

Le dossier – Vitiligo

Physiopathologie du vitiligo

RÉSUMÉ: Le vitiligo est une pathologie inflammatoire chronique responsable d'une dépigmentation de la peau. La compréhension de la maladie connaît à ce jour un dynamisme important, permettant ainsi d'ouvrir une nouvelle ère dans le développement thérapeutique.

La physiopathologie du vitiligo a attiré l'attention des chercheurs pendant des années et de nombreuses avancées ont été réalisées du point de vue de la clarification de l'interaction entre les différents facteurs entraînant la formation de macules dépigmentées. L'interaction complexe entre l'épiderme contenant les mélanocytes et le système immunitaire permet ainsi de mieux caractériser les signaux conduisant à la perte des mélanocytes.

Des avancées récentes ont également permis de mieux comprendre le rôle complexe joué par un sous-type spécifique de cellules T : les cellules mémoires T résidentes.



J. SENESCHAL^{1,2}, K. BONIFACE²

1 Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

2 Univ. Bordeaux, Inserm, BMGIC, U1035, BORDEAUX.

La physiopathologie du vitiligo est complexe et implique de nombreux facteurs associés (prédispositions génétiques, facteurs environnementaux, anomalies intrinsèques des mélanocytes) conduisant à une activation exagérée de la réponse immunitaire innée et adaptative (**fig. 1**) [1, 2].

Des études récentes ont permis de comprendre plus en détail l'architecture génétique du vitiligo. Ainsi, il est considéré que le risque global de vitiligo lié à la prédisposition génétique est fort, correspondant à environ 80 % du risque alors que les facteurs environnementaux comptent pour 20 %. En effet, quatre études d'association pangénomiques à grand échelle, dont trois réalisées sur des populations européenne et nord-américaine et une sur population asiatique (chinoise), ont identifié une cinquantaine de gènes de susceptibilité au vitiligo. Parmi ces gènes, la plupart sont associés à des protéines en lien avec la réponse immunitaire innée, adaptative ou régulatrice. D'autres régulent l'apoptose cellulaire et, enfin, certains codent pour des protéines régulant la fonction mélanocytaire [3].

Stress oxydatif, mélanocytes et réponse immunitaire innée

Depuis de très nombreuses années, il a été considéré que les mélanocytes localisés au niveau des zones encore non lésionnelles des patients atteints de vitiligo sont plus sensibles au stress oxydatif. En effet, les mélanocytes réagissent de façon plus importante au stress en libérant des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), associés à un déséquilibre du système antioxydant. Les mélanocytes sont ainsi plus sensibles aux stimuli pro-oxydants. Cette accumulation de ROS va entraîner plusieurs événements intracellulaires comme des anomalies de l'ADN, une apoptose prématurée libérant de nombreux peptides antigéniques ainsi qu'une anomalie de la fonction mélanocytaire et de la production de mélanine.

Les mélanocytes vont également produire des signaux pro-inflammatoires comme des signaux de danger et des chimiokines, conduisant à l'activation du système immunitaire et au recrutement de cellules immunes [1]. Parmi ces signaux de danger, la protéine de choc thermique inductible 70 (HSP70i),

