

Revue générale

Traitement du vitiligo par l'association corticoïdes et méthotrexate

RÉSUMÉ : Le vitiligo est une pathologie cutanée dépigmentante auto-immune chronique, caractérisée par la perte de mélanocytes, affectant 0,5 à 1 % de la population mondiale. Les options thérapeutiques restent limitées. La prise en charge du vitiligo peut donc s'avérer être un véritable challenge thérapeutique. La découverte de nouvelles lignes de traitements est importante pour cette pathologie qui impacte particulièrement la qualité de vie des patients. La séquence corticothérapie mini-pulse et méthotrexate associée à la photothérapie pour la prise en charge de vitiligos non segmentaires pourrait permettre un arrêt de la dépigmentation, une repigmentation et le maintien de celle-ci chez des patients souffrant d'un vitiligo généralisé sévère actif, avec une surface cutanée atteinte parfois importante.



M. GUYON
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-André, CHU BORDEAUX.

Généralités

Le vitiligo est la pathologie dépigmentante acquise la plus fréquente [1]. Il s'agit d'une maladie chronique, évoluant par poussées, caractérisée par la perte progressive des mélanocytes détruits par le système immunitaire. Il se manifeste par l'apparition de macules achromiques sur la peau, mais aussi parfois sur les muqueuses. Il peut également atteindre les poils ou les cheveux [2].

La prévalence est de 0,5 à 2 % dans la population générale. Mais elle varie considérablement en fonction de la région géographique. La prévalence du vitiligo augmente avec l'âge [3]. Il est plus fréquent autour de 30 ans [2]. Près de la moitié des patients a moins de 20 ans, et 70 à 80 % des patients ont moins de 30 ans [4]. Le sexe ratio est de 1, même si les femmes ont tendance à plus consulter, probablement à cause d'un impact psychosocial plus important [3, 4]. Il existe plusieurs types de vitiligos : le vitiligo segmentaire et le vitiligo non segmentaire. La distinction est importante puisque la prise en charge n'est pas la même. En comparaison avec le vitiligo

non segmentaire, le vitiligo segmentaire, qui représente environ 15 à 20 % des vitiligos, apparaît à un âge plus jeune, avant 30 ans dans 87 % des cas et avant 10 ans dans 41,3 % des cas [5, 6].

Le vitiligo implique souvent une altération majeure de la qualité de vie des patients atteints. La prise en charge du vitiligo généralisé sévère est souvent un véritable challenge thérapeutique.

Clinique et signes d'activité

La lésion élémentaire du vitiligo est une macule achromique acquise [1]. Il existe différents types de vitiligo. Comme dit précédemment, on distingue de façon générale deux entités principales, le vitiligo segmentaire, et le non segmentaire ou généralisé. Le vitiligo non segmentaire inclut notamment le vitiligo acrofacial et le vitiligo généralisé [7].

Le vitiligo généralisé est défini par des macules bien limitées blanches asymptomatiques, non douloureuses, non prurigineuses, présentes des deux côtés du corps avec généralement une répartition

**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie**
vous invite à la retransmission
EN DIRECT d'une webconférence
sur le thème :

**Quoi de neuf dans la DA ?
Nouvelles recommandations
de prise en charge**

Mardi 14 janvier 2025
de 13h00 à 13h30



▶ Animée par le
Pr Delphine STAUMONT, Lille

**Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser vos questions à l'expert.**



<https://sanofi4.realites-dermatologiques.com>

Webconférence réservée aux professionnels de santé.
Inscription obligatoire.

Revue générale



Fig. 1 : Clinique, patient atteint de vitiligo généralisé.

symétrique (fig. 1). Il est fréquent d’observer une bordure hyperpigmentée notamment chez les patients avec un phototype foncé. Une leucotrichie peut être observée mais survient souvent après plusieurs années d’évolution dans le vitiligo généralisé. Une dépigmentation des poils sans atteinte de vitiligo a été décrite comme une sous-entité à part entière et pourrait être classée comme vitiligo folliculaire.

Les zones blanches sont facilement reconnaissables chez des patients à



Fig. 2 : Évolution clinique d’un patient traité par corticothérapie mini-pulse puis méthotrexate.

phototype foncé mais le diagnostic peut être plus difficile chez des patients à peau claire. L’examen à la lampe de Wood est très utile pour délimiter les zones atteintes par le vitiligo (fig. 2). Même chez les patients avec une peau foncée, cet examen est utile dans les zones moins pigmentées (paumes des mains, plantes des pieds).

