

Quoi de neuf dans la pelade et le vitiligo ?

V. HEBERT, K. EZZEDINE



Ce document est un compte rendu et/ou résumé des communications de réunions scientifiques dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel de Lilly et Incyte.

Quoi de neuf dans la pelade ?



V. HEBERT
Service de Dermatologie, CHU,
ROUEN.

La pelade (*alopecia areata*) est une maladie inflammatoire auto-immune, multifactorielle, fréquente, caractérisée par la perte des cheveux et/ou poils (alopécie) pouvant toucher n'importe quelle région corporelle [1, 2]. L'atteinte classique de la pelade se caractérise par une alopécie du cuir chevelu (CV) en plaques circonscrites bien limitées (pelade en plaques). Cependant, il existe bien d'autres formes de pelade; les plus fréquentes étant la pelade décalvante totale (atteinte complète du CV mais respect des poils corporels), la pelade universelle (atteinte corporelle totale) ou encore la pelade ophiasique (atteinte occipitale).

Longtemps considérée comme une maladie "esthétique", la pelade a pourtant un retentissement psychosocial majeur [3, 5]. Alors que le traitement de la pelade a longtemps été synonyme de frustration pour les patients et les dermatologues, les récentes avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie et l'avènement des thérapies immunomodulatrices, telles que les inhibiteurs de JAK (JAKi), ont redistribué les cartes, au bénéfice des patients. Et ce n'est que le début.

■ Physiopathologie

1. Rupture du privilège immunitaire et chute du cheveu

La caractéristique histopathologique de la pelade est un infiltrat de cellules inflammatoires concentré dans et autour de la région bulbaire des follicules pileux en phase anagène, suggérant l'expression d'un auto-antigène lors de cette phase, spécifiquement [6].

Au cours des deux dernières décennies, il a été démontré que le système immunitaire du follicule pileux, aussi bien chez la souris que chez l'homme, diffère du système immunitaire cutané général à bien des égards [7]. Cette différence repose sur plusieurs mécanismes visant à protéger le follicule pileux des éventuelles réactions auto-immunes contre le cheveu sain émergeant, en générant

des zones anatomiquement circonscrites de privilège immunitaire. Cela comprend principalement la répression des molécules du CMH de classe I et ligands NKD2G par les cellules épithéliales folliculaires, la production locale de cytokines ou hormones immunosuppressives (TGFβ, IL10, α-MSH) ou encore l'expression de signaux inhibiteurs de la réponse inflammatoire (CD200, récepteur VIP) (*fig. 1*) [8].

Au cours de la pelade, on observe une rupture de ce privilège qui amène à des modifications pro-inflammatoires s'opposant point par point à celles décrites. Ainsi, on observe la disparition des molécules immunosuppressives péri-bulbaires et la disparition des signaux inhibiteurs de la réponse inflammatoire. Cela va aboutir au recrutement de cellules de l'immunité, parmi lesquelles des cellules présentatrices d'antigène,

des lymphocytes T CD4, NK et surtout T CD8 qui jouent un rôle central. La surexpression du CMH de classe I et du ligand NKG2D par les cellules épithéliales folliculaires va ensuite permettre l'activation des lymphocytes T CD8 via l'engagement de leur TCR et l'interaction NKG2D/NKG2DL, respectivement (*fig. 1*).

Cette réaction inflammatoire aboutit à la destruction de la matrice du folliculaire qui induit un passage du cheveu en phase catagène prématuré. Le follicule pileux entre alors logiquement en phase télogène, puis réintègre finalement le cycle capillaire et recommence une phase anagène. Cependant, tant que le processus auto-immun est actif, le follicule pileux anagène en croissance subit la réponse immunitaire liée à la probable expression d'un auto-antigène spécifiquement durant cette phase, et est à nouveau arrêté en milieu de

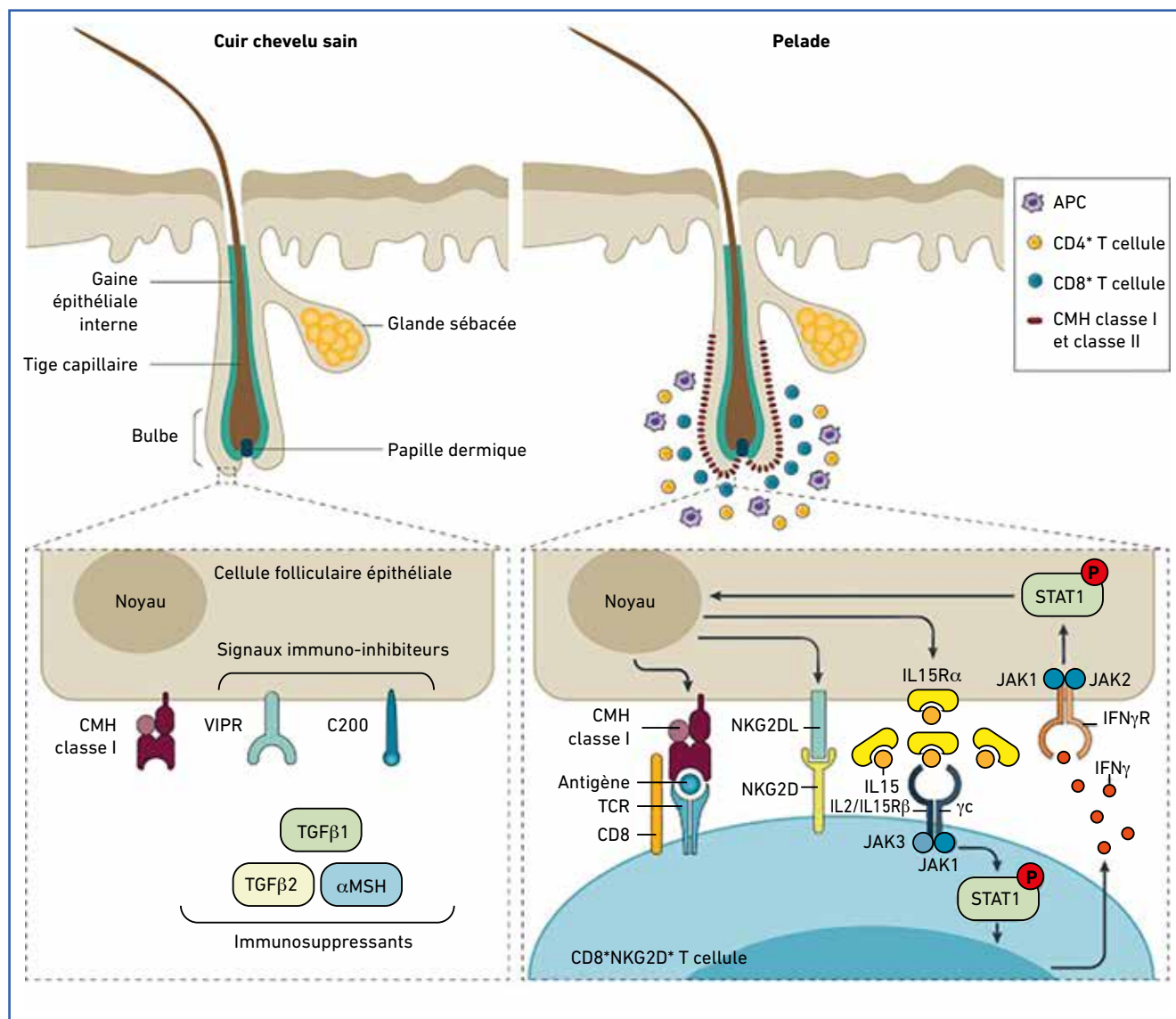


Fig. 1 : Physiopathologie de la pelade.

phase anagène, avant que le cheveu soit “consolidé”. Cela conduit à nouveau au passage à une phase catagène prématurée. Ces cycles capillaires avortés répétés conduisent à un follicule pileux miniaturisé et dystrophique, vidé, spécifique de la pelade [9].