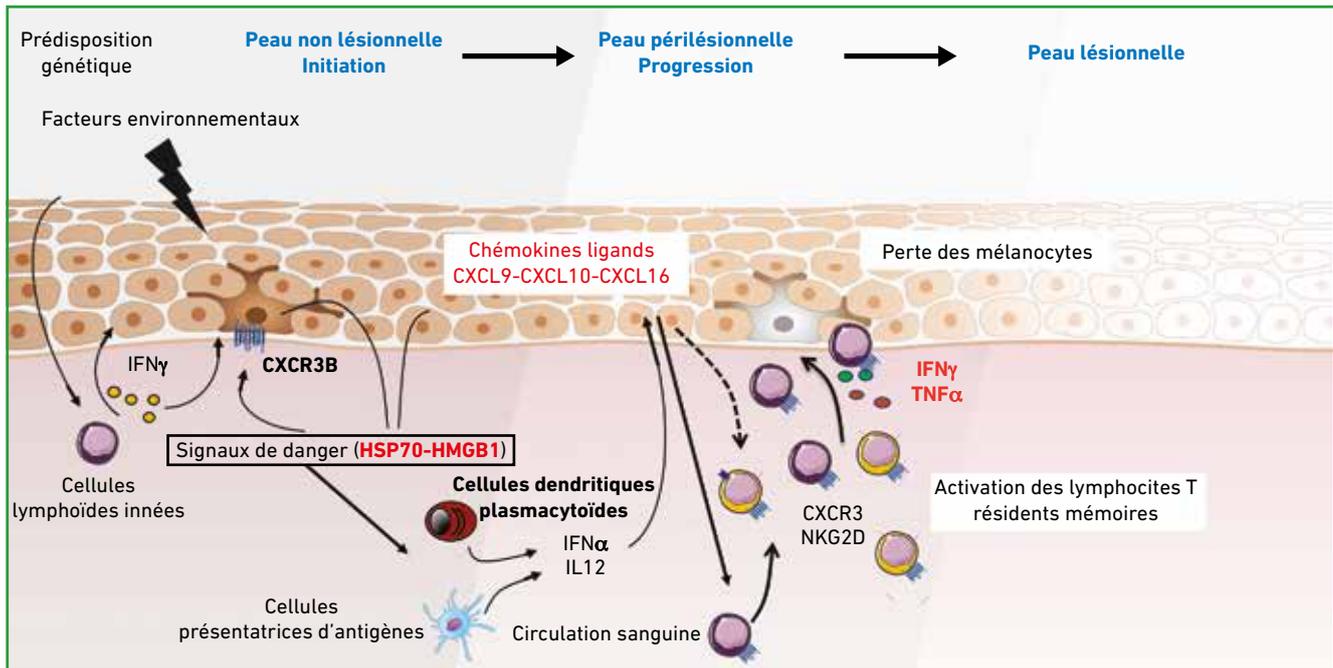


Fig. 1 : Mécanisme physiopathologique du vitiligo. Chez un individu prédisposé sur le plan génétique et sous l'action de facteurs environnementaux, les cellules épidermiques, kératinocytes et mélanocytes vont induire la production de signaux de danger (ex. : HSP70); l'activation du système immunitaire inné avec implication des cellules lymphoïdes innées produisant l'IFN γ ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes produisant l'IFN α vont induire la production de chémokines comme CXCL9 ou CXCL10 par les cellules épidermiques. Les mélanocytes exprimant la sous-unité CXCR3B peuvent être impactés par l'interaction avec ces ligands. L'ensemble va induire l'activation locale de lymphocytes TRM et le recrutement d'autres populations lymphocytaires produisant l'IFN γ et le TNF α conduisant à la perte des mélanocytes au niveau des zones lésionnelles.

la calréticuline (CRT) ou la protéine de groupe de haute mobilité B1 (HMGB1) sont les plus évaluées dans le vitiligo [4-6]. Cette production de signaux de danger dans l'environnement extracellulaire pourrait être responsable du lien entre le stress cellulaire et la réponse auto-immune dirigée contre les mélanocytes dans le vitiligo, et pourrait donc représenter des cibles potentielles très intéressantes pour prévenir l'initiation de l'auto-immunité à l'origine de la maladie. En effet, HMGB1 peut induire la production de chimiokines, telles que le ligand (motif C-X-C) CXCL16 ou l'interleukine IL8 par les cellules épidermiques (mélanocytes et kératinocytes), importantes pour le recrutement des cellules immunitaires. De son côté, la calréticuline induirait l'apoptose des mélanocytes et la libération de débris membranaires importants pour l'immunogénicité.

Les kératinocytes jouent également un rôle important dans la physiopathologie

du vitiligo. Des altérations structurelles des kératinocytes ont été observées dans la peau non lésée des patients avec un épaissement anormal de l'épiderme dû à une augmentation de la couche épineuse. Au niveau périlésionnel (en bordure immédiate des lésions, où les mélanocytes sont encore présents), les kératinocytes présentent dans cet environnement pro-inflammatoire la capacité de produire de nombreux facteurs comme le *stem cell factor* (SCF), l'endothéline-1 (ET-1) et des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1 β , l'IL6 et le facteur de nécrose tumorale TNF α .

