent que la pigmentation peut être affectée non seulement par la perturbation de la mélanogenèse mais également par des mécanismes qui ont lieu en aval dans la voie de signalisation de la pigmentation.

Une compréhension plus complète de l'étiopathogénie du vitiligo, qui est également une affection pigmentaire, a permis de faire évoluer les possibilités de traitements. Le vitiligo est l'affection acquise la plus commune impliquant la perte de pigmentation. Ongena et al. (2003) ont résumé les informations récentes disponibles sur les processus immuns pathogéniques et spécifiques impliqués dans la destruction des mélanocytes. En conclusion, ils montrent que la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes mélanogènes joue certainement un rôle mineur dans la dépigmentation. Il existe, cependant, des preuves qui montrent l'implication de cellules T cytotoxiques circulantes spécifiques des mélanocytes dans la destruction locale de ces cellules. Cette destruction serait responsable d'une dépigmentation similaire à l'hypopigmentation observée dans les mélanomes. Le grand nombre de preuves suggérant la pathogénie auto-immune du vitiligo corrobore avec les taux accrus de réussite des thérapies comprenant des agents immunosuppresseurs. Les rayons UVB à spectre étroit sont, à l'heure actuelle, largement utilisés comme stimuli de repigmentation dans les cas de vitiligo généralisé en association avec des corticoïdes locaux, du moins dans les cas où la surface atteinte est relativement restreinte. Les effets secondaires associés à cette dernière peuvent être surmontés par l'utilisation de nouveaux agents immunomodulateurs tels que les antagonistes de la calcineurine (Hartman et al., 2004).

Un autre phénomène inquiétant impliquant le système pigmentaire est l'incidence accrue de cancer de la peau de type commun au cours des dernières décennies (Karagas et al., 2002). Moore et al. (2003) ont mené une enquête (106 adultes-milieu rural aux USA) afin d'évaluer les connaissances de la population sur les mesures de précaution à prendre et les risques associés aux rayons UV. Les auteurs ont conclu qu'il persiste un réel besoin d'éducation afin de diminuer l'incidence



grandissante d'affections malignes cutanées. Malgré le caractère local de cette étude, pour les dermatologues ces comportements correspondent certainement aux réactions qu'ils observent de façon journalière chez leurs patients et qui les incitent à prodiguer des conseils concernant l'utilisation de protecteurs solaires par exemple. En effet, un nombre croissant d'études portant sur l'utilisation et les risques associés aux appareils à UV ont été publiées. Karagas *et al.* (2002) ont montrés Kargas *et col* ont montré que l'utilisation d'appareils à UV était associée à un odd's ratio de 2,5 pour la survenue de cancers spiro-cellulaires et de 1,5 pour les baso-cellulaires. Ce ration étant identique chez l'homme et la femme ces OR pour les spiro et les baso-cellulaires augmentent respectivement de 20 et 10% par décennie. Selon l'article d'Oliphant *et coll* le fait que 51 % des lycéennes avouent avoir utilisé ces appareils au moins quatre fois dans l'année pourrait être corrélé avec l'incidence accrue de carcinomes baso-cellulaires et de carcinomes malpighiens. Demko *et al.* (2003) ont réalisé une étude longitudinale incluant 6903 adolescents blancs non-hispaniques et ont conclu que les séances d'UV sont pratiquées plus couramment chez les adolescentes. Le bronzage intentionnel, naturel ou artificiel, est plus que jamais associé à l'importance de l'apparence physique, surtout chez les filles dans cette tranche d'âge. Il existe cependant très peu d'études, malgré les preuves accablantes, sur l'incidence accrue des cancers de la peau chez les usagers d'appareil à UV. Young (2004) résume les connaissances actuelles concernant la photocarcinogenèse et les appareils à UV et montre qu'il existe une tendance à réglementer l'utilisation de ces appareils et en particulier d'en interdire l'accès aux moins de 18 ans.

Enfin, nos connaissances sur la biologie du système pileux humain sont de plus en plus complètes. En effet, la formation,

la pousse et le cycle du cheveu sont des phénomènes qui sont actuellement étudiés et donc davantage compris. Des découvertes récentes, d'intérêt clinique, ont été rapportées sur la pigmentation du système pileux. Commo *et al.* (2004) ont réalisé une étude immunohistochimique à différents stades du blanchiment du cheveu et ont trouvé que ce phénomène est une conséquence de la déplétion totale et spécifique des mélanocytes à la fois du bulbe et de la gaine pileuse externe. Van NESTE *et Tobin* (2004) montrent l'étendue des connaissances actuelles concernant le développement, la régulation et le contrôle du système pigmentaire du follicule pileux humain en relation avec le cycle du cheveu. En plus des observations de Commo *et al.* (2004), montrant que les cheveux grisonnant pourraient encore contenir des progéniteurs de mélanocytes, les auteurs montrent la présence de mélanocytes, dans les follicules de cheveux blancs séniles, capables de se re-pigmenter en culture. D'après leurs résultats, la dilution du pigment est principalement due à la réduction de l'activité tyrosinase dans les mélanocytes du bulbe pileux. Ces observations sont encourageantes et procurent l'espoir que la canitie sera un jour réversible. Les processus de pigmentation folliculaire, la régulation endocrinienne, l'état immunitaire et la recherche sur les cellules souches folliculaires, associés aux développements de techniques ciblant spécifiquement les follicules pileux, permettront de faire progresser les approches thérapeutiques pour la prise en charge des maladies du système pileux (Vogt *et Blume-Peytav* (2003).



Melanome malin  
(collection J.Lambert, UZ Gand)

Vitiligo (collection J.Lambert, UZ Gand)

Canitie (collection J.Lambert, UZ Gand)



Vitiligo (collection J.Lambert, UZ Gand)

## Références

- 1 - Halder RM, Nootheti PK. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 (6 Suppl) : S143-148.
- 2 - Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2003 ; 16 (2) : 101-110.
- 3 - De Ceu Silva M, Gaspar J, Silva I D, Leão D, Rueff J. Mechanisms of induction of chromosomal aberrations by hydroquinone in V79 cells. *Mutagenesis* 2003 ; 18 : 491-496.
- 4 - Scott G, Leopardi S, Parker L, Babiartz L, Seiberg M, Han R. The proteinase-activated receptor-2 mediates phagocytosis in a rho-dependent manner in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003 ; 121 : 529-541.
- 5 - Scott G, Leopardi S, Printup S, Malhi N, Seiberg M, Lapoint R. Proteinase-Activated Receptor-2 Stimulates Prostaglandin Production in Keratinocytes: Analysis of Prostaglandin Receptors on Human Melanocytes and Effects of PGE and PGF on Melanocyte Dendricity. *J Invest Dermatol* 2004 ; 122(5):1214-1224.
- 6 - Babiartz-Magee L, Chen N, Seiberg M, Lin CB. The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color. *Pigment Cell Res* 2004 ; 17(3):241-251.
- 7 - Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003 ; 16(2) : 90-100.
- 8 - Hartman A, Brocker EB, Becker JC. Hypopigmentary skin disorders: current treatment options and future directions. *Drugs* 2004 ; 64(1) : 89-107.
- 9 - Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slatery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94(3) : 224-226.
- 10 - Moore J, Zelen D, Hafeez I, Ganti AK, Beal J, Potti A. Risk-awareness of cutaneous malignancies among populations. *Med Oncol* 2003 ; 20(4) : 369-374.
- 11 - Oliphant JA, Jorster JL, Mc Bride CM. The use of commercial tanning facilities by suburban Minnesota adolescents. *Am J Public Health* 1994 ; 84 : 476-478.
- 12 - Demko CA, Boranski EA, Debanne SM, Cooper KD, Stange KC. Use of indoor tanning facilities by white adolescents in the United States. *Anch Pediatr Adolesc Red* 2003 ; 157(9) : 845-846.
- 13 - Young A. Tanning devices - fast track to skin cancer ? *Pigment Cell Res* 2004 ; 17(1) : 2-9.
- 14 - Commo S, Gaillard O, Bernard BA. Human hair greying is linked to a specific depletion of hair follicle melanocytes affecting both the bulb and outer root sheath. *Br J Dermatol* 2004 ; 150(3) : 435-443.
- 15 - Vanneste D, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation : dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron* 2004 ; 35(3) : 193-200.
- 16 - Vogt A, Blume-Peytavi U. Biology of the human hair follicle. New knowledge and the clinical significance. *Hautarzt* 2003 ; 54(8) : 692-698.



# Pathogénie du vitiligo

J. MAZEREUW-HAUTIER  
(Toulouse - France)

Le vitiligo est une pathologie acquise caractérisée par le développement de macules blanches sur la peau. La controverse concernant son étiopathogénie est toujours d'actualité. Cette pathologie est caractérisée par la perte progressive et chronique de mélanocytes de l'épiderme et du réservoir folliculaire.

En revanche, la destruction des mélanocytes au cours d'un vitiligo n'a jamais été démontrée et son mécanisme n'a jamais été clairement élucidé. Il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer la disparition de mélanocytes de l'épiderme et il est probable que différents mécanismes pathogéniques coexistent, tels que des mécanismes neuraux, auto-immuns ou autocytotoxiques.

## La théorie auto-immune du vitiligo

La coexistence d'affections auto-immunes et du vitiligo suggère leur appartenance à un même groupe. Ces pathologies auto-immunes et/ou endocrines comprennent : pathologies thyroïdiennes, diabète sucré, anémie pernicieuse, maladie d'Addison et alopécie areata. Il n'a jamais été prouvé que ces pathologies étaient véritablement associées (1-7). Une association significative a été démontrée entre le vitiligo et un dysfonctionnement thyroïdien et/ou la présence d'anticorps anti-thyroïdien. Il est intéressant de noter que le vitiligo précède fréquemment les maladies thyroïdiennes, justifiant une surveillance régulière de ces patients.

Il a été suggéré que les autres affections coexistantes avec un vitiligo seraient uniquement des événements concomitants. Certains auteurs ont observé que l'incidence des pathologies thyroïdiennes augmentait avec l'âge (8). La co-localisation d'un vitiligo avec d'autres maladies de la peau, impliquant le système immunitaire, a également été décrite. Il s'agit du psoriasis ou du lichen plan (9-12).

La théorie auto-immune est la plus communément décrite et démontrée dans la littérature (13-15). L'efficacité des drogues modulant le système immunitaire, ainsi que le transfert adoptif d'un vitiligo à la suite d'une greffe de moëlle osseuse allogénique sont également en faveur de cette hypothèse (16-17). À l'inverse, on ignore si cette théorie auto-immune est la cause de l'affection ou uniquement un épiphénomène qui contribue ou amplifie la destruction des mélanocytes causée par d'autres mécanismes. La théorie auto-immune comprend des mécanismes humoraux et/ou à médiation cellulaire anormaux, détaillés ci-dessous.

## Auto-anticorps

Une grande variété d'auto-anticorps ont été mis en évidence dans le sérum de patient atteint d'un vitiligo. Ces anticorps ne sont absents chez les patients normaux ou atteints d'autres maladies de la peau (18-24).

Seule une minorité de ces auto-anticorps sont spécifiques et dirigés contre les protéines du mélanocytes (25-30). Ces protéines sont : la tyrosinase, certaines enzymes clés impliquées dans la synthèse de la mélanine et localisées essentiellement dans les mélanosomes comme : « tyrosinase-related protein 1 » et « tyrosinase-related protein 2 », Pmel 17 (une glycoprotéine de la matrice mélanosomale), le facteur de transcription SOX (impliqué dans la différenciation de tissus dérivés de la crête neurale), VIT 40 (associé aux molécules HLA de classe I) et « MCHR1 » (le récepteur de surface : melanin-concentrating hormone receptor 1 qui diminue l'action du « alpha-melanocyte stimulating hormone », un stimulateur bien connu de la mélanogénèse).

La présence d'une réponse humorale hétérogène est un faveur d'un rôle probablement mineur des anticorps dans la destruction des mélanocytes. De plus, ces anticorps ne peuvent expliquer à eux seuls les dommages spécifiques subis par les mélanocytes et seraient donc plutôt considérés comme secondaires à la destruction des mélanocytes. Ces autoanticorps ont également probablement un rôle indirect dans le ciblage des réponses cellulaires via l'expression de molécules d'adhésion telle que ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1) ; celle-ci est impliquée dans l'interaction entre les leucocytes et les cellules parenchymateuses, ou les molécules du CMH de classe II (31). De même, des expériences in vitro ont montré que le sérum provenant de patients atteints de vitiligo pouvait être cytotoxique pour les mélanocytes par le biais de dommages induits par le complément (32). La présence de ces auto-anticorps indique un risque futur de maladies auto-immunes. Ces dernières peuvent être infra-cliniques, justifiant une surveillance clinique et biologique de ces patients (2). Une augmentation statistiquement significative des maladies auto-immunes chez les membres de la famille du patient exprimant des auto-anticorps a été observée (33). Plusieurs études ont également montré une corrélation entre les titres d'anticorps et le degré de dépigmentation, ainsi que l'activité de la maladie. Pour d'autres auteurs, la présence d'auto-anticorps serait corrélée à la durée de la maladie et non à ces manifestations cliniques (2, 33-35). Les auto anticorps présents dans le vitiligo pourraient être impliqués dans le développement d'autres maladies auto-immunes comme la polyendocrinopathie auto-immune de type I (36).

