



T. PASSERON
Service de Dermatologie, CHU, NICE.

Place du laser Excimer à 308 nm dans le traitement du vitiligo

Le laser Excimer à 308 nm émet un faisceau monochromatique situé dans le spectre des ultraviolets B (UVB). Plusieurs études ont maintenant démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans les formes localisées de vitiligo.

Le nombre de séances nécessaire semble inférieur à celui de la photothérapie conventionnelle et notamment des UVB à spectre étroit. La sélectivité du traitement permet par ailleurs de ne pas irradier la peau saine et prévient des hyperpigmentations péri-lésionnelles souvent inesthétiques et fréquemment observées avec la photothérapie conventionnelle.

Cependant, des résultats esthétiquement satisfaisants sont obtenus essentiellement dans les zones "UV sensibles" telles que le visage, le cou ou le tronc.

L'association avec d'autres thérapeutiques, notamment avec le tacrolimus en topique, donne des résultats très encourageants qui doivent être vérifiés sur de plus larges effectifs. Les effets secondaires à moyen et long terme d'une telle association sont encore inconnus et incitent donc à la plus grande prudence.

L'association de ce laser avec des dermocorticoïdes semble également être synergique tout en offrant plus de sécurité sur le long terme.

Malgré ces avantages indéniables, le laser Excimer à 308 nm reste aujourd'hui une technique chère, disponible dans très peu de centres en France, ce qui limite grandement son utilisation.

Le vitiligo est une dermatose fréquente caractérisée par une dépigmentation acquise. Souvent considéré à tort comme une dermatose bénigne, le vitiligo peut avoir un impact psychologique important et entraîner une baisse significative de la qualité de vie des patients atteints [1, 2]. La physiopathologie exacte du vitiligo est encore inconnue, mais des données récentes soulignent l'implication du système immunitaire dans la survenue des lésions [3].

Les thérapeutiques de première intention du vitiligo sont médicales et consistent essentiellement en la corticothérapie locale ou la photothérapie (expositions solaires, ultraviolets (UV)A + psoralènes (PUVA) ou UVB à spectre étroit) [4-7]. En deuxième intention, les différentes techniques de greffes peuvent être utiles chez des patients présentant un vitiligo stable et localisé [8]. Cependant, à l'heure actuelle, aucun traitement ne permet d'obtenir des résultats constamment satisfaisants.

Le laser Excimer à 308 nm est un laser d'utilisation relativement récente en dermatologie qui émet une longueur d'onde dans le spectre des UVB. Par sa sélectivité et son effet propigmentant et immunosuppresseur, le laser Excimer à 308 nm constitue une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement du vitiligo. L'intérêt théorique puis les résultats cliniques obtenus avec ce laser seront discutés pour essayer finalement de déterminer sa place dans l'arsenal thérapeutique du vitiligo.

■ INTERETS THÉORIQUES DU LASER EXCIMER A 308 NM DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO

Le laser Excimer émet une longueur d'onde de 308 nm fournie grâce à l'utilisation du gaz xénon-chlore (XeCl). Il s'agit d'un laser de classe IV. La transmission du faisceau se fait par un bras articulé. La taille des spots est variable, de 14 à 30 mm de diamètre selon les modèles. Ces caractéristiques techniques confèrent à ce laser plusieurs avantages par rapport aux photothérapies conventionnelles. Les fluences délivrées peuvent être bien plus importantes (> 2 J/cm²). L'intérêt de ces fortes fluences reste cependant très limité dans le

vitiligo où seules des fluences faibles sont utilisées. L'intérêt essentiel est de diriger le faisceau de façon sélective et de traiter ainsi spécifiquement les zones atteintes sans irradier la peau saine.

Dans le vitiligo, cette sélectivité limite le bronzage des zones non vitiligineuses fréquemment observé avec les autres photothérapies et qui est souvent à l'origine d'une augmentation très inesthétique du contraste entre peau saine et peau vitiligineuse. L'utilisation du bras articulé permet par ailleurs d'atteindre des zones jusque-là difficilement accessibles à la photothérapie telles que les plis ou les muqueuses. Cependant, l'utilisation d'un bras articulé et d'embouts de taille réduite limite la superficie des lésions à traiter.

