

Vitiligo : prise en charge et perspectives thérapeutiques

Thierry Passeron ^{1,2}, MD, PhD

Université Côte d'Azur. Service de Dermatologie. CHU Nice. Nice, France

Université Côte d'Azur. INSERM U1065, C3M. Nice, France

Site internet : www.cure-vitiligo.com

Résumé

Il existe aujourd'hui des solutions efficaces pour de nombreux vitiligos. Il est d'abord indispensable de déterminer si ce dernier est en phase active. Si tel est le cas, il est alors urgent de proposer un traitement pour bloquer cette évolutivité. Dans les vitiligos non actifs, le traitement de référence est aujourd'hui bien codifié et repose sur l'association d'une photothérapie (naturelle ou en cabine) et d'un traitement topique. Les traitements chirurgicaux sont utiles pour les vitiligos localisés et stables et pour les formes segmentaires. Le maquillage médical apporte une aide non négligeable en attendant la repigmentation ou sur les zones résistantes. La dépigmentation reste indiquée dans les formes très extensives. Enfin, de nouvelles approches thérapeutiques sont en développement, et sont pour certaines dans des phases très avancées. Elles offrent des perspectives à relativement court terme particulièrement encourageantes.

Le vitiligo est une pathologie fréquente qui entraîne un retentissement parfois majeur sur la qualité de vie des personnes atteintes. La demande thérapeutique est donc souvent importante. La physiopathologie du vitiligo est aujourd'hui bien mieux connue et les avancées récentes laissent envisager de nouvelles approches thérapeutiques dans un avenir très proche. Si ces perspectives sont pleines d'espoir, il est important de savoir que des solutions efficaces existent déjà et permettent d'aider chaque jour de nombreux patients. Il est inconcevable en 2021 pour une personne souffrant du vitiligo de s'entendre encore dire que son problème est psychologique et qu'on ne peut rien y faire ! Aussi incroyable que cela puisse paraître compte tenu des centaines de publications et recommandations internationales existantes, ce discours est encore tenu par de nombreux médecins, y compris par des dermatologues.

Quels sont les objectifs du traitement ?

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

1. Stopper la perte mélanocytaire
 - **Bloquer la dépigmentation**
2. Induire la différenciation et la prolifération des mélanocytes
 - **Induire la repigmentation des plaques (processus long nécessitant 6 à 24 mois de traitement)**
3. **Prévenir les récurrences**

Savoir reconnaître une forme active de vitiligo

Le vitiligo est une pathologie chronique qui évolue souvent par poussées. Il est impossible de prédire l'évolutivité au long cours d'un vitiligo et il n'existe pas pour l'instant de marqueur

biologique fiable d'activité. Mais il existe des signes cliniques simples montrant une forte évolutivité de la maladie ¹ :

_ Signe de Koebner



Signe de Koebner. C'est le développement du vitiligo sur des zones de frottements réguliers ou sur des cicatrices. Sur cette photo lésions linéaires de vitiligo survenues sur des griffures de chat.

Noter aussi la présence de lésions débutantes de dépigmentation en confetti (petits points blancs de dépigmentation)



_ Bords hypochromiques et mal limités des lésions

Bords hypochromiques c'est-à-dire plus clairs que la peau normale mais pas encore complètement blancs.

Ici visibles car peau foncée mais nécessite en général un examen en lumière de Wood pour être bien visualisé.



_ Dépigmentation dite en confetti

Ce sont de multiples petits points blancs de dépigmentation. Il s'agit en général d'un signe de forte activité



_ Bordure inflammatoire (rare)

Certaines personnes décrivent des sensations de démangeaisons lors des poussées

Il est indispensable de détecter des formes actives de vitiligo car le traitement pour bloquer la poussée doit alors être mis en urgence.

Comment traiter un vitiligo actif ?

C'est une urgence thérapeutique car il est plus aisé et rapide de bloquer une poussée que de repigmenter les lésions.

Les données restent basées sur des études ouvertes ou rétrospectives mais l'approche fait consensus ^{2,3}.