## L'immunité à médiation cellulaire

À côté des facteurs humoraux précédemment décrits, un phénomène d'immunité à médiation cellulaire est impliqué dans la destruction des mélanocytes, par le biais de lymphocytes T auto-réactionnels dirigés contre ces mélanocytes.

À la périphérie des lésions actives de vitiligo peut être détecté

un infiltrat inflammatoire lymphocytaire (37-39). Son caractère modéré constitue un obstacle à l'étude de cette réaction immunitaire locale et est probablement secondaire au caractère minoritaire des cellules mélanocytaires dans la peau. La nature exacte des cellules présentes dans cet infiltrat inflammatoire reste incertaine. Au cours du vitiligo généralisé, des études immunohistochimiques ont montré au niveau des zones périlésionnelles la présence de cellules T CD8 et CD4 positives (40). Ces cellules T ont également été mises en évidence dans la circulation générale (41, 42). Elles seraient recrutées in situ pour détruire les mélanocytes (43). La caractérisation approfondie de ces cellules T circulantes a montré qu'il s'agissait de cellules T cytotoxiques dirigées de manière spécifique contre les mélanocytes (44-46). Ces cellules sont impliquées dans l'immunothérapie spécifique du mélanome malin, qui constitue donc un modèle permettant de mieux comprendre le vitiligo (47). Il est admis actuellement que le vitiligo n'est pas uniquement une affection mélanocytaire, mais implique d'autres types cellulaires tels que les kératinocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et l'épithélium folliculaire. Les kératinocytes pourraient contribuer à la réponse immunitaire en présentant les antigènes mélanocytaires (37). Le rôle des cellules de Langerhans n'est pas entièrement élucidé. Elles pourraient agir par le biais d'une présentation de l'antigène et d'une activation des lymphocytes T. Ces cellules sont anormales dans le vitiligo et présentent des signes dégénératifs et des anomalies fonctionnelles. Leur présence varie au cours de la maladie (38, 48). Par ailleurs, les macrophages sont abondants dans le derme et l'épiderme de patient atteint de vitiligo (39). On peut également noter l'expression de marqueurs macrophagiques par les cellules de Langerhans et les mélanocytes. Ces derniers possèdent de même une activité de phagocytose et peuvent présenter des antigènes aux cellules T.

Il existe deux mécanismes connus conduisant à la destruction de la cellule. Il s'agit de l'apoptose et de la nécrose. Il semble qu'au cours du vitiligo les cellules meurent suite à un phénomène d'apoptose, dont on peut occasionnellement noter des signes morphologiques en peau normale périlésionnelle (49, 50). Il existe un modèle animal permettant d'étudier le vitiligo : il s'agit de la lignée de cellules aviaires mutantes de type Smyth (SL). L'utilisation de ce modèle animal a permis de montrer que le phénomène d'apoptose était impliqué dans la destruction des mélanocytes et était induit par les lymphocytes T cytotoxiques infiltrés (CD8 +) (51). L'apoptose pourrait également être induite par un déséquilibre au niveau des cytokines présentes dans l'épiderme (interleukine-1, l'interferon gamma ou le TNF (tumor necrosis factor-alpha)) (49, 52, 53).

### La théorie neurale du vitiligo

Cette théorie suggère que la mort des mélanocytes est provoquée directement ou indirectement par une réaction inappropriée des mélanocytes à l'exposition à divers neuropeptides (54-57). Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'épinéphrine induit la pousse de poils blancs chez le rat. (58). Plusieurs études soutiennent également cette hypothèse en montrant un niveau anormalement élevé de neuropeptides et de leurs métabolites dans la peau ou le plasma. Les anomalies relevées sont : une activité élevée du catechol-Omethyltransférase dans des homogénats d'épiderme de vitiligo (59), des niveaux plasmatiques plus élevés de catécholamines et de leurs métabolites (60, 61) et une synthèse de novo excès-

sive de (6<sup>cc</sup>) 5, 6, 7, 8-tétra-hydrobioptérine (6-BH4), le co-facteur essentiel de la tyrosine hydroxylase qui catalyse la première étape de la biosynthèse des catécholamines (62). On note également une surexpression des récepteurs bêta-2 adrénergiques dans des cultures de peau provenant de patients atteints de vitiligo (63). Cette théorie pourrait expliquer pourquoi le vitiligo est précipité par le stress (64). Certains auteurs ont suggéré que cette augmentation de neuropeptides ainsi que de leurs métabolites pourrait être corrélée à l'activité de la maladie (65, 66). En revanche, il n'y a pas de lien clairement établi entre la production locale de catécholamines et de leurs métabolites, et leur détection dans les urines ou le plasma. La concentration en catécholamines rencontrée au cours d'un vitiligo n'est pas considérée suffisante à elle seule pour tuer les mélanocytes. De même, le temps de production des catécholamines porte à croire que ces modifications seraient plutôt la conséquence que la cause de cette affection (66).

### L'hypothèse autocyto toxique

Cette théorie a été l'une des plus discutées au cours de la dernière décennie. Elle implique l'action de métabolites oxydatifs autocyto toxiques dans la destruction des mélanocytes. Ces métabolites pourraient être en excès, et/ou les mélanocytes pourraient y être trop sensibles. Cette sensibilité accrue a été démontrée par plusieurs auteurs (57, 67-69). L'accumulation de H<sup>2</sup>O<sup>2</sup> dans la peau atteinte de vitiligo a été montrée in vitro et in vivo (70). Une faible activité de type catalase pourrait être responsable de cette accumulation de H<sup>2</sup>O<sup>2</sup> (71-72). On ignore actuellement si ces anomalies sont restreintes à l'épiderme ou affecte l'ensemble de l'organisme. Les résultats obtenus dans la littérature sont variables en fonction du type de cellules sanguines analysées (73, 74). Des taux sériques élevés de sélénium ont également été mis en évidence dans le sang de patients atteints de vitiligo (75, 76). La vacuolisation et les changements dégénératifs observés dans le vitiligo pourraient être l'expression de ces dommages oxydatifs (77, 78). Les modèles aviaires de vitiligo, ainsi que le vitiligo de contact professionnel causé par des dérivés phénolés corroborent cette théorie (79-82). L'accumulation de métabolites oxydatifs pourrait être due à l'activité déficiente d'enzymes antioxydantes telle que la thioredoxine réductase qui engendre l'accumulation de 6-bioptérine, cytotoxique pour les mélanocytes humains (83). L'augmentation du taux de calcium intracellulaire dans les mélanocytes et les kératinocytes pourrait être responsable d'une inhibition enzymatique (84, 85). On ignore si ces mécanismes pathologiques sont responsables de la disparition des mélanocytes au cours du vitiligo. Puisque la production excessive de catécholamines génère des produits d'oxydation toxiques pour les mélanocytes, il est également possible d'envisager une interaction entre la théorie d'autocyto toxicité et la théorie neurale (65).

### Implication de la vitamine D3

Plusieurs chercheurs ont suggéré que la 1,25-dihydroxyvitamine D3 était impliquée dans la régulation de la synthèse de mélanine (85). Certains auteurs ont montré que l'application locale de vitamine D3 sur la peau de souris stimulait les mélanocytes (86-87). Récemment, il a été montré que les mélanocytes exprimaient les récepteurs de 1,25-dihydroxyvitamine D3 (88). La vitamine D3 pourrait donc agir sur les mélanocytes par le biais du récepteur 1,25-dihydroxyvitamine D3, ou en modifiant l'homéostasie calcique (61, 84).

### **Inhibition des mélanocytes ou la théorie de l'adhésion défectueuse**

Cette théorie suggère que la mort des mélanocytes n'est pas nécessaire à la dépigmentation de plaques de vitiligo. L'anomalie primaire serait, soit une inhibition de la mélanogénèse, soit un défaut d'adhésion (89).

### **Inhibition des mélanocytes**

Certains auteurs proposent que les mélanocytes ne sont pas immédiatement détruits dans le vitiligo, mais sont simplement réprimés progressivement par des inhibiteurs de la synthèse de la mélanine (90, 91).

### **La théorie de l'adhésion défectueuse**

Une adhésion défectueuse pourrait être impliquée dans la perte de mélanocytes au cours d'un vitiligo (92, 93), et pourrait représenter une réponse inappropriée et exagérée à un stress mécanique. La peau humaine est en permanence exposée à des stimuli mécaniques en général regroupés sous le terme de frottement. Au cours d'un phénomène de frottement, l'alternance entre l'étirement et la relaxation peut engendrer des perturbations épidermiques. Dans la peau normale, le détachement des mélanocytes de la membrane basale, suivi de leur migration vers les couches supérieures de l'épiderme a été mis en évidence dans deux conditions non physiologiques : le stress chimique et la technique de stripping (94, 95). Dans le vitiligo, on note des phénomènes semblables en peau périlésionnelle, quelques heures après application d'un frottement (96). On note aussi cliniquement que le point de départ d'un vitiligo est fréquemment une plaie cutanée, un traumatisme mineur ou des frottements répétés. Les dendrites des mélanocytes ont un rôle important dans le transfert des mélanosomes, mais aussi l'adhésion et l'ancrage au sein de la couche basale de l'épiderme. Les dendrites sont morphologiquement anormales dans les mélanocytes de vitiligo en culture, et pourraient contribuer à ce phénomène de détachement.

Cette anomalie pourrait être induite par les métabolites autotoxiques ou les catécholamines. Après leur détachement, les mélanocytes migrent à travers l'épiderme (96). On ignore si ces changements sont associés à une migration mélanocytaire active, ou à un flux passif entre les espaces intercellulaires provoqués par l'altération des kératinocytes.

### **Susceptibilité génétique**

On note fréquemment dans le vitiligo une histoire familiale de pathologie similaire. Des cas de jumeaux monozygotes ont été rapportés (97). Sur la base de l'auto-immunité familiale, des groupes génétiques à risques ont été définis. Plusieurs loci de susceptibilité ont été découverts (98, 99). Ces loci sont localisés sur le chromosome 1 : AIS1, ainsi que sur les chromosomes 7 : AIS2, 8 : AIS3, 9, 11, 13, 17 : SLEV1 (un locus détecté dans les familles multiplex atteintes de lupus ainsi que chez certains cas isolés de vitiligo), et sur les chromosomes 19 et 22. Spritz a démontré que le vitiligo généralisé pouvait être divisé au minimum en deux sous-catégories phénotypiques impliquant des loci ou allèles différents (100). La première sous-catégorie regroupe les cas de vitiligo liés à des maladies auto-immunes spécifiques, et est associée aux loci AIS1, AIS2 et SLEV1. La deuxième sous-catégorie regroupe les cas de vitiligo non liés aux maladies auto-immunes, et est associé au locus AIS3. Les gènes situés

dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH), dont certains sont impliqués dans la présentation antigénique, ont été identifiés comme étant associés à des maladies auto-immunes. La région contenant le gène LMP/TAP a été associée de façon significative au vitiligo (101). Chez l'enfant, une étude a montré un lien entre le groupe HLA-DR5, CW6, B27 et l'existence d'un vitiligo (102). Le gène de la catalase pourrait également être un gène de susceptibilité au vitiligo, renforçant l'hypothèse de la théorie autocyto toxique (103). Le gène de la GTP-cyclohydrolase I était également un gène candidat mais a été ultérieurement démontré comme étant non responsable du vitiligo. Ce gène code pour la GTP-cyclohydrolase I qui est l'enzyme initiatrice et limitative de la synthèse du tetrahydrobioptérine qui régule la biosynthèse de la mélanine (104). Enfin, de façon similaire à d'autres affections chroniques fréquentes, les facteurs héréditaires et environnementaux pourraient s'associer pour initier et perpétuer la perte de mélanocytes (105).

### **Vitiligo segmentaire ou généralisé**

La physiopathologie semble être différente selon le type segmentaire ou généralisé du vitiligo. Il est possible que l'hypothèse neurale soit impliquée dans le vitiligo segmentaire, et que la théorie auto-immune soit impliquée dans le vitiligo généralisé (15). Un certain nombre de preuves laisse néanmoins à penser que le vitiligo segmentaire et généralisé appartiennent à un même spectre. Dans le vitiligo segmentaire, le facteur prédisposant serait exprimé uniquement dans le segment atteint, selon un possible phénomène de mosaïcisme cellulaire (105).

*Les lésions du vitiligo sont dénuées de pigment et apparaissent comme des lésions blanches. (collection J.Mazereeuw, Toulouse)*



## La repigmentation

Au cours de la repigmentation, on peut noter un flux de cellules mélanocytaires provenant du réservoir folliculaire (106, 107). Ceci est confirmé par la réponse au traitement du vitiligo. En effet, la repigmentation apparaît tout d'abord autour des orifices pileux. De même, la peau glabre dépigmentée qui ne possède pas de follicules pileux ne répond pas au traitement (106, 108).