Les causes de cette rupture de tolérance sont mal connues et probablement multifactorielles, intégrant aussi bien des phénomènes génétiques, environnementaux, infectieux ou encore psychologiques.

2. Implication de la voie JAK/STAT

Les JAK (Janus kinases) sont des tyrosine-kinases qui interagissent avec un grand nombre de récepteurs de cytokines (ne présentant pas d'activité kinase intrinsèque), pour transmettre leurs signaux en aval (fig. 2). Il existe quatre membres de la famille JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. La liaison de la cytokine à son récepteur entraîne des changements conformationnels dans le récepteur qui conduisent à l'activation subséquente des JAK. Les JAK activées vont ensuite,

par phosphorylation, entraîner l'activation des transducteurs de signal et activateurs de transcription (STAT). Les STAT se transloquent ensuite dans le noyau cellulaire et se lient aux gènes cibles dans l'ADN qui possèdent des sites de liaison spécifiques, ce qui aboutit à la transcription des gènes inflammatoires et à la production de cytokines/récepteurs de cytokines pro-inflammatoires [10].

Il existe plusieurs cytokines principalement impliquées dans la physiopathologie de la pelade : l'IFN γ et l'IL15.

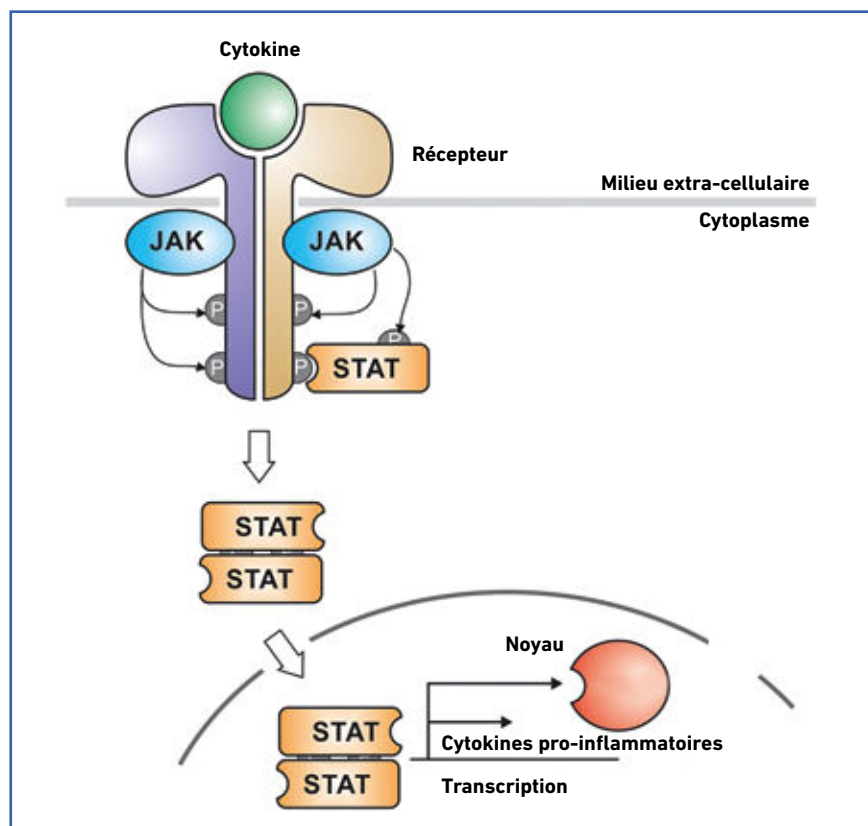


Fig. 2 : Implication de la voie des JAK/STAT.

Et vous l'aurez compris, la transduction de leur message se fait *via* des récepteurs cytokiniques, eux-mêmes dépendant de la voie JAK/STAT.

Tout d'abord, l'IFN γ est produite à des niveaux élevés par les lymphocytes et notamment ceux présents autour du follicule au cours de la pelade, à savoir T CD8, NK et T CD4; et, dans une moindre mesure, par les autres contingents lymphocytaires [11]. Les récepteurs à l'IFN γ , à la membrane des cellules épithéliales folliculaires, ont des sites de liaison pour JAK1 et JAK2. La liaison de l'IFN γ va entraîner leur activation et le recrutement des STAT1 puis la transcription des gènes cibles dans le noyau cellulaire [12]. Parmi les gènes cibles, on retrouve ceux précédemment cités et impliqués dans la physiopathologie de la pelade comme les gènes codant pour le CMH de classe I ou encore le ligand de NKG2D, mais aussi pour la sous-unité α du récepteur à l'IL15 (IL15R α), autre cytokinique majeure de la pelade.

L'IL15, quant à elle, est produite par divers types de cellules, telles que les cellules de l'immunité innée ou les cellules épithéliales et notamment cutanées [13]. Son signal passe à travers un récepteur hétérotrimérique composé d'une sous-unité IL15R α (CD215), de la sous-unité partagée IL2/15R β (CD122) et de la sous-unité γ c (CD132); ces deux dernières étant communes avec le récepteur de l'IL2. L'IL15R α est exprimé par les cellules lymphoïdes (T CD8+, NK), les cellules myéloïdes et les cellules non hématopoïétiques, parmi lesquelles les kératinocytes. Au contraire de l'IL15R α , l'expression des sous-unités β/γ c est souvent limitée aux lymphocytes T ou NK. L'IL15 se lie avec une affinité maximale à l'IL15R α pour ensuite s'associer aux sous-unités β/γ c sur le lymphocyte T CD8, formant ainsi un récepteur hétérotrimérique fonctionnel. Bien que la sous-unité IL15R α ne soit pas connue pour interagir avec des JAK, les deux sous-unités restantes β et γ c utilisent les réseaux de

signalisation JAK/STAT, et principalement la voie STAT5. La signalisation de l'IL15 est notamment connue pour soutenir la survie des cellules T mémoire CD8+, stimuler l'expansion et le maintien des cellules T et NK, et également promouvoir production d'IFN γ [14]. La boucle est bouclée.

Ces hypothèses physiopathologiques sont soutenues par des résultats *in vivo* comme l'augmentation des taux d'IL15 sérique chez les malades par rapport aux témoins sains, la corrélation entre ces taux d'IL15 et la sévérité de la pelade [15, 16]. Enfin, une surexpression d'IL15 et d'IL15R α a été retrouvée dans la gaine externe de la racine du follicule pileux, tant chez les patients que sur les modèles murins de pelade [17].

La course aux inhibiteurs de JAK

Depuis ces dernières avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la pelade, les JAKi sont entrés en jeu avec, il faut le reconnaître, un certain succès. Alors que la quasi-totalité des laboratoires produisant des JAKi sont à l'origine d'essais cliniques dans cette indication, j'ai décidé d'évoquer les trois molécules les plus avancées dans ce processus.

1. Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur dual JAK1/JAK2. Son efficacité dans la pelade a d'abord été suggérée d'après des cas cliniques isolés et un essai de phase II. Ce dernier, mené sur 110 patients atteints de pelade sévère (SALT $\geq$ 50) a permis de définir les doses les plus prometteuses de 2 mg et 4 mg par jour [18]. Ces résultats ont conduit à deux essais de phase III (BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2) à grande échelle, évaluant le baricitinib oral à 2 mg ou 4 mg dans la pelade sévère, et regroupant plus de 1 200 malades. Chaque essai attribuait aléatoirement aux patients du baricitinib à 2 mg, 4 mg ou un placebo. Après 36 semaines de

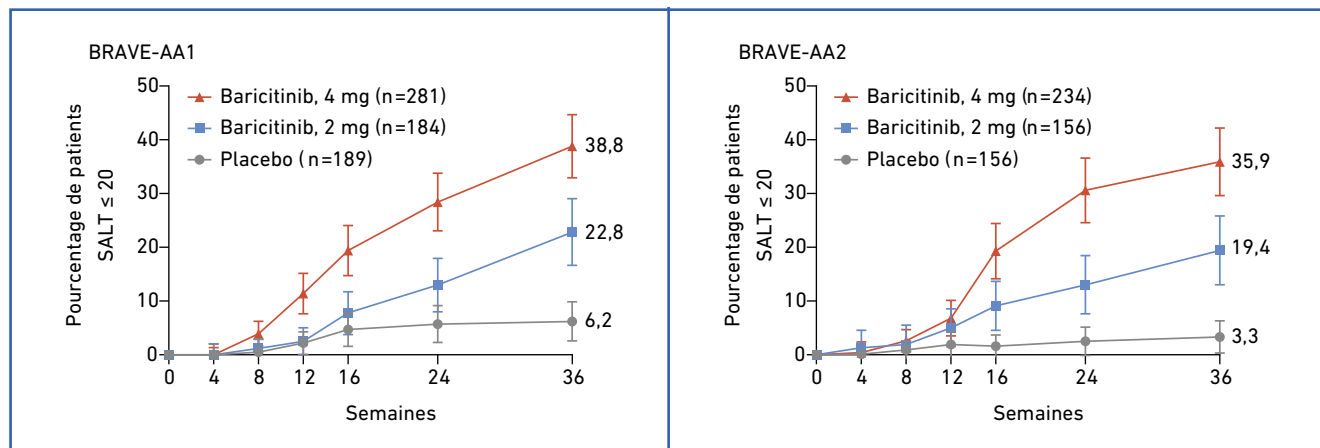


Fig. 3 : Résultats des études BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2.

traitement, 34 % des patients du groupe 4 mg avaient atteint le critère de jugement principal (SALT ≤ 20), tandis que le groupe à 2 mg obtenait 19,7 % et le placebo 4,1 % (fig. 3) [19].

Des données plus récentes à long terme montrent le maintien de l'efficacité du baricitinib en cas de poursuite du traitement chez près de 90 % des patients [20]. Au contraire et malheureusement, le baricitinib semble avoir un effet très suspensif, rendant la diminution de dose ou son arrêt à fort risque de rechute rapide, tout du moins à court/moyen terme [21]. Le baricitinib a reçu une AMM en France dans la pelade avec une amélioration du service médical rendu positive jugée comme mineure, qui devrait logiquement conduire à son remboursement prochainement.

2. Ritlecitinib

Le ritlecitinib est un inhibiteur spécifique de JAK3 et de la tyrosine-kinase exprimée dans le carcinome hépatocellulaire (TEC). Cette caractéristique est probablement cliniquement pertinente étant donné l'implication large des autres Janus kinases (JAK1, JAK2 et TYK2) au sein de récepteurs responsables de l'homéostasie sanguine et tissulaire et des réponses protectrices contre les pathogènes. De plus, contrairement aux autres JAKi, le ciblage de JAK3 épargne la signalisation de cytokines immunorégulatrices telles que l'IL10R, IL27R

ou IL35R, faisant potentiellement d'un inhibiteur sélectif de JAK3 une stratégie plus puissante et moins délétère que l'inhibition multi/pan-JAK.

L'intérêt du ritlecitinib a été évalué dans un essai clinique récent de phase IIb/III (ALLEGRO), évaluant la tolérance et l'efficacité de différentes doses de ritlecitinib chez des patients atteints de pelade sévère, et avec la particularité d'avoir également inclus des adolescents ≥ 12 ans. Au final, c'est la dose quotidienne de 50 mg qui a permis d'obtenir la meilleure efficacité, atteignant le SALT ≤ 20 chez 21,9 % à 24 semaines et 43 %

à 48 semaines (fig. 4) [22]. Tout comme le baricitinib, le ritlecitinib a reçu une AMM en France dans la pelade.

3. Deuruxolitinib

Une forme deutérée du ruxolitinib (deuruxolitinib) a plus récemment confirmé son efficacité dans deux essais de phase III (THRIVE-AA1 et THRIVE-AA2), regroupant plus de 1 200 patients. La posologie à 12 mg/j permettait notamment d'obtenir un SALT ≤ 20 chez près de 40 % des patients à la semaine 24 (données encore non publiées). Cette molécule semble donc très prometteuse.

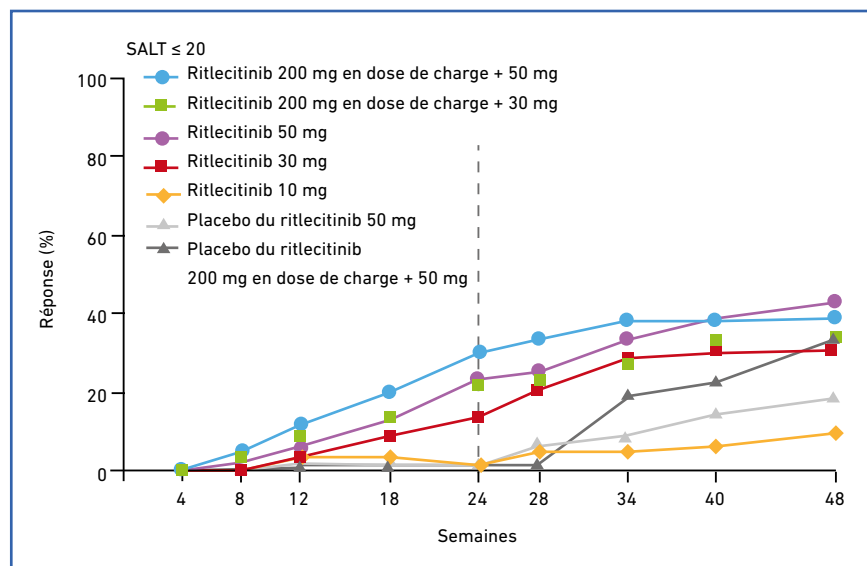


Fig. 4 : Résultats de l'étude ALLEGRO.

4. Les autres JAKi

D'autres JAKi semblent être efficaces d'après le rapport de quelques cas ou de petites séries, notamment le tofacitinib, l'upadacitinib ou encore l'abrocitinib.

5. Les JAKi topiques

Le tofacitinib et le ruxolitinib en formulation topique ont été étudiés dans des essais de phase II sur des pelades sévères, avec des résultats mitigés, moindres que ceux observés avec les JAKi systémiques. Leur place serait peut-être davantage dans des formes de pelade en plaques de sévérité légère à moyenne.

Tolérance des JAKi dans la pelade

Bien que les inhibiteurs de JAK représentent une grande promesse dans la pelade, ils présentent également un risque d'effets secondaires potentiellement graves. Cette notion n'est pas nécessairement surprenante compte tenu de la redondance des protéines JAK pour la signalisation des récepteurs de cytokines, de facteurs de croissance et d'hormones. Les événements indésirables (EI) cliniques mineurs couramment documentés (moins de 10 %) dans la pelade comprennent, par ordre décroissant de fréquence : infections des voies respiratoires hautes, rhinopharyngites, céphalées, acné, infections urinaires basses. Des EI cliniques sévères ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (zona, événement cardiovasculaire majeur MACE) et sans différence de fréquence avec les groupes placebo. Les effets indésirables biologiques les plus fréquemment retrouvés sont : une thrombocytose modérée, une augmentation transitoire des CPK sans répercussion clinique et une augmentation du LDL-cholestérol [19, 22].