L'épiderme lésionnel présente également des niveaux anormaux de facteurs importants dans la régulation des ROS. Des altérations des kératinocytes basaux et suprabasaux, en particulier une dégénérescence vacuolaire et une spongieuse, sont parfois retrouvées. On sait maintenant que ces kératinocytes altérés jouent un rôle clé dans la pro-

duction et la sécrétion des chimiokines responsables du recrutement des lymphocytes T dans la peau, notamment les CXCL9 et CXCL10, induites par l'IFN γ (une cytokine importante dans la physiopathologie du vitiligo), qui se lie à leur récepteur le CXCR3, présent sur les cellules immunitaires et en particulier les lymphocytes T.

Par ailleurs, les signaux de danger produits localement sont responsables de l'activation du domaine pyrine de protéines de la famille des récepteurs de type NOD (NLR), telle NLRP3, une protéine activatrice de l'inflammasome. Ce sont des molécules centrales de la régulation de l'immunité innée et le NLRP3 potentialise la sécrétion d'IL1 β et d'IL18. Une autre signature inflammatoire innée est également retrouvée augmentée dans les zones périlésionnelles de vitiligo : la voie de l'IFN α . Celle-ci est liée à la présence de cellules dendritiques plasmacytoïdes productrices d'IFN α poten-

Le dossier – Vitiligo

tialisant la production de chimiokines comme le CXCL9 et le CXCL10 par les cellules épidermiques [7]. Ces signaux vont permettre l'activation des cellules présentatrices d'antigènes au niveau cutané ainsi que la production de chimiokines permettant de renforcer le recrutement au niveau du site périlésionnel d'autres populations immunitaires.

Par ailleurs, il a été récemment démontré la présence au niveau des zones de vitiligo de lymphocytes immunitaires appelés "innés" de type 1 (ILC1) capables de répondre à des stimuli non spécifiques et produisant probablement de façon très précoce des quantités importantes d'IFN γ [8].

Réponse immunitaire adaptative au cours du vitiligo : une mémoire cutanée

Suite à ces événements initiaux, le vitiligo est caractérisé par la présence d'un infiltrat lymphocytaire T localisé proche de l'épiderme et des mélanocytes résiduels. Cependant, des travaux récents ont mis en évidence la présence au niveau cutané d'une population lymphocytaire appelée lymphocytes T mémoires résidents (T_{RM}). La présence de cette population lymphocytaire au cours du vitiligo permet notamment d'expliquer la récurrence des lésions sur des sites anatomiques précédemment affectés et ayant repigmenté.

Les lymphocytes T_{RM} présentent un phénotype de type mémoire, ils sont caractérisés par un programme transcriptionnel spécifique et expriment des marqueurs de surface cellulaire caractéristiques, tels que le CD69, CD103 ou le CD49a nouvellement identifié, ce dernier marqueur définissant un sous-ensemble de cellules T_{RM} ayant des propriétés cytotoxiques et sécrétant des taux élevés d'IFN γ [9, 10]. Il est désormais clair que le micro-environnement joue un rôle crucial dans la formation et la régulation des lymphocytes T_{RM}. En effet, l'expression du

CD103 dépend du facteur de croissance *transforming growth factor* (TGF) β , et un nombre croissant d'études fait état de l'implication de plusieurs cytokines impliquées dans l'homéostasie (IL15) ou le phénotype inflammatoire des cellules T (IL12, IL18, IL33, IFN γ , TNF α) au cours de la différenciation ou de la régulation des lymphocytes TRM [11, 12]. Par conséquent, en raison de leur rôle fonctionnel dans la pathogenèse du vitiligo, le ciblage de ce sous-ensemble de cellules T apparaît comme une stratégie thérapeutique fiable.