## Nouvelles hypothèses

Certaines nouvelles hypothèses ont été proposées telles que la déficience d'un facteur de croissance mélanocytaire encore inconnu, un défaut intrinsèque de la structure et de la fonction du réticulum endoplasmique des mélanocytes, des anomalies du récepteur pour la mélatonine situé sur les mélanocytes ou une défaillance dans la lutte contre les radicaux libres.

## Références

- Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R, Westhofen M, Montz R, Berger J. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994; 188 : 269-75.
- Betterle C, Caretto A, De Zio A, Pedini B, Veller-Fornasa C, Cecchetto A, Accordi F, Peserico A. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologica* 1985;171 : 419-23.
- Kurtev A, Dourmishev A. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004 ;18 :109-111.
- Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994;74 :120-3.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208-14.
- Prcic S, Duran V, Poljacki M. Vitiligo in childhood. *Med Pregl* 2002 ; 55 : 475-80.
- Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA Jr. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 948-54.
- Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Vitiligo. In: vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin. Plenum Medical Books, New York, 1983 : 129-310.
- Dhar S, Malakar S, Dhar S. Colocalization of vitiligo and psoriasis in a 9-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 1998 ;15 :242-3.
- Hwang SM, Ahn SK, Choi EH. Psoriasis occurring in amelanotic lesions. *J Dermatol* 1998 ; 25: 66-7
- Rubisz-Brzezinska J, Buchner SA, Itin P. Vitiligo associated with lichen planus. Is there a pathogenetic relationship? *Dermatology* 1996 ; 192 :176-8.
- Anstey A, Marks R. Colocalization of lichen planus and vitiligo. *Br J Dermatol* 1993 ;128 : 103-4.
- Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15: 845-51.
- Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001;34:65-77.
- K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 90-100.
- Neumeister P, Strunk D, Apfelbeck U, Sill H, Linkesch W. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2000 ; 9212:1334-5.
- Alajlan A, Alfadley A, Pedersen KT. Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46: 606-10.
- Hertz KC, Gazze LA, Kirkpatrick CH, Katz SI. Autoimmune vitiligo: detection of antibodies to melanin-producing cells. *N Engl J Med* 1977; 297: 634-7.
- Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983; 81 :540-42.
- Austin LM, Boissy RE, Jacobson BS, Smyth JR. The detection of melanocyte autoantibodies in the Smyth chicken model for vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 64: 112-20.
- Bystryn JC. Serum antibodies in vitiligo patients. *Clin Dermatol* 1989; 7:136-45.
- Cui J, Harning R, Henn M, Bystryn JC. Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 162-5.
- Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet* 1994; 344:1049-52.
- Cui J, Arita Y, Bystryn JC. Characterisation of vitiligo antigens. *Pigment Cell Res* 1995; 8: 53-9.
- Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol* 1998; 139: 798-805.
- Gottmukkala RV, Waterman EA, Herd LM, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP, Kemp EH. Autoantibodies in vitiligo patients recognize multiple domains of the melanin-concentrating hormone receptor. *J Invest Dermatol* 2003 ;121 : 765-70.
- Irie RF, Fujii S, Huang SK, Nizze AJ, Morton DL. Anti-tyrosinase-related protein-2 response in vitiligo and melanoma patients receiving active-specific immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1998; 111 : 1034-9.
- Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to human melanocyte-specific protein Pmel17 in sera of vitiligo patients: A sensitive and quantitative radioimmunoassay (RIA). *Clin Exp Immunol* 1998; 114 : 333-8.
- Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 35390-5.
- Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE et al. The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody in vitiligo. *J Clin Invest* 2002; 109: 923-30.
- Li YL, Yu CL, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 969-73.
- Norris NA, Kissinger RM, Naughton GK, Bystryn JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). *J Invest Dermatol* 1988; 90: 783-89.
- Grimes PE, Halder RM, Jones C, Chakrabarti SG, Enterline J, Minus HR, Kenney JA Jr. Autoantibodies and their clinical significance in a black vitiligo population. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 300-3.
- Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 978-81.
- Harning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 1078-80.
- Hedstrand H, Ekwall O, Haavik J al. Identification of tyrosine hydroxylase as an autoantigen in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 456-61.
- Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993; 170: 149-55.
- Ahn SK, Choi EH, Lee SH, Won JH, Hann SK, Park YK. Immunohistochemical studies from vitiligo-comparison between active and inactive lesions. *Yonsei Med J* 1994; 35: 404-10.
- LePoole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W, et al. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocytic disappearance. *Am J Pathol* 1996; 148: 1219-28.
- Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard R, Tigges BJ et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest* 2003; 83: 683-95.
- Mahmoud F, Abul H, al-Saleh Q, Haines D, Bursleson J, Morgan G. Peripheral T-cell activation in non-segmental vitiligo. *J Dermatol* 1998; 25 : 637-40.
- Mahmoud F, Abul H, Haines D, Al-Saleh C, Khajeji M, Whaley K. Decreased total numbers of peripheral blood lymphocytes with elevated percentages of CD4+CD45RO+ and CD4+CD25+ of Thelper cells in non-segmental vitiligo. *J Dermatol* 2002 ; 29 : 68-73.
- Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000 ; 80 : 1299-309.
- Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998; 188 : 1203-8.
- Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S, Lantelme E, Brazzelli V, Ardigo M, Borroni G, Martinetti M, Badulli C, Necker A, Giachino C. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 326-32.
- Le Gal FA, Avril MF, Bosq J, Lefebvre P, Deschemin JC, Andrieu M, Dore MX, Guillet JG. Direct evidence for the role for antigen-specific CD8 (+) T cells in melanoma-associated vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1464-70.
- Yee C, Thompson JA, Roche P, Byrd DR, Lee PP, Piepkorn M, Kenyon K, Davis MM, Riddell SR, Greenberg PD. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of a cell-mediated vitiligo. *J Exp Med* 2000; 192: 1637-44.
- Hatchome N, Aiba S, Kato T, Torinuki W, Tagami H. Possible functional impairment of Langerhans' cells in vitiliginous skin. Reduced ability to elicit dinitrochlorobenzene contact sensitivity reaction and decreased stimulatory effect in the allogeneic mixed skin cell lymphocyte culture reaction. *Arch Dermatol* 1987;123 : 51-4.
- Huang CL, Nordlund JJ, Boissy R. Vitiligo: a manifestation of apoptosis? *Am J Clin Dermatol* 2002; 5 : 301-8.
- van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, Le Poole IC, Tigges AJ, Westerhof W, Das PK. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 573-81.
- Wang X, Erf GF. Apoptosis in feathers of Smyth line chickens with autoimmune vitiligo. *J Autoimmun* 2004 ; 22 : 21-30.
- Moretta S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, Fabbri P. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* 2002 ;15 : 87-92.

- 53 - Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabbri P. Vitiligo and epidermal microenvironment: possible involvement of keratinocyte-derived cytokines. *Arch Dermatol* 2002; 138 : 273-4.
- 54 - G. Neural pathogenesis. In: Hann Sk, Nordlund JJ. Vitiligo. Oxford: Blackwell Science; 2000 pp. 142-50.
- 55 - Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* 2000; 108 : 262-7.
- 56 - Lui PY, Bondesson L, Lontz W, Johansson O. The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res* 1996; 288 : 670-5.
- 57 - Cario-Andre M, Gauthier Y, Pain C, Taieb A. SP-21 Ex vivo vitiligo vs control melanocyte susceptibility to catecholamines and hydrogen peroxide. *Pigment Cell Res* 2003; 16 : 587-8.
- 58 - WB, Ohman S. Epinephrine induction of white hair in ACI rats. *J Invest Dermatol* 1969; 53 : 155-8.
- 59 - Le Polle JC, van den Wijngaard RM, Smit NP, Oosting J, Westerhof W, Pavel S. Catechol-O-methyltransferase in vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1994; 286 : 81-6.
- 60 - ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13 : 28-32.
- 61 - Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Buttner G, Swanson N, Korner C, Ehrke C. Increase monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996; 288 : 14-8.
- 62 - Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, Lemke KR, Pittelkow MR, Lindsey NJ, Gutlich M. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1226 : 181-92.
- 63 - Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Swanson NN, Steinkraus V. Increased in vitro expression of beta 2-adrenoreceptors in differentiating lesional keratinocytes of vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 1993; 285 : 216-20.
- 64 - Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995; 190 : 109-15.
- 65 - Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992; 5 : 65-9.
- 66 - Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S, Orecchia G. Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res* 2003; 16 : 111-6.
- 67 - V, Rocella M, Rocella F, Camera E, Del Porto G, Passi S, Grammatico P, Picardo M. Increased sensitivity to peroxydative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997; 109 : 310-3.
- 68 - Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998; 11 : 81-5.
- 69 - K, Chen H, Park JS, Thomas PD. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 144 : 55-65.
- 70 - Schallreuter KU, Moore J, Wood JM et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H2O2) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudo catalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4 : 91-6.
- 71 - Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97 : 1081-5.
- 72 - Medrano EE, Nordlund JJ. Successful culture of adult human melanocytes obtained from normal and vitiligo donors. *J Invest Dermatol* 1990; 95 : 441-5.
- 73 - Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A, Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994; 7 : 110-5.
- 74 - Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S, Camera E, Falchi M, Picardo M. Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001; 117 : 908-913.
- 75 - Beazley WD, Gaze D, Panske A, Panzig E, Schallreuter KU. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol* 1999; 141 : 301-3.
- 76 - Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Lejoly-Boisseau H, Robert M, Quist D, Arveiler B. Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients with active vitiligo. *Int J Dermatol* 2002; 41 : 640-2.
- 77 - G, Klein-Angerer S, Scollay DA, Nordlund JJ, Lerner AB. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1982; 79 : 321-30.
- 78 - Bhawan J, Bhutami LK. Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol* 1983; 10 : 207-12.
- 79 - Bowers RR, Lujan J, Biboso A, Kridel S, Varkey C. Premature avian melanocyte death due to low antioxidant levels of protection: fowl model for vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994; 7 : 409-18.
- 80 - Cummings MP, Nordlund JJ. Chemical leucoderma: fact or fancy? *Am J Contact Dermatol* 1995; 6 : 122-7.
- 81 - Yang F, Boissy RE. Effects of 4-tertiary butylphenol on the tyrosinase activity in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 1999; 12 : 237-45.
- 82 - Thorneby-Andersson K, Sterner O, Hansson C. Tyrosinase-mediated formation of a reactive quinone from the depigmenting agents, 4-tert-butylphenol and 4-tert-butylcatechol. *Pigment Cell Res* 2000; 13 : 33-8.
- 83 - Schallreuter KU, Buttner G, Pittelkow MR, Wood JM, Swanson NN, Korner C. Cytotoxicity of 6-biopterin to human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204 : 43-8.
- 84 - Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res* 1988; 280 : 137-9.
- 85 - Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Boissy RE, Rheins LA. Pigment cell biology: an historical review. *J Invest Dermatol* 1989; 92(suppl) : 53S-60S.
- 86 - Abdel-Malek ZA, Ross R, Trinkle L, Swope V, Pike JW, Nordlund JJ. Hormonal effects of vitamin D3 on epidermal melanocytes. *J Cell Physiol* 1988; 136 : 273-80.
- 87 - Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol* 1988; 90 : 882-4.
- 88 - Milde P, Hauser U, Simon T, Mall G, Ernst V, Haussler MR, Frosch P, Rauterberg EW. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97 : 230-9.
- 89 - Gauthier Y, Cario Andre m, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a Melanocyte-torhagy. *Pigment Cell Res* 2003; 16 : 322-32.
- 90 - Jarrett A, Szabo G. The pathological varieties of vitiligo and their response to treatment with melanimine. *Br J Dermatol* 1956; 68 : 313-26.
- 91 - Schallreuter KU, Pittelkow MR, Wood JM. EF-hands calcium binding regulates the thioredoxin reductase/thioredoxin electron transfer in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162 : 1311-6.
- 92 - Morelli JG, Yohn JJ, Zekman T, Norris DA. Melanocyte movement in vitro: role of matrix proteins and integrin receptors. *J Invest Dermatol* 1993; 101 : 605-8.
- 93 - 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* 1997; 137 : 171-8.
- 94 - Mottaz JH, Thorne EG, Zelickson AS. Response of the epidermal melanocyte to minor trauma. *Arch Dermatol* 1971; 104 : 611-8.
- 95 - Warfvinge K, Agdell J, Andersson L, Andersson A. Attachment and detachment of human epidermal melanocytes. *Acta Derm Venereol* 1990; 70 : 189-93.
- 96 - Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003; 148 : 95-101.
- 97 - Mayenburg JV, Vogt HJ, Ziegelmayr G. Vitiligo in an pair of enzygotic twins. *Hautarzt*. 1976; 27 : 426-31.
- 98 - Alkhateeb A, Stetler GL, Old W et al. Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31. 3-p 32.2. *Hum Mol Genet* 2002; 11 : 661-7.
- 99 - Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, Bennett DC, Spritz RA. A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 : 1560-4.
- 100 - Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR. Novel Vitiligo Susceptibility Loci on Chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), Confirmation of SLEV1 on Chromosome 17, and Their Roles in an Autoimmune Diathesis. *Am J Hum Genet* 2004; 74 : 188-91.
- 101 - Casp CB, She JX, McCormack WT. Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. *Genes Immun* 2003; 7 : 48-9.
- 102 - Finco O, Cuccia M, Martinetti M, Ruberto G, Orecchia G, Rabbiosi G. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet* 1991; 39 : 48-54.
- 103 - Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res* 2002; 15 : 62-6.
- 104 - Bandyopadhyay D, Lawrence E, Majumder PP, Ferrell RE. Vitiligo is not caused by mutations in GTP-cyclohydrolase I gene. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25 : 152-3.
- 105 - Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13 suppl 8 : 41-7.
- 106 - Cui J, Shen LY, Wang GC. The role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97 : 410-6.
- 107 - Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 2002; 416 : 854-60.
- 108 - Arrunategui A, Arroyo C, Garcia L, Covelli C, Escobar C, Carrascal E, Falabella R. Melanocyte reservoir in vitiligo. *Int J Dermatol* 1994; 33 : 484-7.