La *Food and Drug Administration* (FDA) a émis des avertissements pour tous les JAKi utilisés dans les maladies inflammatoires, destinés à informer les

consommateurs des principaux risques associés au médicament. Cette alerte repose sur une étude de sécurité de phase IV publiée qui a comparé les EI chez des patients atteints de PR recevant du tofacitinib à des patients recevant des anti-TNF α , avec une médiane de suivi de 4 ans [23]. Cette étude robuste avait pour objectif d'évaluer le taux de cancers et de MACE. Ainsi, ils ont montré une légère sur-incidence de cancers (4,2 % vs 2,9 %) et de MACE (3,4 %, vs 2,5 %). Ces données sont donc discordantes avec celles observées chez plusieurs milliers de patients atteints de pelade traités par JAKi où aucune différence n'a été décelée. Cette différence (ou plutôt absence de différence) peut être expliquée de trois façons. Tout d'abord, l'étude s'intéressait uniquement à des patients âgés ≥ 50 ans, ne correspondant pas aux patients atteints de pelade "classique". De plus, à la faveur de la pelade, elle est une maladie avec une inflammation systémique probablement moins importante que la PR et prédisposant donc (peut-être) moins à ce genre d'EI. En revanche, à la défaveur de la pelade, la durée de suivi des patients est encore assez courte et seul l'avenir nous dira si ces données rassurantes se confirment chez nos patients. Il est quand même intéressant de préciser que plusieurs publications récentes de qualité ont contredit ces résultats, laissant le praticien encore un peu plus dans le flou [24]. Dans l'ensemble, l'utilisation des JAKi ne doit être envisagée que lorsque les risques sont clairement communiqués et compris par les patients.

Conclusion

La pelade n'est désormais plus une maladie orpheline et vit le début d'une révolution thérapeutique à travers les JAKi. Comme toute histoire débutante en médecine, il reste de nombreuses inconnues auxquelles seul l'avenir pourra répondre. Ainsi, quatre questions majeures, selon moi, restent sans réponse :
– quelle sera l'efficacité des JAKi à long terme ?

– sera-t-il possible d'arrêter un jour les JAKi ?

– y-a-t-il une sensibilité différente selon les JAKi utilisés (autrement dit, une pelade résistante au baricitinib le sera-t-elle au ritlecitinib et vice-versa) ?

– quelle sera la tolérance à très long terme de ces molécules ?

Nous devrions avoir une partie de ces réponses dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. MIRZOYEV SA, SCHRUM AG, DAVIS MDP *et al.* Lifetime Incidence Risk of Alopecia Areata Estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1141-1142.
2. HARRIES M, MACBETH AE, HOLMES S *et al.* The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol*, 2022; 186:257-265.
3. MACBETH AE, HOLMES S, HARRIES M *et al.* The associated burden of mental health conditions in alopecia areata: a population-based study in UK primary care*. *Br J Dermatol*, 2022;187:73-81.
4. TITECA G, GOUDETSIDIS L, FRANCO B *et al.* 'The psychosocial burden of alopecia areata and androgenetica': a cross-sectional multicentre study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:406-411.
5. LIU LY, KING BA, CRAIGLOW BG. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:556-558.e1.
6. MESSENGER AG, BLEEHEEN SS. Alopecia areata: light and electron microscopic pathology of the regrowing white hair. *Br J Dermatol*, 1984;110:155-162.
7. BERTOLINI M, MCELWEE K, GILHAR A *et al.* Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*, 2020;29:703-725.
8. PRATT CH, KING LE, MESSENGER AG *et al.* Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*, 2017;3:17011.
9. WANG ECE, HIGGINS CA. Immune cell regulation of the hair cycle. *Experimental Dermatology*, 2020;29:322-333.
10. MORRIS R, KERSHAW NJ, BABON JJ. The molecular details of cytokine signaling

- via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*, 2018;27:1984-2009.
11. CASTRO F, CARDOSO AP, GONÇALVES RM *et al*. Interferon-gamma at the cross-roads of tumor immune surveillance or evasion. *Front Immunol*, 2018;9:847.
 12. HU X, IVASHKIV LB. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-gamma: implications for immune responses and autoimmune diseases. *Immunity*, 2009;31:539-550.
 13. BUDAGIAN V, BULANOVA E, PAUS R *et al*. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006;17:259-280.
 14. MISHRA A, SULLIVAN L, CALIGIURI MA. Molecular pathways: interleukin-15 signaling in health and in cancer. *Clin Cancer Res*, 2014;20:2044-2050.
 15. EBRAHIM AA, SALEM RM, EL FALLAH AA *et al*. Serum Interleukin-15 is a Marker of Alopecia Areata Severity. *Int J Trichology*, 2019;11:26-30.
 16. AŞKIN Ö, YÜCESOY SN, COŞKUN E *et al*. Evaluation of the level of serum Interleukins (IL-2, IL-4, IL-15 and IL-17) and its relationship with disease severity in patients with alopecia areata. *An Bras Dermatol*, 2021;96:551-557.
 17. XING L, DAI Z, JABBARI A *et al*. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014;20:1043-1049.
 18. KING B, KO J, FORMAN S *et al*. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:847-853.
 19. KING B, OHYAMA M, KWON O *et al*. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*, 2022;386:1687-1699.
 20. KWON O, SENNA MM, SINCLAIR R *et al*. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*, 2023;1-9.
 21. News time. Baricitinib dose reduction after response seems possible in alopecia areata [Internet]. Time News, 2023. Disponible sur: <https://time.news/baricitinib-dose-reduction-after-response-seems-possible-in-alopecia-areata/>
 22. KING B, ZHANG X, HARCHA WG *et al*. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*, 2023;401:1518-1529.
 23. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al*. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.
 24. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*, 2022;18:301-304.

L'auteur a déclaré être consultant pour le laboratoire Lilly et Pfizer.

Quoi de neuf dans le vitiligo ?



K. EZZEDINE
Service de Dermatologie,
Hôpital Henri Mondor, AP-HP,
CRÉTEIL.

L'année 2023 a été une année particulière dans la prise en charge du vitiligo. Plusieurs résultats d'étude de phase III ou de phase II ont été publiés ou ont fait l'objet de communications orales à l'EADV et à l'AAD. Les molécules concernées étaient essentiellement des anti-JAK topiques (ruxolitinib) ou systémiques (ritlecitinib, upadacitinib et povorcitinib). Plus de dix essais de phase II ou III incluant les anti-JAK et d'autres molécules sont actuellement en cours fermant ainsi la période dite de "maladie orpheline de thérapeutique" du vitiligo et ouvrant de nouvelles perspectives pour cette maladie hautement stigmatisante. Le ruxolitinib est le premier médicament à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication vitiligo de la part de l'EMA (European Medical Agency) et de la FDA (Food and Drug Administration). Nous entrons aujourd'hui dans une nouvelle ère du traitement avec, cependant, certaines zones comme les mains et les pieds qui restent extrêmement difficiles à traiter et constituent, avec la rémission au long cours, le prochain challenge thérapeutique dans le vitiligo.