L'utilisation d'un faisceau monochromatique de 308 nm de longueur d'onde confère de plus à ce laser des effets photobiologiques théoriquement supérieurs à ceux des UVB à spectre étroit. En effet, une des principales cibles des UVB est l'ADN des cellules épidermiques (kératinocytes, mélanocytes) et dans une moindre mesure dermiques (fibroblastes). L'ADN cellulaire d'un éventuel infiltrat cutané inflammatoire ou tumoral peut également être concerné. Ainsi, la réduction de la prolifération lymphocytaire T par apoptose cellulaire suite à des lésions sur l'ADN est un des principaux mécanismes d'action de la photothérapie UVB. Il a été démontré que 308 nm correspondent à la longueur d'onde la plus efficace pour créer des lésions sur l'ADN lymphocytaire [9]. Dans son étude, Novak montre que la dose nécessaire pour induire 50 % d'apoptose des lymphocytes T est de 95 mJ/cm² avec le laser Excimer à 308 nm contre 320 mJ/cm² avec les UVB spectre étroit [10]. Le mécanisme d'action sur le vitiligo est cependant le plus discuté et le plus complexe. La stimulation de la migration et de la prolifération mélanocytaire à partir des niches situées dans les follicules pileux est certainement un facteur prépondérant. Cette stimulation passe probablement par une action directe des UV sur les mélanocytes, mais également par l'action des cytokines sécrétées par les kératinocytes. Les récents travaux sur l'origine auto-immune du vitiligo soulignent également l'implication probable de l'action immunosuppressive des UV dans la repigmentation des plaques vitiligineuses.

En dehors de l'émission d'une longueur d'onde monochromatique de 308 nm, le laser Excimer diffère également des lampes utilisées pour la photothérapie conventionnelle par une émission de photons de façon intense et discontinue (durée de tir de 60 ns avec une fréquence de répétition de 200 Hz). Il est important de noter qu'à ce jour aucune étude

n'a évalué les effets spécifiques de ce laser sur la peau humaine *in vivo*. Ainsi, les effets photobiologiques spécifiques de cette nouvelle technique (apoptose, effet immunomodulateur, action sur les cellules dendritiques et sur la pigmentation mais également effets carcinologiques) ne peuvent être qu'extrapolés à partir des études expérimentales et des effets de la photothérapie UVB à spectre étroit.

■ TRAITEMENT DU VITILIGO PAR LASER EXCIMER A 308 NM EN MONOTHERAPIE

L'intérêt du laser Excimer à 308 nm dans le traitement du vitiligo a été rapporté pour la première fois par Baltas *et al.* [11]. Depuis, plusieurs études ont montré l'intérêt du laser Excimer à 308 nm dans le traitement du vitiligo [12-16]. Ces études sont résumées dans le *tableau 1*.

Les fluences utilisées sont faibles (début entre 50 et 200 mJ/cm²). Une à trois séances hebdomadaires pour une durée de 1 à 6 mois ont été réalisées selon les séries. Le nombre de plaques présentant une repigmentation à la fin du traitement est excellent (57 à 100 %). Cependant, seul le pourcentage de lésions parvenant à un taux de repigmentation supérieur à 75 % doit être retenu, car il correspond à un résultat esthétiquement satisfaisant. En moyenne 20 à 30 % des plaques traitées parviennent à un tel résultat, mais certaines séries montrent des résultats plus discordants (allant de 0 à 75 %). Parmi les facteurs influençant la réponse thérapeutique, la localisation semble jouer un rôle prépondérant. Dans leur étude, Taneja *et al.* obtiennent une repigmentation supérieure à 75 % sur toutes les plaques du visage (*fig. 1 et 2*) contre aucune sur les mains et les pieds [14]. Dans la série que nous avons réalisée, il existe une différence statistiquement significative entre les résultats obtenus entre les zones "UV résistantes" (extrémités et saillies osseuses) et les autres localisations (zones "UV sensibles") pour lesquelles les résultats sont nettement supérieurs [16]. La variabilité des résultats observés dans certaines études dépend très certainement en grande partie du choix des localisations traitées.