# La peau : récepteur hormonal

M. FAURE

(Lyon - France)

Précisons le d'emblée: la peau n'est pas un récepteur hormonal! Mais mieux: si la peau est la cible de plusieurs hormones, elle est également le siège d'importants métabolismes hormonaux qui paraissent impliqués dans le développement de manifestations cutanées et phanériennes à l'origine parfois d'une demande de soins dermatologiques. J'évite d'employer le terme « maladie », mais j'ai bien sûr présentes à l'esprit des conditions tout à fait physiologiques et d'une banalité extrême, l'acné, l'hirsutisme, l'alopecie androgénogénétique par exemple.

Il est impossible de concevoir que les différents compartiments cellulaires qui constituent la peau, les annexes comprises, ne soient pas des cibles éventuelles des hormones circulantes. Et pourtant, en ce qui concerne les récepteurs dits cutanés de ces hormones on ignore pratiquement tout. On connaît mal ou très mal en dehors des caractères cutanés sexuels secondaires l'effet des hormones sur la peau. Il est bien certain que les glucocorticoïdes exercent une action, plutôt catabolique d'ailleurs, mais quid vraiment des interactions entre minéralocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, l'insuline, GH ou ACTH d'une part par exemple et les compartiments cellulaires cutanés et annexiels d'autre part?

Devant cette vaste terra incognita, et pour éviter un simple dictionnaire d'idées reçues, il vaut mieux envisager quelques lignes de réflexion sur un sujet plus précis, moins risqué, mieux connu mais encore très imparfaitement appréhendé, celui des stéroïdes sexuels et de leur interactions avec la peau, considérée (à tort?) comme un « récepteur hormonal »

## Estrogènes et peau

On ignore si la peau humaine, en particulier celle de la femme, contient des récepteurs pour l'estradiol.

On sait cependant que certaines des modifications cutanées de la grossesse ne sont pas uniquement mécaniques. Par exemple, le développement d'ectasies vasculaires. Rien ne permet par ailleurs de préciser le mécanisme des troubles pigmentaires appelés chloasmas quand survenant lors d'une grossesse, mélasmas quand survenant sous estro-progestatif ou sous THS (traitement substitutif de la ménopause) et dont on rend responsables peut être trop vite les estrogènes. Un mélasma peut survenir dans le sexe masculin, en dehors bien sûr de toute grossesse et de toute prise d'estrogènes. Le THS est par ailleurs chez la femme ménopausée capable de corriger du moins en partie l'amincissement dermique et la perte dermique en collagène que l'on attribue au vieillissement cutané intrinsèque post-ménopausique (13). De là, affirmer qu'il existe des récepteurs aux estrogènes, à l'estradiol en particulier dans la peau est une proposition logique, mais rien ne permet à l'heure actuelle de s'en assurer. Il est

possible que les fibroblastes cutanés et les cellules endothéliales des vaisseaux cutanés expriment ces récepteurs, puisqu'ils ont été retrouvés sur ces types de cellules en dehors de la peau, mais ce n'est encore qu'une hypothèse (4).

Par ailleurs les adipocytes sont capables d'une activité aromatasase, source de ce que l'on nomme l'interconversion périphérique des stéroïdes. L'aromatase des androgènes produit des estrogènes, celle de la testostérone de l'estradiol. Il s'agit d'un métabolisme périphérique actif des stéroïdes, qui explique qu'après la ménopause, une femme dite « enveloppée » ait moins de risque d'ostéoporose qu'une femme maigre, puisque capable de synthèse estrogénique périphérique.

Mais c'est bien sûr pour les androgènes que nous disposons du plus grand nombre d'arguments pour affirmer l'existence d'un métabolisme hormonal cutané.

## Androgènes et peau

On peut observer lors d'applications répétées d'androgènes sur la peau un épaississement épidermique qui traduirait un effet trophique des androgènes sur les kératinocytes. C'est un argument de poids en faveur de la présence de récepteurs aux androgènes (AR) sur les kératinocytes épidermiques (9).

En fait l'androgénodépendance de la peau est surtout démontrée pour le follicule pilo-sébacé. L'acné, la séborrhée, la pousse du poil traduisent l'action des androgènes sur la peau humaine. Les modifications qui accompagnent l'adrénarchie (la « puberté » surrénalienne) et la gonarchie (la puberté au sens habituel) sont en fait le reflet de l'action des androgènes sur la séborrhée d'une part, la pousse du poil d'autre part.

Les cellules cibles sont actuellement représentées (6):

- D'une part par les sébocytes, et peut être également les kératinocytes de l'infundibulum du follicule pilo-sébacé (8, 19). Leur androgénodépendance va entraîner d'une part une production accrue de sébum, dite hyperséborrhée, d'autre part une modification de la cohésion des kératinocytes de l'infra-infundibulum. La conjonction de ces deux mécanismes aboutit à la lésion élémentaire de l'acné rétentionnelle, le microcomédon.
- D'autre part, les fibroblastes des papilles des follicules. Leur androgénodépendance va avoir une double conséquence, selon le territoire cutané: la transformation d'un duvet en poil adulte (barbe, moustache, thorax par exemple) ou l'accélération du cycle pileux pour les cheveux avec peu à peu une miniaturisation du cheveu et les différents stades de l'alopecie androgénogénétique masculine (Hamilton) ou féminine (Ludwig).

Les modifications peuvent être considérées comme tout à fait physiologiques (l'apparition de la pilosité sexuelle, de

la barbe virile chez l'adolescent), ou ressenties comme anormales : la peau grasse, l'acné, l'hirsutisme féminin, certaines hypertrichoses masculines, les alopecies masculines parfois, ou féminines.

### Hyperandrogènes et hyperandrogénismes

La notion d'hyperandrogénie découle de la constatation d'anomalies des androgènes circulants chez des femmes présentant un hirsutisme, un acné persistante et tardive, parfois une alopecie, des cycles irréguliers, une surcharge pondérale et une prédisposition à une insulino-résistance.

Mais une hyperandrogénie chez la femme peut exister en dehors de toute anomalie de la production des androgènes par les ovaires ou par les surrénales. Les dosages hormonaux que l'on peut effectuer chez des femmes hirsutes ou atteintes d'acné grave ou d'alopecie peuvent être normaux, sans que l'on mette en évidence une hyperandrogénie sérique. Parfois c'est la protéine porteuse des stéroïdes (SHBG) qui est diminuée, avec alors pour les androgènes dits « libres » une plus grande accessibilité pour les cellules cibles, cutanées en particulier. Parfois les dosages montrent des taux élevés de diols urinaires qui sont le reflet d'une activité cellulaire périphérique (au sein des cellules cibles cutanées) accrue en 5 $\alpha$  réductase qui réduit la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), forme active dans les cellules cutanées des androgènes. Tout ceci témoigne d'un fonctionnement excessif des androgènes, même donc en cas d'absence de production accrue par les ovaires ou les surrénales chez la femme (5).

Le terme anglosaxon est celui d'« hyperandrogenism ». On le traduit mal quand on emploie celui d'hyperandrogénie. On devrait (pour l'insuline, on utilise bien en français le terme d'hyperinsulinisme) employer le terme d'hyperandrogénisme. Un hyperandrogénisme sous-tend donc ces situations où les androgènes fonctionnent trop, qu'il y ait ou non une anomalie dans la production de ces hormones. Il est préférable à celui d'hyperandrogénie.

Ainsi, l'hyperandrogénie ne se conçoit pas dans le sexe masculin. Mais l'hyperandrogénisme masculin explique l'inégalité des humains de sexe masculin devant l'acné, le poil, la chevelure. C'est du fait d'un hyperandrogénisme que certaines femmes ont plus d'acné que d'autres, ou sont velues, ou parfois atteintes de cette variété d'alopecie qualifiée soit d'androgénogénétique (AAG) soit de « topographie de type féminin » (car le rôle éventuel des androgènes dans cette soi-disant AAG n'est en fait pas très bien connu).

### Métabolisme des androgènes

Les androgènes sont produits par les testicules, les ovaires, les surrénales (12). Leur destinée est soit d'imprégner les cellules cibles, soit d'être aromatisés en estrogènes, car il n'y a pas d'estrogènes sans androgènes (ni d'Eve sans Adam...). Cette aromatisation se fait soit au niveau des glandes endocrines productrices, soit en périphérie, dans la peau.

Pour que les androgènes parviennent aux cellules cibles cutanées (sébcytes, kératinocytes ou cellules des papilles folliculaires) il faut en fait trois étapes.

- Les androgènes sont produits, soit la testostérone (T), soit les androgènes dits faibles :  $\Delta 4$  androstène dione surtout d'origine ovarienne, ou DHEA et son sulfate (SDHEA) par les surrénales essentiellement.
- Les androgènes circulent jusqu'aux cellules cibles, soit libres, soit liés à la SHBG. Toute élévation de la SHBG peut

diminuer la quantité libre, biodisponible pour la cellule cible d'androgènes, et inversement. Une diminution de la SHBG peut être responsable d'un hyperandrogénisme.

- Enfin, les androgènes pénètrent la cellule.

La cellule-cible (figure 1) doit être capable de transformer les androgènes en leur forme active la DHT, soit à partir de la testostérone du fait de la 5 $\alpha$  réductase, soit à partir des androgènes dits faibles du fait des 3 $\beta$  et 17 $\beta$  hydroxystéroïde désydrogénases et de la 5 $\alpha$  réductase.

La DHT pour être active se fixe sur le récepteur aux androgènes (AR). Le complexe AR pénètre le noyau et sa liaison avec le DNA active les métabolismes cellulaires dépendant des androgènes, essentiellement donc en ce qui concerne la peau la production de sébum, et le métabolisme des cellules qui se différencient en poil ou en cheveu.

### Causes d'hyperandrogénisme

Ainsi, les hyperandrogénismes peuvent avoir plusieurs explications (5).

Il peut s'agir d'une augmentation de la production endocrinienne des androgènes. Cette hyperproduction est rarement d'origine tumorale ou liée à un syndrome de Cushing. Le plus souvent il s'agit d'un **hyperandrogénisme fonctionnel ovarien** (les classiques OMPK) ou surrénalien, en général un bloc en 21OHLase.

Il peut s'agir d'un hyperandrogénisme **par baisse de la SHBG**, avec plus d'androgènes circulants libres.

Il peut s'agir d'un **hyperandrogénisme fonctionnel cutané**. C'est dans ce cadre qu'entrent l'hirsutisme dit idiopathique, l'AAG, l'acné. **Cet hyperandrogénisme cutané est soit enzymatique soit lié au polymorphisme du récepteur AR.**

En effet, il peut s'agir d'un excès de synthèse enzymatique de DHT à partir de la T et/ou des androgènes dits faibles, ou d'un défaut de transformation de la T en estradiol par activité aromatasé faible. Ces activités enzymatiques sont sous commande génétique. Chez un même individu, elles varient d'ailleurs selon la topographie : chez les chauves l'activité 5 $\alpha$  réductase est forte en zone alopecique, faible en zone occipitale, et c'est l'inverse pour l'activité aromatasé. Ces activités enzymatiques sous déterminisme génétique peuvent rendre compte, du moins en partie, de l'inégalité des individus devant la pousse du poil, la chute des cheveux et l'acné, et justifient par ailleurs le terme d'alopecie androgénogénétique et non androgénique seulement.

Il peut aussi s'agir d'un hyperandrogénisme par excès de fonctionnement du récepteur aux androgènes, lié au polymorphisme génétique de l'AR (11).

### Polymorphisme génétique de récepteur aux androgènes

Le récepteur aux androgènes (AR) appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires qui comprend (17) :

- les récepteurs des stéroïdes : androgènes (AR $\alpha$  et  $\beta$ ), glucocorticoïdes (GR $\alpha$  et GR $\beta$ ), minéralocorticoïdes (MR), progestérone (PR $\alpha$  et PR $\beta$ ) et estrogènes (ER $\alpha$  et ER $\beta$ ) ;
- les récepteurs de différents ligands hydrophobes tels que les hormones thyroïdiennes (TR $\alpha$  et TR $\beta$ ), l'acide rétinique (RAR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et RXR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), la 1,25 di-OH-vitamine D3 (VDR).