Le terme "vitiligo" trouve ses premières origines au 1^{er} siècle de notre ère, bien que des descriptions de cette affection remontent aux années 2000 avant JC [1]. Par exemple, le papyrus d'Ebers (1 500 avant JC) [2] mentionne deux types de maladies affectant la pigmentation de la peau, probablement la lèpre et le vitiligo [1]. Cette confusion entre la lèpre et le vitiligo a persisté à travers les siècles et a contribué en partie à la stigmatisation entourant cette affection. Hippocrate lui-même n'a pas distingué ces deux conditions, et même Celse, un médecin romain, a utilisé pour la première fois le terme "vitiligo" dans son ouvrage *"De Medicina"* entre 25 avant JC et l'an 50 de notre ère.

Quant à l'origine du mot "vitiligo", plusieurs théories ont été avancées. Bateman suggère que l'aspect "blanc et luisant" rappelle la chair des veaux "vituli", ce qui aurait donné naissance au terme générique de vitiligo. Fitzpatrick

propose que le terme dérive du mot latin "vitelius", signifiant "veau", en référence aux tâches blanches ressemblant à celles d'un veau tacheté. Leider et Rosenblum avancent l'idée que le mot est issu de "vitium", signifiant "faute" ou "tâche" [3]. Historiquement, le vitiligo a été source de stigmatisation sociale dans diverses cultures. Par exemple, dans la religion islamique, il était considéré comme un motif de divorce s'il survenait après le mariage [4].

En ce qui concerne la prise en charge historique du vitiligo, plusieurs textes médicaux anciens (comme le papyrus d'Ebers, l'Athara Veda, etc.) faisaient référence à l'utilisation de la plante *Psoralea corylifolia* [3]. La photo-chimiothérapie était pratiquée dans l'Antiquité avec des extraits d'*Ammi majus lineus* en Égypte ou de *Psoralea corylifolia* en Inde [5]. Ces préparations étaient administrées par voie orale ou appliquées sur la peau avant une expo-

sition au soleil pour favoriser la repigmentation de la peau.

Mais revenons à l'année 2023, une année particulière dans la prise en charge du vitiligo, où ont été publiés les résultats de deux essais internationaux randomisés contrôlés. Une première étude concerne deux essais de phase III avec un topique anti-JAK, le ruxolitinib, dans le traitement vitiligo qui ont abouti à une AMM d'un médicament dans l'indication vitiligo de la part de l'EMA et de la FDA [6]. Cette même année, a également vu la publication des résultats d'un autre essai randomisé contrôlé international de phase II évaluant l'efficacité d'un traitement systémique, le ritlecitinib (anti JAK3 et anti-TEC) dans le traitement du vitiligo sévère à modéré [7]. Par ailleurs, la mise à jour des recommandations internationales du traitement du vitiligo ainsi que les résultats de l'étude VIOLIN, une étude prospective de cohorte française nichée dans la

cohorte CONSANCES, ont fait l'objet d'un numéro spécial du *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [8]. Enfin, une étude réalisée dans la e-cohorte COMPARE vitiligo montrait l'importance de l'atteinte faciale dans la perception de sévérité de la maladie par les patients [9].

■ L'étude VIOLIN

Cette étude a évalué la prévalence, les comorbidités et l'état du traitement des patients atteints de vitiligo en France. VIOLIN était une étude transversale nichée dans la cohorte nationale CONSTANCES, qui se compose d'adultes représentatifs de la population française âgés de 18 à 69 ans en France. Dans VIOLIN, des données longitudinales ont été collectées prospectivement auprès de 158 898 participants entre 2012 et 2018 et reliées au Système national des données de santé (SNDS). Les patients atteints de vitiligo diagnostiqué par un médecin ont été appariés [1-3] avec des participants témoins non atteints de vitiligo en fonction de l'âge, du sexe, de la région géographique, de l'année d'inclusion et du phototype. Les patients ont rempli un questionnaire en 2022 pour recueillir les caractéristiques de la maladie, le fardeau de la maladie et les données sur la qualité de vie.

La prévalence du vitiligo diagnostiqué par les médecins était de 0,71 % (681/95 597) en 2018. L'âge moyen de la population atteinte de vitiligo était de 51,2 ans ; 51,4 % étaient des femmes. La plupart des patients (63 %) ont été diagnostiqués avant l'âge de 30 ans, principalement par des dermatologues (83,5 %). La plupart des patients (81,1 %) présentaient des lésions visibles (c'est-à-dire sur le visage et les mains). Le vitiligo était limité à moins de 10 % de la surface corporelle chez 85,8 % des patients. Les comorbidités, notamment les maladies thyroïdiennes (18 % contre 9 %), le psoriasis (13,7 % contre 9,7 %), la dermatite atopique (12,4 % contre 10,3 %), la dépression

(18,2 % contre 14,6 %) et l'alopécie areata (4,3 % contre 2,4 %), étaient significativement plus fréquentes chez les patients atteints de vitiligo que chez les témoins (n = 2 043). La qualité de vie était significativement altérée chez les patients présentant une atteinte de plus de 5 % de la surface corporelle ou des lésions visibles (visage et/ou mains), en particulier avec une atteinte faciale ≥ 10 %. Les instruments de qualité de vie spécifiques au vitiligo (VIPs et VitiQOL) étaient plus sensibles aux différences de qualité de vie entre les sous-groupes que les instruments généraux de qualité de vie, comme le DLQI. Une des découvertes majeures de cette étude était que 83,8 % des patients n'avaient reçu de la part de leur dermatologue aucun traitement.

Dans cette étude, les patients atteints de vitiligo en France ont une charge de morbidité élevée, en particulier ceux qui présentent des lésions visibles ou une atteinte plus importante de la surface corporelle. La plupart des patients ne reçoivent pas de traitement, ce qui souligne le besoin de nouveaux traitements efficaces et d'éducation des patients et des médecins.

■ L'atteinte du visage est un proxy de la sévérité perçue dans le vitiligo

L'atteinte des zones visibles du vitiligo est corrélée à une morbidité psychiatrique accrue. Bien que de nombreux outils aient été mis au point pour évaluer le vitiligo, aucun seuil d'amélioration ou d'aggravation du vitiligo du point de vue du patient n'a été établi.

L'objectif de cette étude était de déterminer la différence minimale cliniquement importante (DMCI) du score d'auto-évaluation de l'étendue du vitiligo (SA-VES) chez les patients atteints de vitiligo et évaluer, du point de vue du patient, l'importance du changement dans l'atteinte des zones visibles (visage et mains) dans la perception globale de

l'aggravation ou de l'amélioration de la maladie par les patients [9].

Il s'agit d'une étude transversale dans le cadre de l'e-cohorte ComPaRe vitiligo. Des patients adultes atteints de vitiligo ont été invités à répondre à des questionnaires en ligne. Ils ont rempli le SA-VES, un score d'évaluation par les patients de la surface cutanée à deux reprises, à 1 an d'intervalle. En outre, les patients ont répondu à une question d'ancrage de Likert en cinq points visant à évaluer leur perception de l'évolution de l'étendue de leur vitiligo. Une régression logistique ordinale a permis de comparer l'évolution des lésions vitiligineuses sur le visage ou les mains à l'étendue globale du vitiligo (tâches sur toutes les parties du corps).

Au total, 244 patients atteints de vitiligo ont été inclus dans les analyses ; 20 (8 %) ont vu leur vitiligo s'améliorer. La perception par les patients d'un changement dans leur vitiligo était multipliée par 7 lorsque celui-ci affectait le visage par rapport au reste du corps, permettant de conclure que l'atteinte du visage était fortement corrélée avec la perception de sévérité de la maladie chez les patients.