Il faut associer :

_ Mini pulses de cortisone pendant 3 à 6 mois. Chez l'enfant en phase de croissance, un avis pédiatrique doit être demandé au-delà de 3 mois de traitement.

_ Photothérapie UVB spectre étroit 2 à 3 fois/sem pendant 6 mois (action à la fois sur l'activité mais aussi stimule la repigmentation).

Cette association bloque les poussées dans plus de 90% des cas. Chez le petit enfant, la photothérapie ne pourra pas se faire. Les mini-pulses se font donc seuls mais selon la saison, une exposition solaire modérée mais régulière est à conseiller pour stimuler la repigmentation.

Comment stimuler la repigmentation dans les formes non actives ?

Avec les traitements actuels une repigmentation complète ou quasi complète est obtenue dans:

- 70 à 80% des cas sur le visage
- 50% des cas sur le corps
- 25 à 30% sur saillies osseuses
- Reste exceptionnelle sur les extrémités des mains et des pieds

Mais il faut entre 6 et 24 mois de traitement pour y parvenir.

Il est indispensable d'attendre au moins 6 mois avant de juger d'une réponse à un traitement. Les personnes doivent être clairement prévenues que le traitement est long et souvent fastidieux car beaucoup arrêtent le traitement après 1 à 2 mois en ne voyant pas de résultats.

Sans UV (qu'ils soient naturels, en cabines, ou en lampe ou laser) il est quasi impossible de repigmenter un vitiligo. Il est inutile de proposer un traitement topique sans UV associés

⁴. Si cela est possible, les UVB doivent être préférés à la PUVAthérapie. Pour les atteintes localisées, les lampes et lasers excimer ont un grand intérêt. Il est important de noter qu'il existe maintenant des lampes UVB à spectre étroit enfin abordables pour les patients. Ces lampes permettent une photothérapie à domicile et sont très utiles pour des vitiligos localisés. L'exposition solaire peut être proposée pendant la saison estivale. On doit alors conseiller aux patients de s'exposer au moins 3 ou 4 fois par semaine, sans crème solaire, jusqu'à ce que leur peau devienne bien rose.

Il est par ailleurs important de noter qu'il est aujourd'hui démontré que les personnes ayant un vitiligo ont moins de risques de développer un cancer cutané et notamment ont 3 fois moins de risque de faire un mélanome ⁵. **Il n'y a pas non plus de surrisque de cancers cutanés avec la photothérapie UVB spectre étroit dans le vitiligo** (et ce jusqu'à au moins 400 séances) ⁶. **Il n'y a pas non plus d'augmentation de risque si les UVB sont associés au tacrolimus** ⁷

Il existe maintenant des recommandations bien établies pour la photothérapie dans le vitiligo ⁸.

Pour une efficacité optimale les UV doivent impérativement être associés à un traitement topique. Là encore, il existe de nombreuses études et même des méta-analyses confirmant l'intérêt de ces associations ^{2,9}.

Sur le visage et autres parties sensibles, le tacrolimus à 0.1% (y compris chez l'enfant) ou le pimecrolimus à 1% doivent être utilisés à raison de 2 fois par jour. Cette prescription est malheureusement encore hors AMM (et donc non remboursé dans le vitiligo) malgré de nombreuses études méthodologiquement très robustes ^{10,11}.

Sur le corps, un dermocorticoïde fort peut tout à fait remplacer le tacrolimus. Il doit être utilisé une fois par jour, le soir de préférence, et de façon séquentielle (par exemple 5j/7) ².

Bien que l'importance d'un stress oxydatif cellulaire soit clairement démontré dans le vitiligo, les traitements antioxydants en topique ou par voie orale n'avait jusqu'alors pas montré leur efficacité dans des études solides. En utilisant un antioxydant de dernière génération par voie orale (de la superoxyde dismutase (SOD) gastro-protégée), nous venons de montrer dans une étude randomisée versus placebo que l'association de cette SOD aux UVB spectre étroit permettait plus de 2 fois plus de repigmentation que les UVB avec le placebo (Passeron et al. *JEADV sous presse*). Compte tenu de l'excellente tolérance de cette SOD, elle peut tout à fait être conseillée en association aux UV et au traitement topique mais elle ne pourra en aucun cas se substituer à ce traitement.