Le gène de l'AR (11) est porté par le chromosome X, en position q11-q12. Le domaine N-terminal est codé par l'exon 1. Celui-ci comporte une région particulière, le polymorphisme CAG constitué d'un motif répétitif de triplets qui codent pour



des résidus glutamine, dont la longueur varie de 11 à 35 dans la population générale. Le polymorphisme CAG est associé à plusieurs pathologies. Les études *in vitro* ont en effet montré une corrélation négative entre le nombre de CAG et l'activité transcriptionnelle du récepteur. L'augmentation du nombre de CAG entraîne une diminution de l'activité transcriptionnelle de l'AR alors que la délétion des CAG induit une activité transcriptionnelle plus élevée que celle du récepteur sauvage. Il est ainsi suggéré une association inverse entre le nombre de CAG et le développement de l'hirsutisme, de l'alopecie dite androgénogénétique et de l'acné (3,10,15).

Ce polymorphisme génétique du récepteur aux androgènes peut ainsi expliquer l'hirsutisme idiopathique, l'alopecie masculine, certaines alopecies féminines, et l'inégalité individuelle devant l'acné, en particulier les acnés féminines tardives, résistantes chez qui les explorations hormonales ne mettent pas en évidence d'hyperandrogénisme d'origine ovarienne ou surrénalienne.

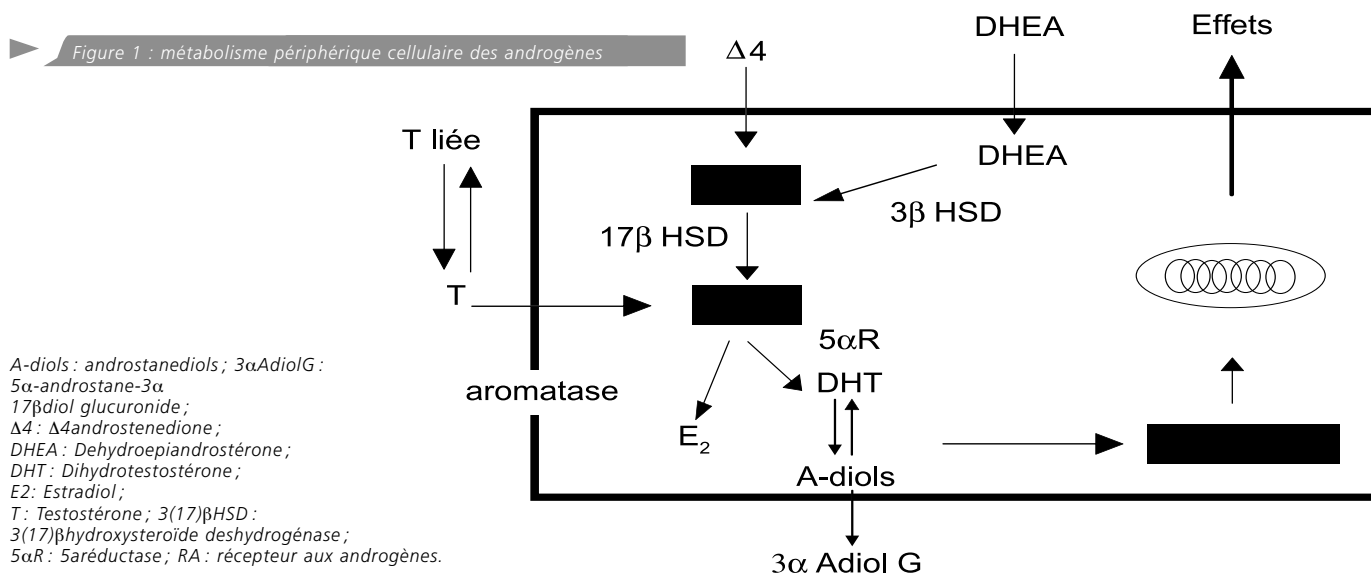
### En pratique, lutter contre l'hyperandrogénisme

Une meilleure connaissance du métabolisme cutané périphérique des androgènes et de leur action par le biais de leur récepteurs spécifiques pourrait à l'avenir améliorer la prise en charge des désordres cutanés liés à ce type d'hyperandrogénisme. Pour l'instant, outre les traitements dermatologiques ou esthétiques spécifiques et adaptés (antiacnéiques, épilation, produits anti-chute ou greffes capillaires) il faut savoir avoir recours :

- aux inhibiteurs des synthèses enzymatiques. Pour l'instant, nous ne disposons que du **finastéride**, inhibiteur de la réduction de la testostérone en DHT. Il est utilisé dans l'AAG masculine. Il n'a pas d'AMM chez la femme. Il serait inefficace en cas d'AAG féminine (14), bien que certaines études récentes remettent en question cette notion (16).

- aux **antiandrogènes** qui agissent par liaison périphérique avec l'AR, empêchant ainsi la liaison DHT-AR. Il s'agit du CPA (acétate de cyprotérone) à la dose de 50 mg par jour par exemple (Androcur®) et de la *spironolactone* (Aldactone®). L'efficacité respective des deux produits est identique, qu'il s'agisse de l'hirsutisme, de l'AAG féminine, de l'acné féminine sévère ou tardive (1, 5). L'efficacité dans l'AAG est moindre que dans l'hirsutisme (19). L'action n'est que suspensive. Androcur® a une AMM en France dans l'hirsutisme, mais n'en a pas dans l'AAG, ni dans l'acné. L'Aldactone® n'a d'AMM ni dans l'hirsutisme, ni dans l'acné ou dans l'AAG.

- aux **contraceptifs estroprogestatifs** (EP) ou au **THS**. En effet, la contraception EP est antiandrogénique par un effet antigonadotrope. De plus les estrogènes (le THS donc) en augmentant la synthèse de SHBG permettent une diminution des concentrations de testostérone libre circulante et peuvent exercer un effet antiandrogénique. Cependant l'effet antiandrogénique de ces associations dépend aussi de la nature des progestatifs utilisés. Les EP, et les progestatifs associés au THS, peuvent avoir des effets cutanés hyperandrogéniques du fait de leur liaison sur les cellules cibles avec l'AR, mais aussi du fait de leur fixation à la SHBG et l'élévation des androgènes libres circulants qui en est la conséquence. Pour la prise en charge d'un acné il est ainsi préférable d'utiliser une association EP (surtout s'il y a besoin de contraception) avec un progestatif non androgénique (norgestimate, desogestrel, gestodène) ou avec un progestatif antiandrogénique (CPA : Diane 35® ou drospirénone : Jasmine®). Mais ni le THS après la ménopause, ni ce type d'EP avant ne sont suffisamment antiandrogéniques pour la prise en charge d'un hirsutisme, d'une AAG ou d'une acné grave ou persistante (2, 7).



## Références

- 1 - Drapier-Faure E. Hyperandrogénies : traitement et contraception. *Reprod Hum et Horm* 1995 ; 8 : 15-9
- 2 - Drapier-Faure E, Faure M. Quelle est la place des traitements hormonaux dans l'acné ? *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 1128 : 2S19-2S24
- 3 - Ellis JA, Stebbing, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001 ; 116 : 452-5
- 4 - Faure M. Vieillesse cutanée et ménopause. *Gyn. Obs*, 2002 ; 460 : 20-2
- 5 - Faure M, Drapier-Faure E. La prise en charge des hyperandrogénies. *Ann Dermatol Venereol* (1998) 125 : 533-540
- 6 - Faure M, Drapier-Faure E. Peau, phanères et stéroïdes sexuels. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), *Dermatologie*, 12 960 A 10, 1998 : 1-8
- 7 - Faure M ; Drapier-Faure E. Traitements hormonaux de l'acné. *Genesis*, 2001 ; 65 : 7-11
- 8 - Faure M, Poli F. Les androgènes sont ils responsables de la formation des comédons ? *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 2S29
- 9 - Girard P, Goujon C, Berry N, Girard F, Violin L, Cohen-Letessier A. Evaluation histologique, biometrologique et clinique de l'effet de la crème Fadiamone R contre excipient sur le vieillissement cutané du visage. Etude en double aveugle sur deux groupes de femmes ménopausées. *Nouv Dermatol* 1995 ; 14 : 448-58
- 10 - Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. Size polymorphisms of the androgen receptor among female hispanics and correlation with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol* 1994 ; 83 : 701-6
- 11 - Lumbroso S, Poujol N, Paris F, Georget V, Belon C, Terouanne B, Sultan C. Récepteur des androgènes : pathologies moléculaires. *Reprod Hum et Horm* 2001 ; 14 : 537-51
- 12 - McPhaul MJ, Young M. Complexities of androgen action. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : S87-94
- 13 - Maheux R, Naud F, Rioux M et al. A randomized double-blind placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* (1994) 170 : 642-649.
- 14 - Price VH, Roberts JL, Hordinsky M et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* (2000) 43 : 768-776
- 15 - Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cut Med Surg* 1998 ; 3 : 9-15
- 16 - Shum KW, Cullen DR, Messenger AG. Hair loss in women with hyperandrogenism : four cases responding to finasteride *J Am Acad Dermatol* (2002) 47 : 737-739.
- 17 - Sultan C, Poujol N, Gobinet J. Action moléculaire des androgènes. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 2S7-2S9
- 18 - Thiboutot D, Knaggs, Giulliland K, Lin G. Activity of 5 alpha reductase and 17 beta hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology* 1998 ; 196 : 38-42
- 19 - Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P et al. Effects of minoxidil 2% vs. Cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia : a controlled, 12-month randomized trial *Brit J Dermatol* (2002) ; 146 : 992-999

tableau 1 : Etiologies des Hyperandrogénismes

### Hyperandrogénismes tumoraux (rares)

- tumeurs ovariennes
- tumeurs surrénaliennes

syndrome de Cushing (rares)

### Hyperandrogénismes fonctionnels (+++)

- ovariens: OMPK
- surrénaliens

blocs par déficit en 21 hydroxylase  
 élévations isolées de DHEA

périphériques (cutanés)

cas particuliers : Hyperandrogénismes iatrogènes :

- sous progestatifs
- sous estroprogestatifs

# Les dispositifs transdermiques : états des lieux et perspectives

M. SOURNAC  
(Labège - France)

Cet article fait le point sur l'emploi des dispositifs transdermiques – plus simplement appelés patchs – dans leurs applications médicales ou cosmétiques. Cette forme galénique permet en effet d'administrer localement ou de manière systémique, un certain nombre de principes actifs dont les propriétés physico-chimiques sont plus particulièrement favorables à une administration par la voie transcutanée. De récents développements dans le domaine de la contraception par exemple, voire la multiplication de cette forme galénique dans le domaine cosmétologique, méritent de dresser un nouvel état des lieux à propos de cette technologie galénique particulière.

## Historique

Les patchs sont apparus pour la première fois en France dans « les années quatre-vingt-dix » en permettant l'administration contrôlée par voie transcutanée de scopolamine (Scopoderm TTS®), de trinitrine (Nitriderm TTS®) et d'estradiol (Estraderm TTS®), pour les traitements respectifs préventifs des symptômes dus au mal des transports, et de la crise d'angor, ainsi que dans le traitement des carences estrogéniques liées à la ménopause. Dans chacun de ces cas, il s'agissait de patchs réservoirs, dont la partie centrale contenait un gel hydroalcoolique renfermant le principe actif. Leur particularité commune était d'avoir été conçus par la société ALZA, pionnière dans le développement de formes pharmaceutiques sophistiquées, regroupées sous le terme générique de « Drug Delivery Systems ». Quelques années après, les premiers patchs nicotine ont fait une apparition marquée par une plus grande diversité des technologies mises en œuvre : sous forme réservoir (Tabazar®-Nicoderm®) ou matricielle (Nicopatch®), plusieurs produits ont été proposés dans le sevrage tabagique. A l'image de cette dernière technologie et de manière progressive, plusieurs autres formes matricielles, le plus souvent de taille réduite, plus esthétiques et aussi efficaces, ont été développées grâce à l'emploi de polymères auto-adhésifs. Ainsi stabilisé, le « marché du patch » reste aujourd'hui essentiellement tourné vers l'administration d'hormones, de nicotine et de trinitrine. Pour être complet, il est nécessaire de citer l'existence d'une forme patch réservoir à base de fentanyl (Durogésic®), d'un pansement adhésif cutané contenant un mélange de 2 anesthésiques (EmlaPatch®) et celle d'une compresse imprégnée de diclofénac épolamine (Flector Tissugel®). Ce dernier cas, nous rapproche de toutes les autres formes de patch développées dans le domaine cosmétique ; en effet il s'agit le

plus souvent de formes hydrogels prêts à l'emploi ou secs car nécessitant alors une hydratation préalable de la peau avant d'être appliqués. De nombreuses indications sont revendiquées, du traitement des imperfections cutanées, à l'effacement des rides, à l'aide d'actifs antibactériens, antiseptiques, hydratants, raffermissants... empruntés au domaine cosmétique. Il est difficile de dénombrer le nombre de présentations différentes proposées dans ce marché de la beauté ; leur essor ne semble pas s'essouffler. Plus récemment et dans le domaine médical, la commercialisation d'un patch contraceptif (OrthoEvra®) hebdomadaire, est probablement le signe d'un nouvel intérêt vis-à-vis de l'emploi de cette forme galénique.