Le vitiligo : une réponse inflammatoire principalement de type 1

Le vitiligo est constamment associé à une infiltration de cellules immunitaires, notamment caractérisée par la présence de cellules T CD8 au profil immunitaire de type 1, produisant des taux élevés d'IFN γ et de TNF α . Ces cellules T sont caractérisées par l'expression du récepteur de chimiokine CXCR3 et pourraient répondre aux ligands du CXCR3, comme le CXCL9 ou le CXCL10, fortement exprimés au niveau cutané chez les patients. Par conséquent, le ciblage des axes CXCR3-CXCL9 et CXCL10 dans le vitiligo semble être une stratégie thérapeutique prometteuse dans le vitiligo [13, 14]. Notre groupe a récemment montré que le récepteur NKG2D (*natural killer group 2 member D*) définissait un sous-ensemble de cellules T CD8 mémoires très fonctionnelles au cours du vitiligo et pourrait représenter une cible thérapeutique potentielle [15].

Les cytokines de la réponse de type 1 semblent être des médiateurs clés de la perte de mélanocytes dans le vitiligo et participent à chaque étape de la pathogenèse. Les voies immunitaires IFN γ et TNF α sont les plus étudiées à ce jour dans le vitiligo, et semblent essentielles pour l'initiation et la progression de la maladie. La liaison de l'IFN γ à son récepteur induit une signalisation dépendante

de la voie Janus kinase (JAK) et transducteur de signal et activateur de transcription (STAT), en particulier l'activation des JAK1/2 et STAT1. En revanche, la liaison du TNF α à ses récepteurs (super-famille des récepteurs du TNF : TNFR1 ou TNFR2) induit principalement l'activation des voies des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et du facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B).

De façon intéressante, le ciblage des JAK apparaît comme une stratégie prometteuse pour traiter les patients [16]. Des études récentes ont démontré que l'IFN γ induit la production des ligands CXCL9 et CXCL10 par les kératinocytes, amplifiant ainsi l'inflammation et le recrutement de cellules immunitaires exprimant CXCR3 qui favoriseront la progression du vitiligo. L'IFN γ et le TNF α ont également un impact direct sur la fonction des mélanocytes en diminuant le processus de pigmentation. Des études *in vitro* ont montré que le traitement avec des niveaux physiologiques d'IFN γ inhibe l'expression des gènes en lien avec la mélanogenèse et bloque la maturation des mélanosomes. Il a été récemment démontré que les mélanocytes sont capables d'exprimer l'isoforme B du CXCR3, les rendant plus sensibles à l'apoptose en réponse au CXCL10 [8]. Nous avons de plus récemment démontré que l'activité combinée de l'IFN γ et du TNF α induit la perturbation de l'expression de la cadhérine E, principale protéine responsable de l'adhésion des mélanocytes aux kératinocytes, entraînant leur déstabilisation et leur détachement [17].

Outre l'impact de la voie de signalisation IFN γ sur la pathogenèse du vitiligo, d'autres cytokines et voies de signalisation qui leur sont associées ont été suggérées pour jouer un rôle dans le vitiligo. Par exemple, des études ont montré des niveaux élevés d'IL17 et d'IL23 dans le sérum et/ou la peau des patients atteints de vitiligo. L'IL17 pourrait avoir un impact sur la fonction et la survie des mélanocytes. Cependant, cibler spéci-

I Le dossier – Vitiligo

fiquement l'IL17 au cours du vitiligo ne semble pas démontrer un bénéfice majeur pour les patients [18].

Défaut de régulation immunitaire au cours du vitiligo

Comme toute pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une réponse exagérée du système immunitaire, le vitiligo est associé à une perturbation des systèmes de régulation immunitaire. En effet, les récentes études pangénomiques à grande échelle (GWAS) ont identifié un polymorphisme de FOXP3, le facteur de transcription principal des cellules T dites régulatrices (Tregs), dans le vitiligo, mais également de facteurs de régulation tels que le CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), l'IL10 et le TGFβ. Cependant, on ne sait toujours pas avec certitude si ce défaut des systèmes de régulation chez les patients résulte d'une migration réduite des lymphocytes Tregs dans la peau et/ou d'une perte de la fonction suppressive de ces cellules, qui serait en faveur de l'activité effectrice exacerbée des lymphocytes T CD8.