Le vitiligo généralisé peut débiter sur n’importe quelle localisation, mais les mains, les doigts et le visage sont fréquemment touchés. L’évolution du vitiligo généralisé est imprévisible. L’histoire naturelle est souvent faite d’épisodes de progression rapide et d’épisodes de stabilité. Un vitiligo focal,

même s’il est stable pendant longtemps, peut être le précurseur d’un vitiligo généralisé.

L’activité du vitiligo se réfère à la progression de la maladie et à l’apparition de nouveaux foyers de dépigmentation. Il est important d’évaluer la sévérité et l’évolutivité du vitiligo (fig. 3) afin de déterminer le traitement le plus adapté. L’activité du vitiligo s’évalue grâce à plusieurs marqueurs cliniques :

- la présence d’un phénomène de Koebner, et notamment le Koebner type IIb ;
- la présence de lésions trichomes qui se caractérisent par la présence de trois couleurs, la zone achromique au centre

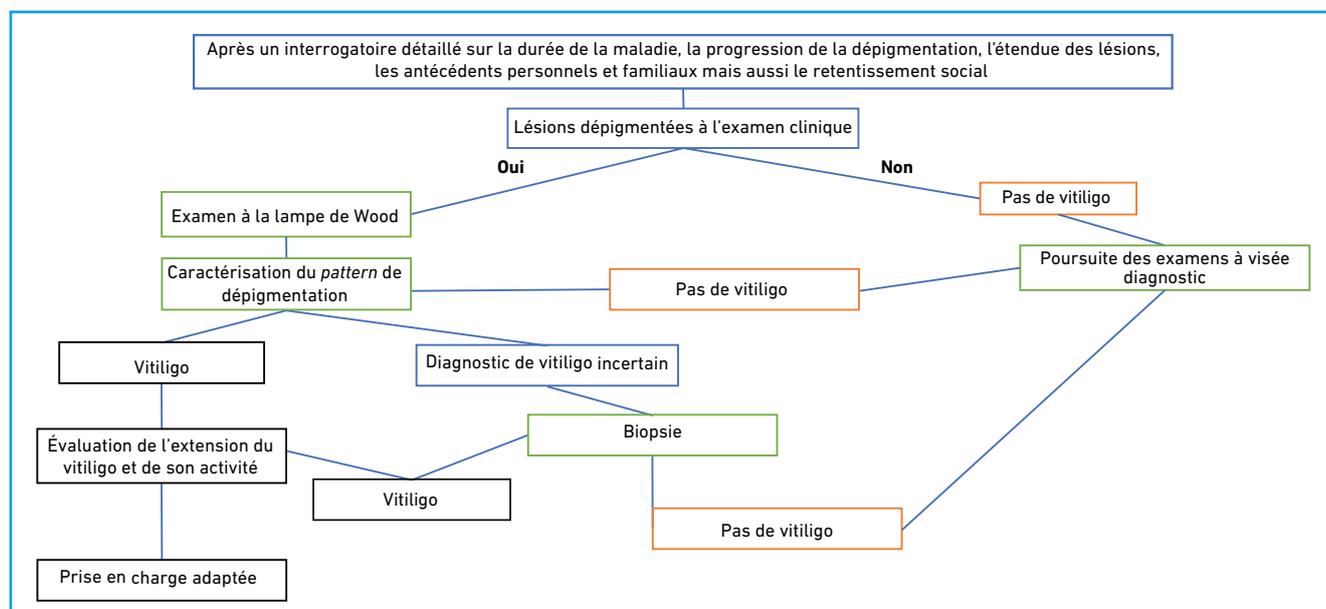


Fig. 3 : Algorithme démarche diagnostique du vitiligo.

puis hypochromique en périphérie et la peau saine ;

– la présence de lésions inflammatoires caractérisées par un aspect érythémateux et un prurit en regard de la zone dépigmentée et particulièrement en périphérie de la plaque ;

– la présence d'une dépigmentation en confettis. La définition repose sur la présence de macules dépigmentées de 1 à 5 mm de grand axe généralement en bordure des lésions préexistantes.