## Molécules Candidates à l'administration transdermique

Il ressort de l'historique précédent, qu'un faible nombre de molécules (environ une douzaine) a pu jusqu'à présent bénéficier de développements de type patch ; en fait, les avantages de cette forme galénique ne peuvent pas profiter à toutes les molécules actives, dans la mesure où ces dernières doivent franchir « naturellement » la barrière cutanée, ce qui limite considérablement le nombre de bons candidats. Les caractéristiques de ce candidat idéal, sont généralement reconnues à l'aide des critères suivants :

- Masse moléculaire (moins de 400 da de préférence) ;
- Point de fusion (inférieur à 100 °C) ;
- Lipophilie modérée (coefficient de partage octanol/eau ;  $1 < \log k < 3$ ) ;
- Polarité moyenne (les molécules très polaires et/ou polyfonctionnelles ne sont pas de bons candidats) ;
- Pka proche du pH cutané afin de favoriser le passage du principe actif sous forme non ionisée ;
- Faible biodisponibilité orale et/ou demi-vie d'élimination courte (inférieure à 10 heures) ;
- Premier passage hépatique important ;
- Tolérance cutanée démontrée ;
- Dose journalière cible inférieure à 10 mg et/ou activité associée à de faibles concentrations plasmatiques
- Administration répétée

Pour illustrer ce cahier des charges, les caractéristiques physico-chimiques et cinétiques des principales molécules administrées sous forme de patch, sont rappelées dans le tableau ci-après :

On peut également constater que toutes ces molécules ont été présentées sous forme de patch, après avoir été préa-

labilement développées par des approches plus classiques (voie orale le plus souvent) ; la forme patch est ainsi considérée comme une possibilité de prolonger la durée de vie d'une molécule (« life cycle management »), et n'a pas été, jusqu'à présent, associée au développement d'une nouvelle entité chimique.

### Applications : avantages et inconvénients

En assimilant le patch à une technique d'administration médicamenteuse, il est évident que son principal avantage est de permettre une délivrance régulière et prolongée de principes actifs, à doses filées généralement faibles (quelques µg/hr). Cette administration se déroule généralement sur des

tableau 1

Propriétés physico chimiques					
	Masse Moléculaire da	pKa	point de fusion °C	log K octanol eau	solubilité eau mg/ml 30°C
<b>CLONIDINE</b>	230	8,2	140	0,83	30
<b>ESTRADIOL</b>	272		176	2,49	0,003
<b>FENTANYL base</b>	337	8,4	83	2,93	0,2
<b>LEVONORGESTREL</b>	312		205		
<b>NICOTINE</b>	162	6,2-11	76-78 ebu	1,17	100
<b>NITROGLYCERINE</b>	227		13,5	2,05	1,3
<b>NORETHISTERONE acetate</b>	341		162-165	4,5	insoluble
<b>OXYBUTININE</b>	358	-	130	5,2	-
<b>PIROXICAM</b>	331	6,3	200		0,03
<b>SCOPOLAMINE base</b>	303	7,8	59	1,24	75
<b>TESTOSTERONE</b>	288		153	3,31	0,01

tableau 2

Paramètres cinétiques						
	Biodisponibilité voie orale %	VD SS L	Cl Totale L/hr	T 1/2 hr	C Eff ng/ml	Flux in vivo du patch µg/cm <sup>2</sup> /24 h
<b>CLONIDINE</b>	95	147	13	6 - 20	0,2 - 2	28
<b>ESTRADIOL</b>		4,8	600 - 800	0,05	0,04 - 0,06	2,4 à 4,8
<b>FENTANYL base</b>	32	280	30 - 75	3 - 12	1	60
<b>LEVONORGESTREL</b>				24 - 55		
<b>NICOTINE</b>	30	182	78	2	10 - 30	720 à 3100
<b>NITROGLYCERINE</b>	<1	231	> 900	0,04	1,2 - 11	480 - 1000
<b>NORETHISTERONE acetate</b>						
<b>OXYBUTININE</b>	-	-	-	13	-	-
<b>PIROXICAM</b>		10		50		64
<b>SCOPOLAMINE base</b>	27	98	67	3	0,04	70
<b>TESTOSTERONE</b>	<1				3	100 à 400

périodes comprises entre 1 et 7 jours, intervalle pendant lequel les effets secondaires liés soit à un passage hépatique, soit à des variations brutales de concentrations plasmatiques, sont évités. Cette combinaison d'avantages conduit le plus souvent à améliorer de manière significative la compliance du malade au traitement, mais permet également en cas d'effets imprévus, d'interrompre rapidement le traitement, il suffit alors de décoller le patch. Cette compliance accrue est probablement l'une des raisons du succès du traitement du sevrage tabagique à l'aide du patch, qui dans cette indication se prête facilement à une auto-administration encadrée par les conseils du pharmacien d'officine. Dans les prochains mois, il sera particulièrement intéressant d'analyser comment une nouvelle forme de contraception par patch va prendre sa place sur un marché exclusivement composé de formes orales. Enfin, en ce qui concerne les produits cosmétiques, cette forme patch contribue probablement à la consolidation de certaines gammes de soin, en offrant une alternative supplémentaire, voire un confort d'utilisation différent.

Dans tous les cas, les inconvénients des patchs peuvent être associés à d'éventuels cas d'irritation cutanée liée à la présence de principes actifs ou excipients, tels que promoteurs d'absorption (ethanol en particulier). Des allergies à certains constituants des adhésifs peuvent être plus rarement rencontrées. Afin de réduire l'occurrence de ces effets, il est recommandé d'appliquer le patch sur une peau propre et saine, puis d'alterner le site d'application au cours du traitement suivi. Enfin selon la nature de la peau et les conditions extérieures d'environnement (chaleur), des décollements peuvent se produire; peu fréquents, il suffit alors d'appliquer un nouveau patch, mais en cas de survenue plus fréquente, le recours à une forme topique de substitution sera nécessaire.

### Fonctionnement

Selon la définition de la Pharmacopée, les dispositifs transdermiques sont « des articles médicamenteux destinés à être appliqués sur un site déterminé de la peau, qui servent de support ou de véhicule à une ou plusieurs substances actives, destinées à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée ». Ainsi l'absorption transcutanée d'une substance appliquée sur la peau correspond le plus souvent, à son transport depuis la surface cutanée jusqu'aux capillaires sanguins qui permettront une diffusion systémique. Ce transport équivaut à un mécanisme de diffusion passive décrit par la loi de Fick, dont les caractéristiques sont rappelées ci dessous :

$$J = \frac{K_m \times D_m}{e} \times S \times \Delta C$$

- J : flux ( µg/cm<sup>2</sup>/hr)
- Δc : différence de concentration de part et d'autre de la membrane
- Km : coefficient de partage stratum corneum/véhicule
- m : coefficient de diffusion (cm<sup>2</sup>/s)
- S : surface d'application (cm<sup>2</sup>)
- E : épaisseur de la couche cornée (µm)

Un temps de latence est généralement observé avant de pouvoir mettre en évidence l'apparition du principe actif dans la

circulation sanguine, qui correspond au délai nécessaire à son passage à travers l'épiderme et le derme. Passé ce temps de latence, la quantité ayant diffusé atteint de manière exponentielle un état d'équilibre constant jusqu'à l'enlèvement du patch. La concentration du principe actif dans le patch ainsi que la surface du dispositif, sont les 2 principaux leviers de formulation qui permettent d'envisager une augmentation du flux ; dans la mesure, ou pour des raisons évidentes de confort, la surface maximale d'un patch est proche de 50 ou 60cm<sup>2</sup>, sa teneur en principe actif reste donc le paramètre clé à optimiser au cours des études de formulation. Quand la solubilité à saturation du principe actif dans le véhicule choisi n'est pas suffisante pour maintenir un gradient de concentration pendant la période d'application, il peut alors être nécessaire de s'orienter vers la formulation d'une suspension ou d'une formulation dite supersaturée. Ces phénomènes sont valables quel que soit le type de patch mis en œuvre, réservoir ou matriciel. Dans le premier cas, il s'agit généralement de gels hydroalcooliques séparés de l'épiderme par une membrane poreuse faisant office d'élément régulateur de la diffusion de l'actif. Dans le second cas, le principe actif est directement incorporé dans une matrice autoadhésive, ce qui permet un meilleur contact entre patch et peau. A titre d'exemple, l'illustration ci après permet de comparer 3 patchs de trinitrine, délivrant la même quantité journalière de principe actif (10mg/24h) ; la réduction de la taille ainsi que la transparence du patch sont les principaux paramètres visibles sur lesquels des améliorations sensibles ont été apportées.



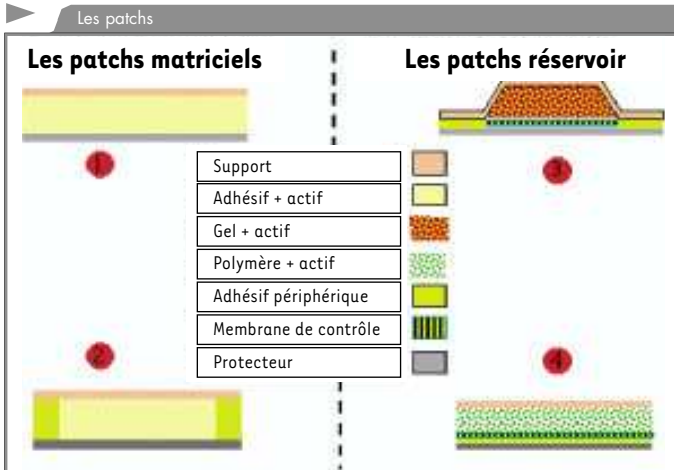
	Surface totale du patch (cm <sup>2</sup> )	Surface active (cm <sup>2</sup> )
<b>NITRODUR™</b> 1 <sup>ère</sup> génération	64	20
<b>NITRODUR™</b> 2 <sup>e</sup> génération (DIAFUSOR™)	20	20
<b>DISCOTRINE™</b>	13,3	13,3

Enfin, dans le cas particulier de la nicotine dont les caractéristiques physico-chimiques sont idéales vis-à-vis de la perméation cutanée, les patchs sont de type réservoir mais reprenant toutes les caractéristiques (finesse – taille – souplesse) des patchs matriciels. Ce résultat est également lié aux mesures spécifiques qui doivent être prises au cours de la production de ces patchs, eu égard à certaines propriétés de la nicotine (toxicité – volatilité – instabilité).

seulement être peu modifiées par les autres excipients constitutifs du patch, mais aussi être capables de se maintenir aux mêmes niveaux pendant 2 à 3 ans, durée de péremption usuelle pour ce type de forme pharmaceutique.

### Perspectives futures

Les contraintes spécifiques qui viennent d'être exposées à propos du développement des dispositifs transdermiques, expliquent la faible part relative occupée par ces formes pharmaceutiques (marché de l'ordre de 4 million\$, soit environ 10% du marché mondial des formes pharmaceutiques « drug delivery »). Historiquement les patchs ont d'abord concerné les molécules les plus aptes de par leurs propriétés physico-chimiques, à franchir la peau ; dès lors, il devint plus difficile de maintenir ce marché avec un niveau de croissance équivalent.



### Développement

Le développement d'une forme patch est avant tout lié à une bonne connaissance des fonctionnalités de chacun de ses composants; le tableau ci après, présente le cahier des charges technique de chaque composant constitutif d'un patch matriciel ou réservoir (Voir tableau « Les patchs »).

Forme pharmaceutique à part entière, le développement d'un patch à visée médicale obéit aux mêmes contraintes réglementaires que celles des autres formes pharmaceutiques. Cependant, l'on comprendra que ce développement sera différencié en fonction des objectifs poursuivis : l'administration systémique d'une hormone ou locale d'un anti-inflammatoire, conduiront donc à des variations dans la nature des études qui seront mises en place. Les points communs du développement peuvent être résumés comme suit :

- évaluation de la capacité intrinsèque du principe actif à franchir la peau (modèles théoriques – études in vitro) ;
- études de préformulation et choix entre les options réservoir et matriciel ;
- études de perméation in vitro à partir de prototypes ;
- études de préstabilités et process de fabrication ;
- études de tolérance cutanée (irritation et sensibilisation) ;
- études de formulation et choix de la formulation pivot ;
- études cliniques de phase I/II pour valider la taille du patch et confirmer la possibilité de délivrer une dose thérapeutique ;
- études cliniques de phase II/III pour confirmer l'efficacité et la tolérance du patch.

