

Le dossier – Vitiligo

Vitiligo : prise en charge et perspectives thérapeutiques

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 cours de développement et pour certaines dans des phases très avancées. Elles offrent des perspectives à relativement court terme particulièrement encourageantes.



T. PASSERON

Université Côte d'Azur,
Service de Dermatologie, CHU de NICE;
Université Côte d'Azur, Inserm U1065, C3M, NICE.

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.

L'objectif de cet article est de présenter de façon très pratique la prise en charge

des personnes souffrant de vitiligo. Nous aborderons enfin rapidement les perspectives.

Quels sont les objectifs du traitement ?

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

- stopper la perte mélanocytaire : bloquer la dépigmentation ;
- induire la différenciation et la prolifération des mélanocytes : induire la repigmentation des plaques (**processus long nécessitant 6 à 24 mois de traitement**) ;
- 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



Fig. 1. A: signe de Koebner. Noter aussi la présence de lésions débutantes de dépigmentation en confetti. B: bords hypochromiques. Ici visibles car peau foncée mais nécessitent en général un examen en lumière de Wood pour être bien visualisés. C: dépigmentation en confetti. D: vitiligo inflammatoire. La dépigmentation centrale n'est pas encore visible en lumière normale mais un examen en lumière de Wood permet de voir que le centre des lésions annulaires inflammatoires est en cours de dépigmentation. Noter également la dépigmentation en confetti mieux visible sur l'épaule droite.

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 (**fig. 1A**);
- bords hypochromiques et mal limités des lésions (**fig. 1B**);
- dépigmentation dite en confetti (**fig. 1C**);
- bordure inflammatoire (rare) (**fig. 1D**).

Il est indispensable de détecter des formes actives de vitiligo car le traitement pour bloquer la poussée doit alors être mis en œuvre 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 (ex : méthylprednisolone 16 mg

samedi et dimanche chez l'adulte, 8 mg $\times$ 2/sem chez le grand enfant, 4 mg $\times$ 2/sem chez le petit enfant et 2 mg $\times$ 2/sem chez le nourrisson). 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 (qui a une action sur l'activité et stimule également 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 les 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. Le patient doit être clairement prévenu 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 cabine, en lampe ou laser), il est quasiment 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

Le dossier – Vitiligo

Indication des cabines UVB à spectre étroit	• Vitiligos touchant au moins 5 à 10 % de la surface corporelle totale • Vitiligos actifs quelle que soit la surface atteinte
Indication des lampes et lasers excimer et des lampes UVB à domicile	• Vitiligos touchant de petites surfaces • Vitiligos segmentaires • Post-greffe de suspension épidermique
Dose de départ	• 200 mJ/cm ² pour tous les phototypes
Augmentation des doses	• 10 à 20 % par séance
Nombre de séances hebdomadaires	• 2 à 3
Ajustement des doses	• Pas d'érythème : augmenter la dose de 10 à 20 % • Érythème rosé asymptomatique : maintenir la dose jusqu'à disparition de l'érythème puis augmenter de 10-20 % • Érythème rouge asymptomatique : stop photothérapie jusqu'à ce que l'érythème devienne rosé puis reprendre à la dernière dose tolérée • Érythème symptomatique (douleur et bulles) : stop photothérapie jusqu'à cicatrisation et érythème rosé puis reprendre à la dernière dose tolérée
Doses maximales par séance	• Visage : 1 500 mJ/cm² • Corps : 3 000 mJ/cm²
Âge minimum	• Quand l'enfant est capable de rester seul en cabine en gardant les coques de protection (en général entre 7 et 10 ans selon les enfants)
Traitement des paupières	• Les paupières peuvent être exposées si on garde les yeux fermés pendant la séance
Zones sensibles	• Couvrir le visage si celui-ci n'est pas atteint • Protéger les zones génitales chez l'homme • Protéger les aréoles mammaires chez la femme (surtout si phototypes I à III)
Nombre de séances	• 40 à 60 séances avant d'évaluer la réponse au traitement

Tableau 1 : La photothérapie du vitiligo.

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 patients ayant un vitiligo ont moins de risques de développer un cancer cutané et notamment ont 3 fois moins de risques 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]. Ces dernières sont résumées dans le **tableau 1**.