Quelle est la place des greffes ?

Les greffes ont 2 principales indications dans le vitiligo. Elles peuvent être proposées, **après échec du traitement médical**, pour :

- _ les vitiligos stables depuis au moins 1 an ET localisé**
- _ les vitiligos segmentaires**

Il existe de nombreuses techniques ¹² ; suspensions épidermiques, succion épidermique puis greffe ; greffe de peau mince ; mini greffes ; culture *in vitro* de suspensions de kératinocytes

et de mélanocytes. Les suspensions épidermiques ont notre préférence et bénéficient maintenant de kits agréés qu'il est possible d'utiliser en cabinet.

Comment prévenir les récurrences ?

Il est important de savoir 40 à 50% des lésions de vitiligo récidivent dans la première année post repigmentation.

Pour les atteintes limitées (par exemple le visage) nous avons pu montrer que le tacrolimus 0,1% 2 fois /sem (sans nécessité d'exposition solaire) diminue le risque de 40% à 9,7%¹³. Les dermocorticoïdes selon le même schéma sont probablement aussi efficaces mais cela n'a pas été démontré.

Pour les atteintes diffuses, il est possible de discuter des UVB 1 à 2 fois / mois en entretien. Cette attitude, partagée par de nombreux experts, ne repose cependant pas sur des études. Certains traitements par voie systémique en cours de développement pourraient avoir un intérêt pour stopper l'évolution et les récurrences de vitiligo.

Quelle place pour la dermopigmentation et le maquillage médical ?

La dermopigmentation ne doit être proposée que pour les lèvres et les aréoles mammaires. Sur ces zones, le résultat esthétique est souvent très bon. Elle ne doit en aucun cas être proposée sur les autres parties du corps qui vont varier de couleur pendant l'année et parfois s'étendre ou se repigmenter. Le résultat est alors le plus souvent très inesthétique.

Le maquillage médical est toujours très utile. Il est démontré qu'il améliore significativement la qualité de vie des personnes ¹⁴. Il peut être proposé sur les zones résistantes mais aussi en attendant que le traitement médical permette la repigmentation. Les autobronzants sont également utiles, notamment pour les personnes ayant des phototypes relativement clairs.

Quand et comment proposer une dépigmentation ?

La dépigmentation peut se discuter pour des personnes ayant des surfaces dépigmentées de plus de 50%. Les produits dépigmentants chimiques tel que le MEBH (monobenzylether d'hydroquinone) ne sont plus disponibles en France. Les lasers dépigmentants ont montré une efficacité similaire (environ 70% de succès) après 1 à 3 séances. Des séances d'entretien après l'été sont souvent nécessaires, surtout sur les zones photo-exposées telles que le visage ¹⁵. Pour de petites zones la cryothérapie est une option intéressante ¹⁶.

Quelles sont les perspectives ?

Les perspectives sont nombreuses et certaines sont à un stade avancé de développement ¹⁷. Les inhibiteurs de la voie JAK sont les plus avancés et ont déjà montré des résultats positifs. Le ruxolitinib en crème a montré dans une étude multicentrique de phase 2 une belle efficacité sur le visage avec 57,6% des patients avec repigmentation >50% à 1 an et un tiers avec repigmentation >90% ¹⁸. L'efficacité est moindre sur le corps et le traitement reste décevant sur les mains et les pieds. Il est probable que ces résultats soient bien meilleurs lorsque la crème sera associée à des UVB, ce qui n'était pas le cas dans cette première étude. La

tolérance a été bonne avec essentiellement des réactions acnéiformes sur le visage, qualifiées de légères. Une étude de phase 3 chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans est en cours. Les inhibiteurs de JAKs par voie orale sont également en développement. Les études prospectives sont en cours. Ces traitements systémiques seront vraisemblablement réservés aux patients ayant des vitiligos étendus et/ou actifs.