Cette étude permet de valider le choix fait par la majorité des études randomisées contrôlées en cours d'un critère d'évaluation principal prenant en compte l'atteinte du visage.

■ Le ritlecitinib, un anti-JAK3/anti-TEC oral dans le vitiligo sévère progressif [7]

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ritlecitinib, un inhibiteur oral de JAK3 (janus kinase)/TEC (tyrosine-kinase), chez des patients atteints de vitiligo actif non segmentaire, dans le cadre d'un essai de phase IIb.

Les patients ont été randomisés pour recevoir du ritlecitinib par voie orale une fois par jour $\pm$ une dose de charge de 4 semaines (200/50 mg, 100/50 mg,

30 mg ou 10 mg) ou un placebo pendant 24 semaines (période de détermination de la dose). Les patients ont ensuite reçu 200/50 mg de ritlecitinib par jour au cours d'une période d'extension de 24 semaines. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de changement par rapport à la ligne de base du *Facial-Vitiligo Area Scoring Index* (indice d'évaluation de la surface du visage et du vitiligo) à la semaine 24.

Au total, 364 patients ont été traités au cours de la période de détermination de la dose. Des différences significatives, par rapport au placebo dans le pourcentage de changement par rapport à la ligne de base de l'indice de surface du visage et du vitiligo, ont été observées pour les groupes de 50 mg de ritlecitinib avec (-21,2 vs 2,1 ; $p < 0,001$) ou sans (-18,5 vs 2,1 ; $p < 0,001$) une dose de charge et le groupe de 30 mg de ritlecitinib (-14,6 vs 2,1 ; $p = 0,01$). Une amélioration accélérée a été observée après un traitement par ritlecitinib 200/50 mg au cours de la période d'extension ($n = 187$). Aucune tendance dose-dépendante n'a été observée en ce qui concerne les événements indésirables graves ou survenant au cours du traitement de 48 semaines. Le ritlecitinib oral a été efficace et bien toléré pendant 48 semaines, chez les patients atteints de vitiligo actif non segmentaire.

Deux essais de phase III ; le ruxolitinib topique dans le traitement du vitiligo [6]

Deux essais de phase III, en double aveugle, contrôlés par véhicule (TRuE-V1 et TRuE-V2) en Amérique du Nord et en Europe auprès de patients âgés de 12 ans ou plus atteints de vitiligo non segmentaire, avec une dépigmentation couvrant 10 % ou moins de la surface corporelle totale. Les patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour appliquer la crème de ruxolitinib à 1,5 % ou le véhicule deux fois par jour pendant 24 semaines sur toutes les zones de vitiligo du visage et du corps, après

quoi tous les patients pouvaient appliquer la crème de ruxolitinib à 1,5 % jusqu'à la semaine 52. Le critère d'évaluation principal était une diminution (amélioration) d'au moins 75 % par rapport à la valeur initiale de l'indice d'évaluation de la zone de vitiligo du visage (F-VASI), ou la réponse F-VASI75, à la semaine 24. Cinq critères d'évaluation secondaires ont été définis, dont l'amélioration des réponses sur l'échelle de perceptibilité du vitiligo par le patient (*Vitiligo Noticeability Scale*).

Au total, 674 patients ont été recrutés, 330 dans TRuE-V1 et 344 dans TRuE-V2. Dans l'étude TRuE-V1, le pourcentage de patients présentant une réponse F-VASI75 à la semaine 24 était de 29,8 % dans le groupe ruxolitinib-crème et de 7,4 % dans le groupe véhicule (risque relatif : 4,0 ; intervalle de confiance à IC95 % : 1,9-8,4 ; $p < 0,001$). Dans l'étude TRuE-V2, les pourcentages étaient respectivement de 30,9 % et de 11,4 % (risque relatif : 2,7 ; IC95 % : 1,5-4,9 ; $p < 0,001$). Les résultats des principaux critères d'évaluation secondaires ont montré la supériorité de la crème de ruxolitinib par rapport au véhicule témoin. Parmi les patients qui ont appliqué la crème de ruxolitinib pendant 52 semaines, des événements indésirables sont survenus chez 54,8 % des patients du groupe TRuE-V1 et 62,3 % des patients du groupe TRuE-V2 ; les événements indésirables les plus fréquents étaient l'acné au point d'application (6,3 % et 6,6 %, respectivement), la rhinopharyngite (5,4 % et 6,1 %) et le prurit au point d'application (5,4 % et 5,3 %).

Dans deux essais de phase III, l'application de la crème de ruxolitinib a entraîné une repigmentation plus importante des lésions de vitiligo que le véhicule témoin pendant 52 semaines, mais elle a été associée à de l'acné et à un prurit au site d'application. Des essais plus importants et plus longs sont nécessaires pour déterminer l'effet et la sécurité de la crème de ruxolitinib chez les patients atteints de vitiligo.

Les recommandations internationales de la prise en charge du vitiligo [10, 11]

La gestion thérapeutique du vitiligo s'appuie sur trois principaux objectifs :

- stopper la progression de la dépigmentation ;
- favoriser la repigmentation ;
- prévenir les rechutes.

Actuellement, les options thérapeutiques reposent largement sur l'utilisation d'agents immunosuppresseurs non spécifiques tels que les corticostéroïdes topiques ou systémiques, les inhibiteurs topiques de la calcineurine, combinés à la photothérapie pour encourager la repigmentation. Depuis cette année, vient se rajouter le ruxolitinib topique qui vient d'obtenir l'AMM d'un médicament dans l'indication vitiligo de la part de l'EMA et de la FDA. De récentes recommandations émanant d'un comité d'experts en gestion du vitiligo ont été publiées [10, 11]. Ces recommandations préconisent l'usage d'une décision médicale partagée avec le patient à l'aide d'un instrument récemment publié [12] et des algorithmes de prise en charge issus de ces recommandations d'experts pour le vitiligo segmentaire (**fig. 1**) et non-segmentaire (**fig. 2**) sont désormais disponibles.

Malgré la diversité des approches thérapeutiques disponibles, il demeure un besoin crucial de nouveaux traitements efficaces pour le vitiligo. Les avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie du vitiligo et des cibles immunitaires ont conduit à l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques. Une intervention précoce pourrait potentiellement atténuer les conséquences de la perte de mélanocytes, en mettant l'accent sur la régénération de ces cellules une fois que la réponse inflammatoire est maîtrisée, réduisant ainsi le risque de rechute. Dans ces recommandations d'expert, des protocoles de prise en charge spécifiques ont été élaborés pour le vitiligo non segmentaire et le vitiligo segmentaire. En cas de vitiligo actif, un