Au cours de ces études, une attention particulière sera portée sur l'adhésivité du patch ; ce dernier est en effet principalement constitué par un polymère dont les propriétés adhésives (adhésion instantanée – cohésion – pelage), doivent non

Les Patchs		
	Patch matriciel «drug in adhesive»	Patch réservoir «drug in an hydroalcoholic gel »
Adhésif	- qualité pharmaceutique - compatibilité adhésif et autres composants - propriétés adhésives - concentration à saturation du principe actif dans le polymère adhésif	- qualité pharmaceutique - adhésif périphérique
Promoteur d'absorption	- qualité pharmaceutique et statut « GRAS » (generally recognize as safe) - maîtrise des quantités résiduelles après séchage de l'enduction	- qualité pharmaceutique et statut « GRAS » (generally recognize as safe ) - pas de séchage - forte proportion d'éthanol
Solvants de fabrication	- confèrent au mélange les propriétés idéales pour permettre une enduction - peuvent être aussi cosolvants du polymère adhésif - favorisent l'activité thermodynamique	- rôle moins important dans le cas d'un patch réservoir
Films	- recherche d'un compromis entre occlusivité et confort - compatibilité films et excipients - qualités esthétiques - propriétés mécaniques du protecteur	- recherche d'un compromis entre occlusivité et confort - compatibilité films et solvants type ethanol - membrane de contrôle de la libération
Procédé de fabrication	- mélange - enduction - séchage - contrecollage - refente - découpe - conditionnement	- mélange - remplissage - scellage - découpe - conditionnement
Caractères organoleptiques	- patch fin - surface de contact équivalente à la surface active	- épaisseur importante - surface de contact supérieure à la surface active
Indications	Il n'y pas d'indication propre à un type de patch par rapport à un autre ; historiquement les patchs réservoir, plus faciles à développer ont été commercialisés en priorité (administration d'hormones ou de trinitrine) ; par la suite, ils ont été remplacés par des patchs matriciels aussi efficaces, mais plus discrets	

Des signes évidents de reprise sont visibles (commercialisation d'un patch contraceptif) et devraient être confirmés par le proche aboutissement de nouveaux patchs à base de méthylphenidate (traitement des troubles de l'attention chez l'enfant), de selegiline (traitement anti-dépresseur) et d'oxybutinine (traitement des troubles de l'incontinence urinaire).

D'autres voies de développements sont étroitement liées aux progrès réalisés dans le domaine des adhésifs; la société NOVEN a récemment développé un patch estradiol de très petite taille (Vivelle.dot), grâce à la mise au point d'une matrice adhésive innovante associant des polymères acryliques et des silicones; de son côté, la société 3M propose une large gamme de compositions adhésives (concept Latitude™) destinées à trouver le meilleur compromis entre principe actif et adhésif et ainsi renforcer les chances de succès du formulateur. Ainsi, ce double contexte d'émergence de patchs dans de nouveaux domaines thérapeutiques à fort potentiel, et de progrès réalisés par certains fabricants de matières premières, laisse entrevoir une progression régulière de cette forme pharmaceutique. Hors ce contexte court ou moyen terme, les autres signes visibles du développement de nouvelles formes de patch, concernent toutes les technologies (iontophorèse - électroporation - sonophorèse) qui cherchent à administrer à travers la peau des macromolécules, protéines ou peptides. Un nombre limité de centres d'expertise se consacrent à ces sujets, dans le cadre de programmes de recherche à plus long terme. Enfin, le développement soutenu de nouveaux principes actifs à visée cosmétique pourrait également profiter d'une forme galénique attractive complémentaire des gammes existantes.

## Références

---

- Aiache J.M, Le Concours Médical ; 23.10.1993 : 115 - 134
- Machu J, Le Pharmacien de France ; 2 : 38 - 39, 2000
- Hadgraft J, Guy R.H, Transdermal Drug Delivery, Marcel Dekker Ed, (ISBN 0-8247-7991-6)
- Cleary G.W, Cosmetics & Toiletries ; 106 : 97 - 109, 1991
- Jemain A, L'Usine Nouvelle ; 2629 : 58 - 61, 1998
- Guy R.H, Pharmaceutical Research ; vol 13 , 12 : 1765 - 1769, 1996
- Ghosh, Pfister & Yum, Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press Inc,(ISBN 1-57491-041-8), 1997
- Bracht S, Innovations in Pharmaceutical Technology : 92 - 98, 1999
- Guiserix Y, Cosmetica,74, nov 1997
- Chen H.J, Fang J.Y, Exp.Opin.Ther.Patents, 10(7) : 1035 - 1043, 2000
- Walters K, Dermatological and Transdermal Formulations, Marcel Dekker Ed, (ISBN 0-8247-9889-9)
- Laugel C, Marty J.P, Reprod. Hum. et Hormones, XII, n°4 : 1 - 4,1999
- Venkatraman S, Gale R, Biomaterials, 19 : 1119 - 1136, 1998
- Naik A, Kalia Y, Guy R.H, PSTT Vol 3, n°9 : 318 - 326, 2000
- Skeist I, Handbook of adhesives, Chapman & Hall, (ISBN 0-412-09681-1)



# Synthèse bibliographique

J. BAZEX

(Toulouse - France)

## Traitement des koïlonychies professionnelles par tazarotène gel.

Hagman J, Ginebri A, Mordenti C, De Simoni I, Chimenti S. *Treatment of occupational Koilonychia with Tazarotene Gel. Acta Derm Venereol* 2003; 83: 296-7.

Le terme koïlonychie traduit une déformation de la tablette unguéale caractérisée par l'éversion des bords de l'ongle qui sont ainsi relevés, alors que sa zone centrale devient concave. Plusieurs doigts sont généralement atteints, l'ongle du pouce l'étant le plus souvent notamment dans les formes professionnelles. Les tissus sous-jacents sont généralement sains, ou sont le siège d'une hyperkératose sous unguéale.

Il existe des formes idiopathiques, - héréditaires et congénitales, parfois associées à d'autres manifestations -, ou acquises secondaires à une avitaminose, à diverses dermatoses, après transplantation cardiaque, à un syndrome du canal carpien, à des affections cardiovasculaires ou hématologiques ou encore endocriniennes, à des infections, soit post-traumatiques ou professionnelles.

Le tazarotène est un dérivé de l'acide rétinoïque reconnu pour ses effets favorables dans le psoriasis; il a des effets puissants antiproliférateurs et modulateurs de la différenciation kératinocytaire.

L'observation présentée est celle d'un maçon de 54 ans qui présentait depuis trois ans une koïlonychie atteignant le pouce droit et le troisième doigt de la main droite; depuis peu le premier et le second ongles de la main gauche ont été atteints. Il ne présentait aucune autre pathologie dermatologique ou générale.

Aussi le diagnostic de koïlonychie liée au contact du ciment D - selon une réaction allergique ou orthoergique - a été retenu. Il a été traité par tazarotène en gel à 0,1 %, sur le rythme d'une application chaque soir. Après deux mois de traitement, une très nette régression de l'hyperkératose a été constatée; le patient a pu être considéré comme « guéri » après quatre mois de traitement. Aucun effet secondaire n'a été signalé. Après huit mois de surveillance, aucune tendance à la récurrence n'a été soupçonnée.

Si les effets favorables de ce rétinoïde local sur l'ongle psoriasique ont déjà été rapportés, les très bons résultats sur la koïlonychie n'étaient pas connus et donc méritaient d'être signalés.

## Trichodynie chez les sujets atteints d'effluvium tégogène et alopecie androgénique

Kivanc-Altunay I, Savas C, Gökdemir G, Köslü A, Ayaydin E.B.

*The presence of trichodynia in patients with telogen effluvium and androgenetic alopecia.*

*Int J Dermatol* 2003; 42: 691-693.

La trichodynie traduit une sensation douloureuse d'inconfort et de paresthésie du cuir chevelu. Il semblerait que cet état puisse être lié à des troubles psychologiques mais aussi puisse être à l'origine d'un stress supplémentaire. Les auteurs ont souhaité préciser la place de la trichodynie au cours d'un effluvium tégogène (ET) d'une part, et d'une alopecie androgénique (AAG) d'autre part, ainsi que la place de troubles psychologiques: dépression, troubles obsessionnels, anxiété.

248 patients (153 femmes, 95 hommes) atteints d'ET et d'AAG ont été inclus dans une étude. La prévalence de la trichodynie dans ces deux groupes a été comparée à celle observée dans un groupe témoin composé de 184 sujets sains de toute pathologie du cuir chevelu. De plus un examen psychiatrique a été effectué chez 25 sujets atteints de trichodynie (13 femmes et 12 hommes), ainsi que chez 25 sujets contrôles sains (16 femmes et 9 hommes) indemnes de toute pathologie capillaire ou psychiatrique.

Les résultats sont les suivants: une trichodynie a été retrouvée chez 72 sujets (29 %) présentant une chute de cheveux, et 6 sujets contrôles (3,3 %) (P inf. à 0,0001). 25 des 72 patients atteints de trichodynie ont subi un examen psychiatrique. Parmi ces 25, 19 ont exprimé des signes psychopathologiques (76 %), par contre dans le groupe contrôle seulement 5 (20 %; p = 0,0004).

Parmi les sujets ayant une chute de cheveux, la trichodynie était plus fréquente dans le groupe TE que dans le groupe AAG. La trichodynie est un signe fréquemment noté chez les sujets atteints de ET et AAG; ce symptôme coexiste souvent avec des signes psychopathologiques à type de dépression, troubles obsessionnels et anxiété. Pour les auteurs de ce travail, cette composante pourrait accompagner cette pathologie mais aussi en être la conséquence. Par ailleurs il apparaît que les liens suggérés entre trichodynie et inflammation peribulbaire ne sembleraient pas exister.

## Probiotiques et prévention de la dermatite atopique: suivi sur quatre ans.

Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E.

*Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo controlled trial. - Lancet* 2003; 361: 1869-1871.

Il est bien admis que des conditions de vie du nouveau-né réduisant l'environnement microbien sont associées à un risque accru de maladie allergique. Par ailleurs les auteurs ont supposé qu'un environnement microbien adapté du tube digestif pouvait aider à la maturation du système immunitaire de l'organisme.

Les probiotiques fournissent un environnement microbien permettant une stimulation immunitaire au niveau du tube digestif de l'enfant.

Les résultats d'une étude randomisée double aveugle contrôlée, avaient montré que l'administration périnatale de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* colonie GG; ATCC 53 103) réduisait le risque de dermatite atopique chez l'enfant au cours des deux premières années de la vie. Les auteurs ont voulu savoir si cette protection pouvait s'étendre au-delà des deux années et jusqu'à quatre ans.

Dans la première étude dirigée par les auteurs, les femmes enceintes recevaient 4 semaines avant l'accouchement, soit deux capsules de placebo, soit des colonies de *Lactobacillus* GG. Après l'accouchement, le traitement était poursuivi en période post-natale, soit durant l'allaitement par la mère, soit par l'enfant lui-même qui absorbait ce traitement.

Cette étude sur une période de 4 ans a permis de porter les conclusions suivantes: la maladie atopique était diagnostiquée sur la base d'un questionnaire et d'un examen clinique. Quatorze des 53 enfants qui recevaient *Lactobacillus* ont développé une dermatite atopique comparés aux 25 sur 54 recevant le placebo. Leur réactivité lors des pricks tests semblait la même dans les deux groupes, 10 des 50 enfants sous *Lactobacillus* comparés à 9 sur 50 poursuivant le placebo.

Cette étude a suggéré que les effets préventifs du *Lactobacillus* GG sur la dermatite atopique s'étalent plus loin, au-delà des deux ans et au moins jusqu'à quatre ans.

### Lupus érythémateux induit par Etanercept

Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin HA.

*Etanercept-induced systemic lupus erythematosus.*

*Clin Exp Dermatol 2003; 28: 604-607.*

Le TNF $\alpha$  ou Tumor Necrosis Factor A est une cytokine proinflammatoire mise en cause dans un certain nombre d'affections pour lesquelles dès lors un traitement par des anti-TNF $\alpha$  été envisagé. Ces différentes affections sont en premier lieu la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis, le rhumatisme psoriasis. L'Etanercept est un anti-TNF $\alpha$  qui est une protéine recombinante soluble provenant de la fusion entre le récepteur type II du TNF et une IgG; cette protéine bloque ainsi l'action du TNF. Plusieurs publications signalent la survenue de lupus érythémateux ou d'anticorps antinucléaires chez des sujets traités par cette drogue.

Les auteurs présentent une observation personnelle.

Il s'agit d'une femme de 48 ans porteuse d'une PR séropositive, typique sur le plan clinique et biologique. Cette patiente est d'abord traitée par indométacine puis en raison de l'absence d'efficacité par salazopyrine. L'inefficacité de ce traitement conduit en 1994 à la prescription de methotrèxate à la dose de 17,5 mg par semaine puis 12,5 mg par semaine. En 1996 le diagnostic de lupus discoïde est posé sur des arguments cliniques, biologiques et immunologiques. Les lésions répondant bien à des applications de corticoïdes, les mêmes mesures thérapeutiques sont maintenues. Toutefois en 1997 il est constaté la positivité de la recherche de Ro/SSA. En 1999, le traitement est modifié pour insuffisance d'efficacité avec recours à la ciclosporine qui ne sera maintenue que huit mois puis suspendue en raison d'effets secondaires mal tolérés: nausées et vertiges; par contre la photosensibilité sera traitée par hydroxychloroquine. L'Etanercept est alors débuté en septembre 1999, à la dose de 25 mg deux fois par semaine

sur une durée de huit semaines, puis par la suite une seule injection de 25 mg par semaine jusqu'au mois de septembre 2002. Dès le mois d'avril 2002, la patiente s'est plainte d'une éruption non contrôlée: desquamation du cuir chevelu avec alopecie cicatricielle, érythème et desquamation des oreilles, du front, et éruption eczématiforme de disposition photoinduite sur le visage, les avant-bras, le décolleté, les membres inférieurs. L'examen histologique montre un infiltrat inflammatoire avec de nombreux éosinophiles et la présence de nombreux lymphocytes dans l'épiderme. L'examen en immunofluorescence directe en peau lésionnelle montre des dépôts d'IgM et C3 sur les vaisseaux et une bande lupique. Les contrôles biologiques ont révélé une positivité pour les anti-Ro-SSA, la présence d'autoanticorps anti-DNA natifs, le facteur rhumatoïde élevé à 2590, mais la recherche d'autoanticorps antihistone négative. Il a donc été décidé de suspendre la prise d'Etanercept. Les manifestations rhumatismales ont paru devenir plus actives, mais la dermatose s'est rapidement estompée en quatre semaines. Les lésions évoquant le diagnostic de lupus discoïde ont persisté, mais les ACAN sont restés positifs à 1/100, les anti-DAN négatifs, anti-ENA négatifs. Les auteurs ont donc retenu les diagnostics de lupus érythémateux et vascularite urticarienne induits par l'Etanercept.