Les séances peuvent se faire à raison de 1, 2 ou 3 fois par semaine. Le taux de repigmentation semble en effet lié au nombre total de séances et non pas à leur fréquence [17]. Il est difficile de savoir si la repigmentation obtenue est stable dans le temps, d'autant que le suivi des études actuelles est peu important, voire nul. Toutefois, dans une série récente, aucune dépigmentation n'a été observée après un an de suivi, ce qui laisse présager d'une relative stabilité des résultats [15].



Auteurs	Nb de patients	Nb de patients ayant terminé l'étude	Nb de plaques finalement traitées	Nb de séances hebdo.	Durée du traitement (en semaines)	Plaques ayant repigmenté	Plaques avec repigmentation > 75 %	Effets secondaires	Suivi
Spencer <i>et al.</i> [12]	18	6	11	3	4	82 %	18 %	Erythème	NR
Baltas <i>et al.</i> [13]	6	4	4	2	24	100 %	75 %	Erythème, prurit	Pas de dépigmentation à 3 mois
Taneja <i>et al.</i> [14]	18	15	18	2	16	100 %	33 %	Erythème	NR
Esposito <i>et al.</i> [15]	24	24	NR	2	36	79 %	29 %	Erythème, prurit	Pas de dépigmentation à 12 mois
Ostovari <i>et al.</i> [16]	35	31	52	2	12	88 %	27 %	Erythème, 5 lésions bulleuses	Pas de dépigmentation à 1 mois
Kawalek <i>et al.</i> [20]	8	6	10 Excimer + placebo 10 Excimer + tacrolimus	3	8	100 % 100 %	20 % Excimer + placebo 50 % Excimer + tacrolimus	Erythème, 1 lésion bulleuse Picotements et brûlures avec tacrolimus	NR
Passeron <i>et al.</i> [19]	14	14	20 Excimer seul 23 Excimer + tacrolimus	2	12	85 % 100 %	20 % Excimer seul 70 % Excimer + tacrolimus	Erythème, 4 lésions bulleuses (2 et 2) Picotements avec tacrolimus (5 cas)	Pas de dépigmentation à 1 mois
Choi <i>et al.</i> [24]	69	50	108	2	15	72 %	15,7 % (33 % sur visage et cou, 0 % sur extrémités et saillies osseuses)	Erythème symptomatique (11 %), bulles (11 %)	NR
Hadi <i>et al.</i> [25]	32	55	55	2	15	100 %	53 % (71 % sur visage, 0 sur mains et pieds)	NR	NR
Hong <i>et al.</i> [22]	8	8	23 Excimer 23 NBUVB	2	10	57 % 53 %	0 % (17 % avec repigmentation > 50 %) 0 % (0 % avec repigmentation > 50 %)	NR	NR

DEM: dose érythémateuse minimale ; NR: non renseigné ; NBUVB: ultraviolets B spectre étroit.

Tableau 1: Traitement du vitiligo par le laser Excimer à 308 nm.

Enfin, la tolérance du traitement est généralement bonne avec des effets secondaires immédiats limités à un érythème et à de rares lésions bulleuses.

■ TRAITEMENTS COMBINÉS

Le tacrolimus en application topique a récemment montré des résultats encourageants dans le traitement du vitiligo [18]. Les meilleurs résultats ont cependant été obtenus chez les sujets ayant eu une exposition solaire concomitante. Deux études pilotes récentes ont donc évalué si le laser Excimer à 308 nm et le tacrolimus avaient un effet synergique (*fig. 3*). Ces études ont comparé l'efficacité du laser Excimer associé

au tacrolimus pommade à 0,1 % au laser Excimer en monothérapie [19] ou associé à un placebo [20]. Dans la première série, 2 séances hebdomadaires étaient réalisées contre 3 dans la seconde. Dans les 2 cas, 24 séances au total étaient effectuées et le tacrolimus était appliqué de façon biquotidienne. Les résultats obtenus étaient comparables et montraient une plus grande efficacité et des réponses plus rapides avec le traitement combiné par rapport au laser seul. La tolérance était bonne et les effets secondaires immédiats limités à un érythème constant et de rares manifestations bulleuses ou prurigineuses. Cependant, bien que les résultats obtenus soient très encourageants, il est nécessaire de les vérifier sur de plus larges effectifs et de s'assurer de l'absence d'effets secondaires (notamment carcinologiques) à moyen et long terme.