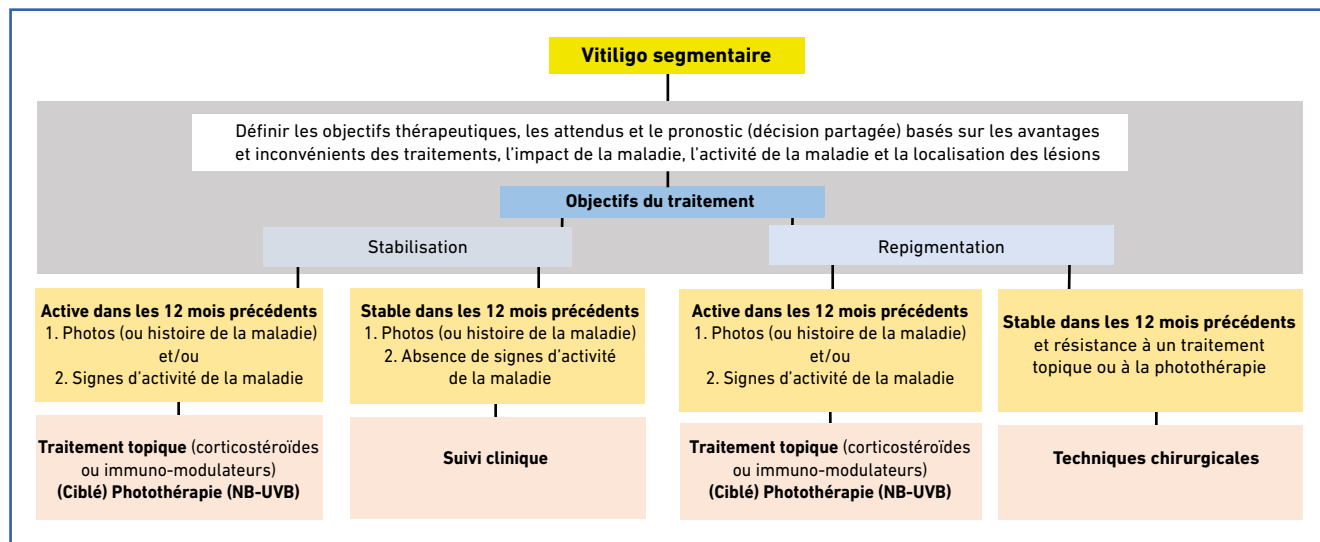


Fig. 1 : Recommandations d'experts pour le diagnostic et le management du vitiligo segmentaire : worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo : Position du groupe International Vitiligo Task Force. D'après [10].

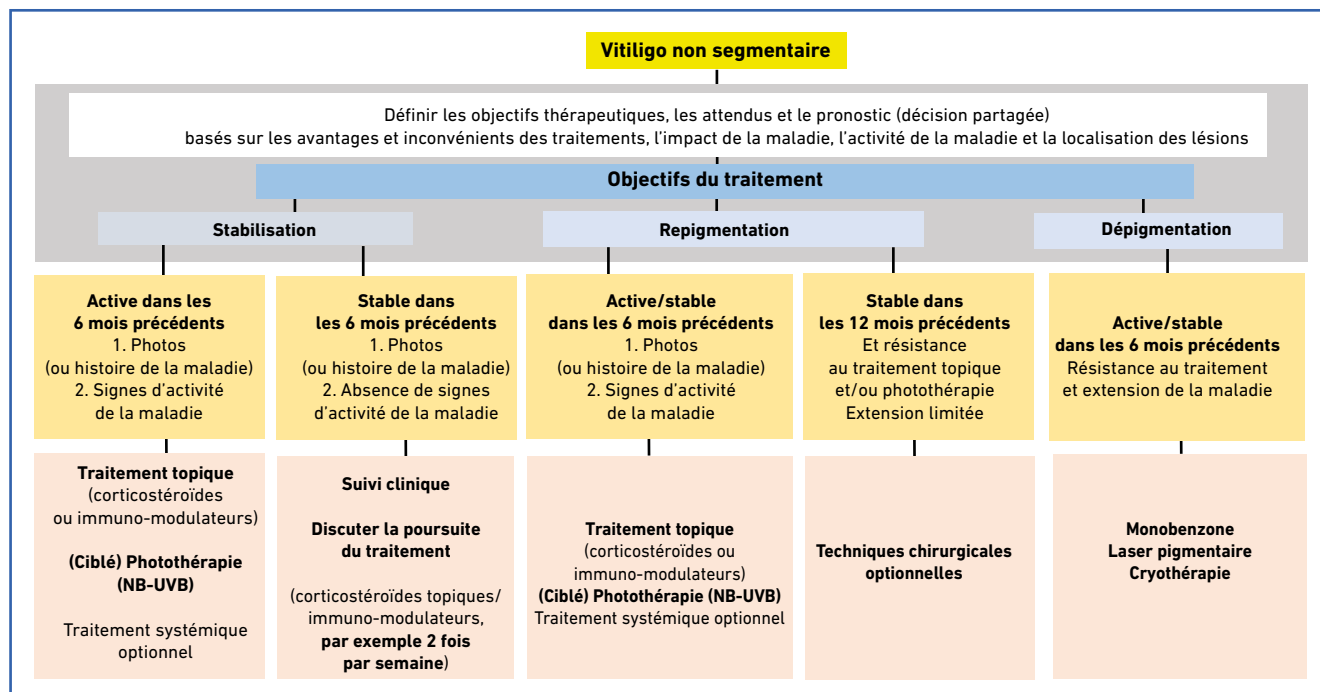


Fig. 2 : Recommandations d'expert pour le diagnostic et le management du vitiligo non segmentaire : worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo : Position du groupe International Vitiligo Task Force. D'après [11].

traitement d'attaque doit être envisagé, tandis qu'en cas de vitiligo stable, un traitement d'entretien est préconisé pour prévenir les poussées.

Généralement, le groupe d'experts recommande un traitement pour la

majorité des patients atteints de vitiligo, car il existe actuellement une tendance à sous-traiter cette affection chez les dermatologues, comme le souligne l'étude VIOLIN en France et l'étude VALIANT, conduite dans tous les continents [13, 14].

Innovations thérapeutiques dans le vitiligo

Les inhibiteurs de JAK (Janus Kinase) sont une classe thérapeutique qui cible spécifiquement les Janus kinases, des enzymes impliquées dans la signalisation des

Phase I

- Étude pilote évaluant l'effet du Tildrakizumab (anti-IL23) dans le vitiligo, Australie (étude institutionnelle).

Phase II et III institutionnelles

- Évaluation de l'effet et de la tolérance de l'association baricitinib et photothérapie vs photothérapie, chez les adultes atteints de vitiligo progressif, France (étude institutionnelle).
- Efficacité et tolérance de l'association ANIFROLUMAB (300 mg) IV toutes les 4 semaines et photothérapie vs photothérapie chez les adultes atteints de vitiligo progressif (VITANI) (étude institutionnelle).
- Une étude pour évaluer les événements indésirables et l'efficacité des comprimés oraux d'upadacitinib chez des participants adultes et adolescents atteints de vitiligo (industrie).
- Étude visant à évaluer la rapamycine topique quotidienne pour le vitiligo (étude institutionnelle).

Phase II et III industrielles

- Étude d'efficacité, d'innocuité et de tolérance du Crisaborole et du PF-07038124 avec et sans NB-UVB dans le vitiligo" (industrie).
- Étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la crème au ruxolitinib chez les participants atteints de vitiligo génital (industrie).
- Évaluation de l'AMG 714 (anti-IL15) pour le vitiligo, USA (industrie).
- Étude visant à évaluer les événements indésirables et les modifications de l'activité de la maladie avec des comprimés oraux d'upadacitinib chez des participants adultes atteints de vitiligo non segmentaire, États-Unis (industrie).
- Efficacité et sécurité de l'AS012 chez les sujets atteints de vitiligo non segmentaire, International (industrie).
- Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pommade SHR0302 (anti-JAK) chez les patients adultes atteints de vitiligo, Chine (industrie).
- Une étude de 52 semaines sur les capsules orales de ritlécitinib chez des adultes et des adolescents atteints de vitiligo (actif et stable) (Tranquillo) (industrie).
- Efficacité et tolérance de l'association de l'ANIFROLUMAB (300 mg) IV toutes les quatre semaines et de la photothérapie par rapport à la photothérapie chez les adultes, étude visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de SCENESSE et de la lumière ultraviolette à bande étroite (NB-UVB) par rapport à la lumière NB-UVB seule chez les patients avec vitiligo (industrie).