On retrouve en effet dans la littérature de nombreuses publications signalant la survenue après prise d'anti-TNF d'anticorps anti-DNA, de lupus érythémateux (22/156 patients, 15 % anti-DNA et 11 % ANA, accompagnés ou non de lupus systémique, LEAD).

Le mécanisme déterminant cet effet qui semble très fréquent n'est pas connu, mais la responsabilité de l'anti-TNF semble bien établie. Les signes surviennent dans un délai de 3 à 14 mois après de début du traitement et la régression rapide à l'arrêt de ce traitement. Dans l'observation présentée par les auteurs, la photosensibilité et les signes de vascularite urticarienne ne sont survenus que trente mois après le début du traitement. En revanche la disparition des signes a été constatée dans un délai d'un mois.

### Hidradénite suppurée traitée par Infliximab

Lebnwohl B, Sapadin A.

*Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa.*

*J Am Acad Dermatol 2003; 49: S275-6.*

L'Hidradénite Suppurée (HS) reste une des affections les plus invalidantes retentissant considérablement sur la qualité de vie. Les traitements médicaux sont inefficaces et le recours à une chirurgie lourde et répétitive est la seule issue.

L'observation présentée révèle une réelle efficacité d'un traitement en général prescrit pour une pathologie toute différente.

Il s'agit d'un patient de 21 ans qui souffrait d'ulcérations des fesses et du périnée et de kystes de la face. Ses antécédents étaient lourds: maladie de Hirschsprung traitée chirurgicalement, syndrome respiratoire avec hypoventilation, épisode de fièvre et tachycardie, asthme, hypothyroïdie et reflux gastro-oesophagien. À la suite de manifestations digestives, le diagnostic de maladie de Crohn est porté. Le patient est d'abord traité par mesalamine et antibiotiques. Il est ensuite traité par Infliximab. On a pu constater une réépithélialisation des lésions et régression des phénomènes douloureux. Les auteurs ne donnent pas de détails sur la conduite du traitement: il n'est pas décrit avec précision les différentes

étapes de la cicatrisation ni la durée du traitement, ce qui rend cet article difficile à interpréter.

Des études complémentaires doivent être entreprises.

Les anti-TNF alpha qui peuvent se présenter sous deux produits différents, Infliximab et l'Etanercept, sont prescrits dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Plus récemment son efficacité a pu être constatée au cours du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. Récemment les indications ont été élargies : cette thérapeutique a pu être prescrite au cours de la maladie de Behcet, du syndrome de Goujerot-Sjögren, du syndrome Sapho et de la spondylarthrite ankylosante.

En ce qui concerne le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, l'efficacité de l'Etanercept a été confirmée sur une étude portant sur 60 patients. Dans une série de sujets atteints de pyoderma gangrenosum et de maladie de Crohn associés, des perfusions d'Infliximab ont permis une cicatrisation complète ou partielle chez 6 ou 8 patients.

Ces anti-TNF alpha ont été aussi prescrits avec succès au cours de la maladie du greffon contre l'hôte ; des cas ponctuels ont souligné l'efficacité de l'Etanercept au cours de la pemphigoïde cicatricielle et l'Infliximab au cours de la maladie de Sneddon Wilkinson, de la sarcoïdose, de la nécrolyse épidermique toxique et du syndrome de Sweet.

### Hypothèse d'action de l'Imiquimod Induisant la régression de carcinomes baso-cellulaires.

*Urošević M, Maier T, Benninghoff B, Slade H, Burg G, Dummer R. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. Arch Dermatol 2003; 139: 1325-32 et 1347-50. Hurwitz D, Pincus L, Kupper T.S. Imiquimod (Commentaires). Arch Dermatol 2003; 139: 1347-9.*

Comme il a été démontré dans cette étude par Immunohistochimie (IHC) ou RT-PCR, l'application d'Imiquimod sur un carcinome baso-cellulaire induit plusieurs phénomènes, immunologiques et moléculaires locaux ; ceux-ci ne sont pas simultanés, mais semblent répondre à un ordre pseudo-chronologique :

- Induction première et rapide d'un infiltrat cellulaire peritumoral constitué principalement de monocytes-macrophages et de cellules dendritiques (CD68 + ;

L'Imiquimod est de plus un ligand agoniste des récepteurs de type Toll-like-receptor 7 présents à la surface des cellules dendritiques myéloïdes, et par cette interaction va entraîner la synthèse des cytokines TNFs ( $\alpha$  et  $\beta$ ) et IFN  $\gamma$  selon une réponse immune de type Th1 [Immunité innée] ; l'infiltrat cellulaire contient aussi des lymphocytes T CD4+ et CD8 + recrutés par l'application d'Imiquimod, et producteurs de cytokines dont à nouveau l'IFN $\gamma$  [Immunité acquise] ;

- Augmentation semi-quantitative du marqueur d'adhésion inter-cellulaire ICAM1 à la surface des cellules endothéliales ; cette adhésion sera nécessaire entre les lymphocytes T CD4 + auxiliaires et les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) pour la reconnaissance par le récepteur TCR du lymphocyte du fragment peptidique « apprêté » de l'Ag.
- Augmentation semi-quantitative du transporteur intracytoplasmique (TAP1) du fragment « digéré » de l'antigène tumoral ; son expression à la surface des CPA au sein des molécules HLA de classe II est l'étape déterminante pour la poursuite de la réponse immune cytotoxique. A noter que l'augmentation de ce marqueur est retrouvée après 3 jours de traitement, au niveau des cellules de

l'infiltrat péri-tumoral seulement ; aucune expression au niveau des cellules tumorales n'est retrouvée jusqu'à la 3<sup>e</sup> semaine de traitement, privant jusqu'à ce stade d'une reconnaissance par le biais des molécules HLA de classe I des Ag tumoraux.

De manière plus logique, la production d'IL10 n'est retrouvée qu'au niveau de l'infiltrat peri-tumoral.

- Les phénomènes pro-apoptotiques induits par le médicament consistent en l'augmentation du « couple » Fas/Fas-Ligand ; ce phénomène d'induction s'exerce sur Fas-ligand des cellules tumorales ou de l'infiltrat. A noter qu'une augmentation majeure de Fas-ligand n'a été retrouvée au niveau tumoral que chez le patient ayant bénéficié de plus de 2 semaines de traitement, rendant moins pertinente la diminution rapide au niveau tumoral de bcl2 (molécule anti-apoptotique). L'expression de Fas n'a jamais été retrouvée au niveau tumoral, même après 2 semaines de traitement.

### Pemphigoïde bulleuse et traitement adjuvant par tacrolimus topique.

*Chu J, Bradley M, MP Marinkovich. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. Arch Dermatol 2003; 139: 813-815.*

La pemphigoïde bulleuse peut parfois se présenter sous une forme grave, résistante aux traitements conventionnels.

Les auteurs exposent deux observations : la première observation est celle d'une femme de 70 ans, traitée par Doxycycline 200 mg, Niacinamide 1 g par jour, Mycofenolate Mofetyl 1,5 g par jour et Prednisone 60 mg par jour. Chaque tentative de réduction des doses de Prednisone s'accompagnait d'une réaction urticarienne et de l'apparition d'éléments bulleux sur les paumes et les poignets.

Sans modifier le traitement établi, il a été adjoint des applications biquotidiennes de tacrolimus sur les flancs et les cuisses.

Après deux semaines, les lésions traitées par tacrolimus ont été éliminées et les applications de tacrolimus, dès lors, étendues sur toutes les autres zones. L'amélioration de l'état du patient et la régression du prurit ont permis de réduire en 4 semaines la Prednisone à 20 mg par jour.

Le deuxième patient présentait une pemphigoïde bulleuse sévère et résistante, traitée par Prednisone à la posologie de 20 mg par jour, Tetracyclines 2 g par jour, Niacinamide 2 g par jour. Des applications de tacrolimus ont été effectuées deux fois par jour. Après deux semaines de traitement toutes les lésions traitées ont été contrôlées et la Prednisone, d'abord réduite, est suspendue en trois semaines.

Dans ces deux cas, le tacrolimus a permis la disparition des lésions cutanées, et la régression, puis dans un cas, la suspension des prescriptions de PREDNISONE.

Ce traitement paraît particulièrement intéressant, permettant sans effet secondaire une meilleure prise en charge de la pemphigoïde bulleuse avec une diminution des posologies de corticoïdes généraux et bien naturellement un moindre risque d'effets secondaires.

Si cette efficacité était confirmée, le tacrolimus pourrait dans cette indication représenter une arme efficace et donc un progrès considérable ; pourrait-il devenir le traitement de première intention de la pemphigoïde bulleuse ?

## Laser excimer 308-nm utilisé dans le traitement du vitiligo localisé.

1 - Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo.

*Int J Dermatol* 2003 ; 42: 648-62.

2 - Ostovari N, Passeron T, Zakaria W, Larouy JC, Gozlan K, Blot F, Lacour JP, Ortonne JP

*Traitement du vitiligo par le laser excimer à 308 nm - P208 Journées Dermatologiques de Paris décembre 2003 - Ann Dermatol Vénéreol* 2003.

3 - Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Larouy JC, Blot F, Lacour JP, Ortonne JP

*Intérêt de l'association tacrolimus et laser excimer à 308nm dans le traitement du vitiligo.*

*Résultats préliminaires. - P207 Journées Dermatologiques de Paris décembre 2003*

*Ann Dermatol Vénéreol* 2003.

Les recours à la photothérapie, particulièrement la puvathérapie, pour tenter de repigmenter un vitiligo ont été nombreux ; les résultats jusqu'à maintenant demeurent peu satisfaisants. Les espoirs d'une repigmentation étaient entretenus et reposaient sur l'apparition de petites taches pigmentées au niveau des orifices pilaires. Il était dit que le rayonnement faisait remonter les mélanocytes « en réserve » demeurés en profondeur autour des follicules pileux. Quoi qu'il en soit, même si les choses semblaient « bouger » et rassurer les partisans de ce traitement, les résultats cosmétiquement acceptables étaient exceptionnels. Le recours aux rayons ultraviolets B (UVB) spectre large, puis par la suite aux rayons UVB spectre étroit de 311 nm est apparu nettement préférable en termes d'efficacité et de tolérance, bien que les résultats réellement acceptables sur le plan cosmétique soient toujours encore très insuffisants.

Retenant cependant ces résultats, il est apparu logique de se tourner vers le laser excimer de longueur d'onde 308 nm ; deux études sont d'abord rapportées. Par la suite il a semblé

naturel puisque le vitiligo est une affection très certainement liée à des désordres immunitaires, d'associer le tacrolimus dont les premiers essais semblaient intéressants ; une étude est ensuite rapportée.

Les conclusions des deux premières études se rapprochent : le laser excimer 308 nm induit un fort pourcentage de repigmentation avec une excellente tolérance. Cependant un résultat esthétiquement correct (à 75 %) est obtenu essentiellement sur les zones dites UV sensibles (visage-meilleur résultat, cou, tronc, membres à l'exception des saillies osseuses et des extrémités) qui apparaissent donc comme des indications de choix. 8 plaques sur 14 (57,1 %) ont bénéficié d'une repigmentation supérieure à 75 %, tandis que sur les zones UV résistantes (mains, poignets, coudes, genoux) ce pourcentage n'a été que de 15 %. Les doses cumulées allaient de 3590 à 15 500 MJ/cm<sup>2</sup>. Les seuls effets secondaires ont été un érythème discret à sévère, avec quelques phlyctènes. Après un mois de traitement, les zones traitées sont restées pigmentées. (Chiffres fournis par les deux études).

La troisième étude fait état des résultats les plus intéressants : l'association de ce laser avec les applications de tacrolimus augmente sensiblement son efficacité et permet d'obtenir des résultats esthétiquement corrects non seulement dans les zones dites « UV » sensibles mais aussi dans les zones dites « UV » résistantes. Cette association permet également d'accélérer le début de la repigmentation.

Toutefois les auteurs estiment qu'une étude contrôlée portant sur une plus grande population de patients est nécessaire pour valider ces résultats particulièrement encourageants.



# KERATIN

actualités en recherche dermatologique