Fig. 1 : Vitiligo du visage. **A :** avant traitement, **B :** 1 mois après 24 séances de laser Excimer à 308 nm.



Fig. 2 : Vitiligo segmentaire. **A :** avant traitement, **B :** 1 mois après 24 séances de laser Excimer à 308 nm.

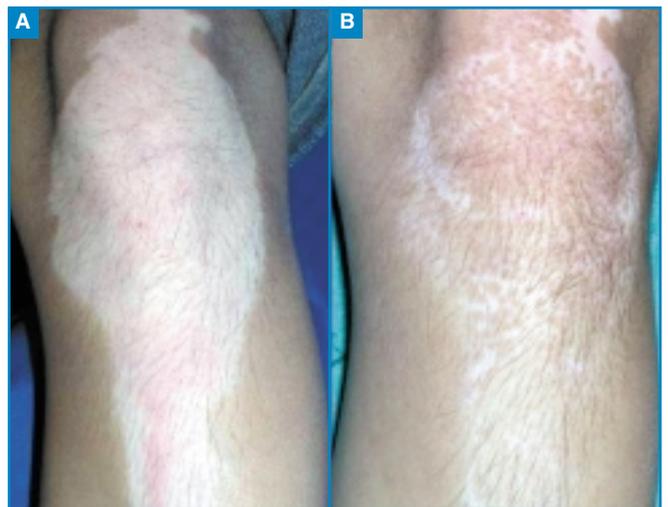


Fig. 3 : Vitiligo du genou et de la jambe. **A :** avant traitement, **B :** aspect après 30 séances de laser Excimer à 308 nm associées à 2 applications quotidiennes de tacrolimus pommade à 0,1 %.

Cela limite donc pour l'instant cette association dans le cadre d'essais contrôlés.

Aucune étude n'a encore évalué l'intérêt de l'association du laser excimer à 308 nm et des dermocorticoïdes. La combinaison des UVA avec un dermocorticoïde est clairement supérieure aux UVA ou aux dermocorticoïdes en monothérapie [21]. D'une façon générale une approche utilisant plusieurs traitements synergiques apparaît aujourd'hui nécessaire pour espérer un pourcentage optimal de repigmentation dans le vitiligo. Dans notre expérience, l'association du laser excimer à 308 nm à une application quotidienne d'un dermocorticoïde (généralement de classe 2) apparaît supérieur au laser en monothérapie et semble proche des résultats obtenus en association avec le tacrolimus pommade (données non publiées).

II PLACE DU LASER EXCIMER PARMIS LES AUTRES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Si l'efficacité du laser Excimer à 308 nm dans le traitement du vitiligo est aujourd'hui indiscutable, sa place par rapport aux options thérapeutiques est encore difficile à définir. En effet, une seule étude a comparé le laser Excimer aux UVB à spectre étroit dans le traitement du vitiligo. Il s'agit d'une étude pilote comparative intra-individuelle qui semble montrer la supériorité du laser Excimer à 308 nm vis-à-vis des UVB à spectre étroit en termes de rapidité et de pourcentage de repigmentation [22]. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés sur une plus large série de patients. Toutefois, les indications de la photothérapie "conventionnelle" et du laser excimer à 308 nm sont complémentaires. Alors que la photothérapie "conventionnelle" est plus adaptée à des vitiligos extensifs, le laser Excimer à 308 nm par ses embouts de taille réduite ne permet de traiter que des lésions qui ne dépassent pas 20 % de la surface corporelle totale.

L'efficacité du laser Excimer à 308 nm semble par ailleurs supérieure à celle des divers traitements topiques (dermocorticoïdes, calcipotriol, tacrolimus et pimécrolimus) dont les indications sont également les formes localisées de vitiligo. Cependant, aucune étude comparative n'est à ce jour disponible et il convient d'être très prudent lorsque l'on compare les résultats de deux études différentes, spécialement dans le vitiligo où plusieurs facteurs (notamment la localisation des plaques traitées) sont capables de grandement influencer les résultats obtenus.