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 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 5 j/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'avaient 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 [12]. 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 deux principales indications dans le vitiligo. Elles peuvent être

proposées, après échec du traitement médical, pour :

- les vitiligos stables depuis au moins 1 an ET localisés ;
- les vitiligos segmentaires.

Il existe de nombreuses techniques [13] :

- 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 à présent de kits agréés qu'il est possible d'utiliser en cabinet.

Comment prévenir les récurrences ?

Il est important de savoir que 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 % [14]. Les dermo-corticoïdes 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 [15]. 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 tels que le MEBH (monobenzyléther d'hydroquinone) ne sont plus disponibles en France. Les lasers dépigmentants ont montré une efficacité similaire (environ

	Cibles	Traitement	Stade de développement
1 ^{re} génération	CXCL10	Anticorps	Preuve de concept chez la souris
		Statines	Résultats négatifs chez l'Homme
	JAK	Inhibiteurs de JAK topiques et systémiques	Premiers résultats positifs chez l'Homme Essais prospectifs en cours
	Th1/Th17	Aprémilast	Résultats d'études randomisées négatifs
		Anti-IL17	Étude pilote avec résultats négatifs
2 ^e génération	HSP70	Injections d'ADN mutant	Étude de preuve de concept positive chez l'animal
	Cellules T résidentes mémoires CXCR3 IL15	Anticorps	Preuve de concept positif chez l'animal
	NK / CD8 (NKGD2)	Anticorps	0
	TREGS	IL2 faibles doses Activation de TREGS spécifiques	0 0
	Prévenir l'apoptose initiale des mélanocytes	Anticorps anti-CXCR3B	0
	Stimulation de la repigmentation	Agonistes de WNT ou inhibiteurs de GSK3b en topique	Étude sur peau ex vivo chez l'Homme positive

Tableau II : Adapté de [18].

Le dossier – Vitiligo

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 [16]. Pour de petites zones, la cryothérapie est une option intéressante [17].

■ Quelles sont les perspectives ?

Les perspectives sont nombreuses et certaines sont à un stade avancé de développement [18]. 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 II, une belle efficacité sur le visage avec 57,6 % des patients avec repigmentation > 50 % à 1 an et 1/3 avec repigmentation > 90 % [19]. 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 III chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans est en cours.

Les inhibiteurs de JAK 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 II**.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN GEEL N, PASSERON T, WOLKERSTORFER A *et al.* Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score (VSAS). *Br J Dermatol*, 2020;183:883-890.
2. PASSERON T. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin*, 2017;35:163-170.
3. TOVAR-GARZA A, HINOJOSA JA, HYNAN LS *et al.* Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*, 2019;180:193-194.
4. OSTOVARI N, PASSERON T, LACOUR JP *et al.* Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure in difficult to treat sites. *Arch Dermatol*, 2006;142:252-253.
5. TEULINGS HE, OVERKAMP M, CEYLAN E *et al.* Decreased risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*, 2013;168:162-171.
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;156:529-537.
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. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1619-1627.
8. MOHAMMAD TF, AL-JAMAL M, HAMZAVI IH *et al.* The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:879-888.
9. DONG Y, YANG Q, GUO B *et al.* The effects of tacrolimus plus phototherapy in the treatment of vitiligo: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 2021;313:461-471.
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. *Arch Dermatol*, 2004;140:1065-1069.
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. *J Invest Dermatol*, 2021;141:1728-1734.
12. FONTAS E, MONTAUDIÉ H, PASSERON T. Oral gliadin-protected superoxide dismutase in addition to phototherapy for treating non-segmental vitiligo: A 24-week prospective randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1725-1729.
13. JU HJ, BAE JM, LEE RW *et al.* Surgical Interventions for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2021;157: 307-316.
14. 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. *J Invest Dermatol*, 2015; 135:970-974.
15. HOSSAIN C, PORTO DA, HAMZAVI I *et al.* Camouflaging Agents for Vitiligo Patients. *J Drugs Dermatol*, 2016;15: 384-387.
16. BOUKARI F, LACOUR JP, ORTONNE JP *et al.* Laser-assisted depigmentation for resistant vitiligo: a retrospective case series with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:374-377.
17. 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;29:1121-1127.
18. PASSERON T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. *Lancet*, 2020;396:74-75.
19. 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.