Une étude a démontré qu'une expression cutanée accrue de la chimiokine CCL22 induit la migration de lymphocytes Tregs dans la peau, entraînant une repigmentation dans des modèles murins de dépigmentation, suggérant que CCL22 pourrait être une stratégie pour le vitiligo [19].

Conclusion

La meilleure compréhension des mécanismes immunopathologiques du vitiligo et des voies majeures conduisant à la perte des mélanocytes permet ainsi la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de thérapies

ciblées pour cette pathologie impactant de façon majeure la qualité de vie des patients et qui, pour l'instant, reste en manque de thérapeutiques efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

- PICARDO M, DELL'ANNA ML, EZZEDINE K *et al.* Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*, 2015;1:15011.
- EZZEDINE K, ELEFTHERIADOU V, WHITTON M *et al.* Vitiligo. *Lancet*, 2015;386:74-84.
- ROBERTS GHL, SANTORICO SA, SPRITZ RA. The genetic architecture of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020;33:8-15.
- CUI T, ZHANG W, LI S *et al.* Oxidative Stress-Induced HMGB1 Release from Melanocytes: A Paracrine Mechanism Underlying the Cutaneous Inflammation in Vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2174-2184.e4.
- MOSENSEN JA, ZLOZA A, NIELAND JD *et al.* Mutant HSP70 Reverses Autoimmune Depigmentation in Vitiligo. *Sci Transl Med*, 2013;5:174ra28.
- JACQUEMIN C, RAMBERT J, GUILLET S *et al.* Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *Br J Dermatol*, 2017;177:1367-1375.
- BERTOLOTTI A, BONIFACE K, VERGIER B *et al.* Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014;27:398-407.
- TULIC MK, CAVAZZA E, CHELI Y *et al.* Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell auto-reactivity in vitiligo. *Nat Commun*, 2019;10:2178.
- CHEUK S, SCHLUMS H, GALLAIS SÉRÉZAL I *et al.* CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*, 2017;46:287-300.
- BONIFACE K, JACQUEMIN C, DARRIGADE AS *et al.* Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*, 2018;138:355-364.
- RICHMOND JM, STRASSNER JP, RASHIGHI M *et al.* Resident memory and recirculating memory T cells cooperate to maintain disease in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2019;139:769-778.
- RICHMOND JM, STRASSNER JP, ZAPATA L *et al.* Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med*, 2018;10:eaam7710.
- RASHIGHI M, AGARWAL P, RICHMOND JM *et al.* CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*, 2014;6:223ra23.
- RASHIGHI M, HARRIS JE. Interfering with the IFN-γ/CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med*, 2015;3:343.
- JACQUEMIN C, MARTINS C, LUCCHESI F *et al.* NKG2D defines a subset of skin effector memory CD8 T cells with pro-inflammatory functions in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2020;140:1143-1153.e5.
- ROSMARIN D, PANDYA AG, LEBWOHL M *et al.* Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;396:110-120.
- BOUKHEDOUNI N, MARTINS C, DARRIGADE AS *et al.* Type-1 cytokines regulate matrix metalloprotease-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*, 2020;5:e133772.
- SPEECKAERT R, MYLLE S, VAN GEEL N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019;32:842-847.
- POOLE ICL, MEHROTRA S. Replenishing Regulatory T Cells to Halt Depigmentation in Vitiligo. *J Invest Dermatol Symp ProcS*, 2017;18:S38-S45.

J. Seneschal est orateur, investigateur et/ou consultant d'AbbVie, Calypso Biotech, Bristol Myers Squibb, Incyte Corporation, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Sanofi, Sun Pharmaceuticals et Viela Bio.

K. Boniface est consultante pour Calypso Biotech.

J. Seneschal et K. Boniface ont déposé des brevets sur les inhibiteurs de Mmp9 et leurs utilisations dans la prévention ou le traitement d'un trouble de dépigmentation, et sur un modèle tridimensionnel de trouble de dépigmentation en condition inflammatoire.