Par ailleurs, le laser Excimer à 308 nm est une technologie encore chère à l'achat et à l'entretien. Même si le nombre de

- ▶ Le laser Excimer à 308 nm émet un faisceau monochromatique dans le spectre des ultraviolets B.
- ▶ Il permet un traitement sélectif des lésions, mais ne peut traiter des lésions supérieures à 20 % de la surface corporelle totale.
- ▶ Son efficacité et sa bonne tolérance sont démontrées dans le traitement du vitiligo. Le traitement des extrémités et des saillies osseuses ne permet pas d'obtenir des résultats esthétiquement satisfaisants et ne sont donc pas des bonnes indications.
- ▶ Les traitements combinés donnent des résultats très encourageants. Malgré de très bons taux de repigmentation, l'association avec le tacrolimus pommade doit être considérée avec une grande prudence du fait de l'absence de données sur les risques (notamment carcinologiques) au long terme. L'association avec des dermocorticoïdes semble également synergique et moins risquée.
- ▶ Le laser Excimer à 308 nm reste une technique chère et disponible dans peu de centres, ce qui limite ses indications.

séances est moins élevé qu'avec la photothérapie conventionnelle, elles imposent au patient des déplacements au moins hebdomadaires jusqu'au centre qui dispose de ce laser et qui se situe parfois à plusieurs dizaines de kilomètres du domicile. Le coût est également beaucoup plus élevé que celui des traitements topiques et notamment des dermocorticoïdes. Ainsi, le rapport coût/efficacité est nettement en faveur des autres options thérapeutiques. Le développement des lampes à 308 nm dont le coût est très inférieur à celui des lasers apparaît comme une alternative intéressante qui pourrait être utilisée en pratique libérale. Les résultats obtenus avec ces lampes dans le traitement du vitiligo semblent globalement similaires à ceux obtenus avec les lasers Excimer à 308 nm [23]. Les données sont malheureusement beaucoup plus restreintes qu'avec le laser Excimer. L'utilisation de ces lampes et les études évaluant leur réelle efficacité devraient néanmoins être plus conséquentes dans un avenir proche.

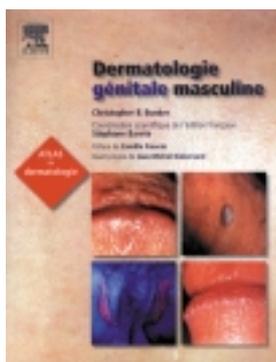
II CONCLUSION

Le laser excimer à 308 nm a maintenant montré son efficacité et son excellente tolérance dans le traitement du vitiligo. Cependant, ce laser doit être proposé sur des vitiligos peu étendus et essentiellement dans les zones "UV sensibles" qui seules ont montré des pourcentages de repigmentation esthétiquement corrects. Son coût relativement élevé et le faible nombre de centres disposant de cette technologie limitent encore malheureusement son utilisation. ■