D'autres traitements sont en développement mais dans des stades moins avancés. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	CIBLES	TRAITEMENT	STADE DE DÉVELOPPEMENT
1 ^{ère} génération	CXCL10	Anticorps	Preuve de concept chez la souris
		Statines	Résultats négatifs chez l'Homme
	JAK	Inhibiteurs de JAKs topiques et systémiques	Premiers résultats positifs chez l'Homme Essais prospectifs en cours
	TH1/TH17	Apremilast	Résultats étude randomisées négatifs
2 ^e génération		Anti-IL17	Etude pilote avec résultats négatifs
	HSP70	Injections d'ADN mutant	Etude de preuve de concept positive chez l'animal
	T RESIDENT MEMORY CELLS CXCR3 IL15	Anticorps	Preuve de concept positif chez l'animal
	NK / CD8 (NKG2)	Anticorps	0
	TREGS	IL2 faibles doses Activation de TREGS spécifiques	0 0
	PREVENTING INITIAL MELANOCYTE APOPTOSIS	Anticorps anti-CXCR3B	0
	STIMULATION OF REPIGMENTATION	Agonistes de WNT ou inhibiteurs de GSK3β en topique	Etude sur peau ex vivo chez l'Homme positive

Adapté de T. Passeron. *Lancet*. 2020;396:74-75

Bibliographie

1. van Geel N, Passeron T, Wolkerstorfer A, Speeckaert R, Ezzedine K. Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score (VSAS). *The British journal of dermatology* 2020;183:883-90.
2. Passeron T. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35:163-70.
3. Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Hynan LS, Pandya AG. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *The British journal of dermatology* 2019;180:193-4.
4. Ostovari N., Passeron T., Lacour JPh., Ortonne JP. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UVB exposure in difficult to treat sites. *Archives of dermatology* 2005;In press.
5. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *The British journal of dermatology* 2013;168:162-71.
6. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, et al. Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol* 2020;156:529-37.
7. Ju HJ, Han JH, Kim MS, et al. The long-term risk of lymphoma and skin cancer was not increased after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25,694 patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021.
8. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017;76:879-88.

9. Dong Y, Yang Q, Guo B, Zhu J, Sun X. The effects of tacrolimus plus phototherapy in the treatment of vitiligo: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2020.
10. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Archives of dermatology* 2004;140:1065-9.
11. Seneschal J, Duplaine A, Maillard H, et al. Efficacy and safety of tacrolimus 0.1% for the treatment of facial vitiligo: a multicenter randomized, double-blinded, vehicle-controlled study. *The Journal of investigative dermatology* 2021.
12. Ju HJ, Bae JM, Lee RW, et al. Surgical Interventions for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2021.
13. Cavalie M, Ezzedine K, Fontas E, et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *The Journal of investigative dermatology* 2015;135:970-4.
14. Hossain C, Porto DA, Hamzavi I, Lim HW. Camouflaging Agents for Vitiligo Patients. *J Drugs Dermatol* 2016;15:384-7.
15. Boukari F, Lacour JP, Ortonne JP, Bahadoran P, Passeron T. Laser-assisted depigmentation for resistant vitiligo: a retrospective case series with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:374-7.
16. van Geel N, Depaepe L, Speeckaert R. Laser (755 nm) and cryotherapy as depigmentation treatments for vitiligo: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1121-7.
17. Passeron T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. *Lancet* 2020;396:74-5.
18. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:110-20.

Points clefs :

- _ Les vitiligos en phase active doivent être traités en urgence
- _ La repigmentation du vitiligo est un processus long qui nécessite le plus souvent entre 6 et 24 mois de traitement
- _ Sans UV (naturels ou en cabines ou lampes), il est quasi impossible de repigmenter des vitiligos
- _ Le traitement de référence actuel est l'association de photothérapie et de traitement topique (inhibiteurs de la calcineurine ou dermocorticoïdes)
- _ Une fois la repigmentation obtenue, un traitement préventif peut se discuter
- _ De nombreux progrès sont en cours et sont d'ores et déjà disponibles dans le cadre d'essais thérapeutiques dans les centres d'expertise