Tableau I : Études en cours enregistrées sur le site clinicaltrial.gov

cytokines et des facteurs de croissance. Ces nouvelles molécules ont émergé comme une option thérapeutique prometteuse dans le traitement de diverses maladies inflammatoires et auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, les MICI, la dermatite atopique, le lupus érythémateux disséminé ou la pelade [15]. Ils ont également suscité un intérêt croissant dans la prise en charge du vitiligo. Leur étude pour leur utilisation systémique semble intéressante.

Les cytokines inflammatoires se lient à des récepteurs spécifiques sur les cellules cibles, ce qui active la voie JAK. Les JAK, une fois activées par la liaison cytokine récepteur, phosphorylent et activent les facteurs de transcription STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), qui pénètrent ensuite dans le noyau cellulaire pour réguler l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation et la réponse immunitaire. Comme dit précédemment, dans

le vitiligo, des études récentes ont mis en évidence l'implication de la signalisation des cytokines et de la voie JAK-STAT dans la pathogenèse de la maladie.

Les inhibiteurs de JAK agissent en bloquant spécifiquement les JAK, empêchant ainsi la phosphorylation des facteurs de transcription STAT et la transcription des gènes impliqués dans l'inflammation et l'auto-immunité. En inhibant sélectivement la voie de signalisation JAK-STAT, il y a également une réduction de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

Des stratégies visant à cibler l'IL15 ou son récepteur pour inhiber la génération et le maintien des cellules T mémoires résidentes de la peau ont démontré des réponses thérapeutiques durables dans un modèle murin de vitiligo avec l'utilisation d'un anticorps dirigé contre CD122, la sous-unité β du récepteur IL15 [16].

Bloquer l'initiation de la maladie pourrait également être une étape importante pour les futures thérapies du vitiligo. Des données ont mis en lumière le rôle de l'immunité innée dans le vitiligo qui relie les voies de stress cellulaire à l'auto-immunité adaptative contre les mélanocytes. Ainsi, la *Heat shock Protein 70i* (HSP70i) semble être un élément majeur également dans le déclenchement de la maladie et le blocage de son activité pourrait être une bonne stratégie pour traiter le vitiligo [17]. Enfin, la modulation du microbiote du vitiligo offre également des stratégies intéressantes [18].

Le développement de nouveaux inhibiteurs de JAK (janus kinases) suscite un intérêt croissant dans le traitement du vitiligo. Parmi ces inhibiteurs, l'upadacitinib, inhibiteur de JAK1, utilisé dans la dermatite atopique. Un essai randomisé contrôlé de l'upadacitinib a fait l'objet d'une communication

orale lors de l'EADV à Berlin en 2023, montrant une réponse thérapeutique significativement plus importante dans les groupes upadacitinib par rapport au placebo à la semaine 24 et un essai de phase III est en cours de préparation. Il en est de même pour deux autres essais de phase II ayant également fait l'objet de communications orales lors de l'EADV à Berlin en 2023, montrant une réponse thérapeutique significativement importante pour le povorcitinib (anti-JAK1) et le baricitinib associé à la photothérapie (anti-JAK1 et 2).

Il existe aujourd'hui plusieurs études de phase II et III évaluant ces nouvelles thérapeutiques dans le vitiligo comme le montre le tableau des études déclarées sur le site clinicaltrials.gov en novembre 2023 (**tableau I**).

■ Conclusion

Le vitiligo ne peut être considéré comme une maladie cosmétique en raison de son impact important sur la qualité de vie des patients et la prise en charge thérapeutique des patients par la communauté dermatologique ne devrait pas faire défaut. Une étude récente réalisée au Brésil montrait que 56 % des offres d'emploi gouvernementales excluaient nommément les patients atteints de vitiligo de l'accès à des emplois aussi divers que ceux de médecins ou de métiers d'officiers dans l'armée. Nous entrons aujourd'hui dans une nouvelle ère dans le traitement du vitiligo avec plusieurs essais cliniques comprenant des anti-JAK mais aussi des anti-IL15. À ce jour cependant, certaines zones comme les mains et les pieds restent extrêmement difficiles à traiter et le prochain challenge thérapeutique sera donc, à côté de ceux des rémissions longues et

de la prévention des rechutes, de pouvoir repigmenter les zones difficiles en identifiant des cibles thérapeutiques permettant d'atteindre ces objectifs ambitieux.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOLDMAN L, MORAITES RS, KITZMILLER KW. White spots in biblical times. A background for the dermatologist for participation in discussions of current revisions of the bible. *Arch Dermatol*, 1966;93:744-753.
2. PRASAD PVV, BHATNAGAR VK. Medico-historical study of "Kilasa" (vitiligo/leucoderma) a common skin disorder. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad*, 2003;33:113-127.
3. FITZPATRICK TB, PATHAK MA. Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins. *J Invest Dermatol*, 1959;32:229-231.
4. GAUTHIER Y, BENZEKRI L. Historical aspects. In M Picardo, A Taïeb (Eds.), *Vitiligo*, Springer Verlag, Heidelberg (2010), pp. 3-9.
5. PATHAK MA, FITZPATRICK TB. The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. *J Photochem Photobiol B*, 1992;14:3-22.
6. ROSMARIN D, PASSERON T, PANDYA AG *et al*. TRuE-V Study Group. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med*, 2022;387:1445-1455.
7. EZZEDINE K, PEEVA E, YAMAGUCHI Y *et al*. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo : a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:395-403.
8. EZZEDINE K, SENESCHAL J, DA SILVA A *et al*. Vitiligo patient population and disease burden in France: VIOLIN study results from the CONSTANCES cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:2249-2258.
9. MERHI S, SALAMEH P, ABOUD M *et al*. Facial involvement is reflective of patients' global perception of vitiligo extent. *Br J Dermatol*, 2023;189:188-194.
10. VAN GEEL N, SPEECKAERT R, TAÏEB A *et al*. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:2173-2184.
11. SENESCHAL J, SPEECKAERT R, TAÏEB A *et al*. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: Specific treatment recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:2185-2195.
12. SHOURICK J, AHMED M, SENESCHAL J *et al*. Development of a shared decision-making tool in vitiligo: an international study. *Br J Dermatol*, 2021;185:787-796.
13. BIBEAU K, EZZEDINE K, HARRIS JE *et al*. Mental Health and Psychosocial Quality-of-Life Burden Among Patients With Vitiligo: Findings From the Global VALIANT Study. *JAMA Dermatol*, 2023;159:1124-1128.
14. BIBEAU K, EZZEDINE K, HARRIS JE *et al*. Mental Health and Psychosocial Quality-of-Life Burden Among Patients With Vitiligo: Findings From the Global VALIANT Study. *JAMA Dermatol*, 2023;159:1124-1128.
15. CLARK JD, FLANAGAN ME, TELLIEZ JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*, 2014;57:5023-5038.
16. 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.
17. TAÏEB A, SENESCHAL J. Targeting iHSP 70 in vitiligo: a critical step for cure? *Exp Dermatol*, 2013;22:570-571.
18. BZIOUECHE H, SJÖDIN KS, WEST CE *et al*. Analysis of matched skin and gut microbiome of patients with vitiligo reveals deep skin dysbiosis: link with mitochondrial and immune changes. *J Invest Dermatol*, 2021;141:2280-2290.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant/orateur pour Abbvie, Pfizer, Incyte, Almirall, Pierre Fabre, MSD, BMS, L'Oréal.