Bibliographie

- KENT G, AL'ABADIE M. Psychologic effects of vitiligo: a critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 895-8.
- PARSAD D, PANDHI R, DOGRA S, KANWAR AJ, KUMAR B. Dermatology Life Quality Index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. *Br J Dermatol*, 2003; 148: 373-4.
- ONGENAE K, VAN GEEL N, NAEYAERT JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2003; 16: 90-100.
- NJOO MD, SPULS PI, BOS JD, WESTERHOF W, BOSSUYT PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1532-40.
- MOFTY ME, ZAHER H, ESMAT S *et al.* PUVA and PUVB in vitiligo – are they equally effective? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2001; 17: 159-63.
- SCHERSCHUN L, KIM JJ, LIM HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 999-1003.
- TANEJA A. Treatment of vitiligo. *J Dermatolog Treat*, 2002; 13: 19-25.
- VAN GEEL N, ONGENAE K, NAEYAERT JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology*, 2001; 202: 162-6.
- DE WITH A, GREULICH KO. Wavelength dependence of laser-induced DNA damage in lymphocytes observed by single-cell gel electrophoresis. *J Photochem Photobiol B*, 1995; 30: 71-6.
- NOVAK Z, BONIS B, BALTAS E *et al.* Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B*, 2002; 67: 32-8.
- BALTAS E, NAGY P, BONIS B *et al.* Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol*, 2001; 144: 1266-7.
- SPENCER JM, NOSSA R, AJMERI J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46: 727-31.
- BALTAS E, CSOMA Z, IGNACZ F, DOBOZY A, KEMENY L. Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol*, 2002; 138: 1619-20.
- TANEJA A, TREHAN M, TAYLOR CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol*, 2003; 42: 658-62.
- ESPOSITO M, SODA R, COSTANZO A, CHIMENTI S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol*, 2004; 29: 133-7.
- OSTOVARI N, PASSERON T, ZAKARIA W *et al.* Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg Med*, 2004; 35: 152-6.
- HOFER A, HASSAN AS, LEGAT FJ, KERL H, WOLF P. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br J Dermatol*, 2005; 152: 981-5.
- LEPE V, MONCADA B, CASTANEDO-CAZARES JP, TORRES-ALVAREZ MB, ORTIZ CA, TORRES-RUBALCAVA AB. A Double-blind Randomized Trial of 0.1 % Tacrolimus vs 0.05 % Clobetasol for the Treatment of Childhood Vitiligo. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 581-5.
- PASSERON T, OSTOVARI N, ZAKARIA W *et al.* Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1065-9.
- KAWALEK AZ, SPENCER JM, PHELPS RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg*, 2004; 30: 130-5.
- WESTERHOF W, NIEUWEBOER-KROBOTOVA L, MULDER PG, GLAZENBURG EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1061-6.
- HONG SB, PARK HH, LEE MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci*, 2005; 20: 273-8.
- LEONE G, IACOVELLI P, PARO VIDOLIN A, PICARDO M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003; 17: 531-7.
- CHOI KH, PARK JH, RO YS. Treatment of Vitiligo with 308-nm xenon-chloride excimer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas. *J Dermatol*, 2004; 31: 284-92.
- HADI SM, SPENCER JM, LEBWOHL M. The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg*, 2004; 30: 983-6.

Dermatologie génitale masculine



Auteur: Christopher B. Bunker

Coordinateur scientifique de l'édition française: Stéphane Barete.

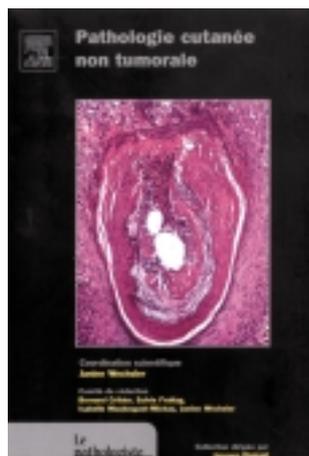
Etablir un diagnostic précis, déterminer une prise en charge adaptée, tels sont les objectifs de **Dermatologie génitale masculine**. Cet ouvrage fait le point sur l'ensemble des dermatoses génitales rencontrées chez

l'homme, en insistant sur l'importance de l'observation. Plus de 700 illustrations forment un atlas d'excellente qualité qui constitue un fond précieux et nouveau sur les dermatoses génitales chez l'homme. Il permet de visualiser des maladies rarement illustrées comme le psoriasis anogénital, le lichen plan ou la balanite de Zoon.

Traduction de *Male Genital Skin Disease*, coordonnée par Stéphane Barete. ■

320 p. Prix: 100 €. Elsevier, Paris.

Pathologie cutanée non tumorale



Coordination scientifique: Dr Janine Wechsler.

Cet ouvrage concerne la partie la plus spécifique de la dermatopathologie inflammatoire et dégénérative. Il fournira au pathologiste les bases de raisonnement et de connaissance indispensables pour progresser avec plus de facilité.

La méthode d'analyse est fondée sur la topographie des lésions observées sur la vue panoramique de la biopsie. Elle définit des groupes lésionnels qui sont souvent en corrélation avec la présentation clinique.

Doté de plus de 650 illustrations, dont 115 en couleur, cet ouvrage propose également un arbre décisionnel pour guider la démarche diagnostique et la rédaction des comptes rendus. ■

980 p. Prix: 65 €. Elsevier, Paris.