■ Physiopathologie

La physiopathologie est complexe et multifactorielle. Elle n'est pas encore complètement élucidée. Il existe un rôle important de l'auto-immunité. Les mécanismes physiopathologiques sont à l'origine d'une disparition des mélanocytes et d'une perte de leur fonction. Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans cette disparition ; les prédispositions génétiques, certains déclencheurs environnementaux, des anomalies métaboliques, mais aussi une réponse inflammatoire et immunitaire inadaptée.

Le vitiligo est fréquemment associé à d'autres pathologies auto-immunes. Cette association suggère un lien entre les mécanismes auto-immuns sous-jacents à ces maladies et le développement du vitiligo. Le vitiligo présente un profil de voie cytokinique de type I mais aussi de type II [8].

Plusieurs travaux ont montré le rôle des lymphocytes T et des cytokines dans le développement du vitiligo. Il a également été montré des altérations dans la fonction des lymphocytes T régulateurs mémoires dans la peau des patients souffrant de vitiligo, conduisant à une dysrégulation de la réponse immunitaire régulatrice [9].

Le vitiligo est également caractérisé par la présence de cellules T CD8 qui ont un profil immunitaire de type I. Ces lymphocytes T CD8 produisent des taux élevés

d'IFN γ et de TNF α . La liaison de l'IFN γ à son récepteur induit une activation de la voie JAK (Janus kinase) et la voie STAT (signal et activateur de transcription). L'IFN γ et le TNF α ont également un impact sur la fonction des mélanocytes en diminuant le processus de pigmentation. Les cytokines pro-inflammatoires associées aux réponses de type I et II, impliquées au cours du vitiligo, partagent, pour certaines, une signalisation dépendante de la voie JAK/STAT.

■ Vitiligo et thérapeutique

1. La photothérapie

La photothérapie est la pierre angulaire du traitement du vitiligo. La photothérapie UVB est le traitement de première ligne privilégié pour les maladies généralisées ou rapidement évolutives. L'initiation précoce des UVB permet de stopper l'activité de la maladie et induit une repigmentation. La photothérapie UVB utilise une source de lumière spécifique émettant des rayonnements UVB qui ont une longueur d'onde comprise entre 290 et 320 nm. Ces rayonnements pénètrent la peau, interagissent avec les cellules cutanées et modulent les processus pathologiques.

Dans le cas du vitiligo, la photothérapie UVB stimule la repigmentation de la peau dépigmentée. Les rayonnements UVB activent les mélanocytes résiduels dans les zones touchées, favorisant la production de mélanine et la migration des mélanocytes depuis les zones saines environnantes vers les zones dépigmentées. Les rayonnements UVB peuvent également moduler le système immunitaire, réduisant ainsi les réactions auto-immunes dirigées contre les mélanocytes [10].

De nouvelles recommandations thérapeutiques ont récemment été publiées [11, 12] mais des données sur les traitements systémiques du vitiligo manquent. Il est pourtant important

d'agir précocement dans l'apparition des lésions pour limiter les séquelles.

2. Les traitements systémiques

Le traitement systémique le plus utilisé est la corticothérapie orale mini-pulse. Les autres traitements systémiques utilisés sont des traitements immunomodulateurs comme méthotrexate, mais les données restent limitées pour justifier leur utilisation.

● Corticothérapie systémique mini-pulse

Chez les patients atteints d'une maladie évolutive, la photothérapie associée à une corticothérapie systémique sont souvent proposées. Cependant, les corticoïdes systémiques sont souvent associés à des effets secondaires, ce qui limite leur prescription au long cours.

La corticothérapie mini-pulse par dexaméthasone (2,5 ou 5 mg), ou méthylprednisolone (8 ou 16 mg) deux fois par semaine pendant 2 jours consécutifs est utilisée pour le traitement du vitiligo rapidement progressif afin d'arrêter la progression de la maladie. Il a été rapporté que le traitement par corticothérapie mini-pulse chez les patients atteints d'une maladie étendue, rapidement progressive, arrête l'activité de la maladie chez plus de 80 % des patients [13]. La repigmentation semble difficile à obtenir en cas d'utilisation d'une corticothérapie mini-pulse seule. Combinée à la photothérapie UVB, la corticothérapie mini-pulse peut atteindre un degré plus élevé de repigmentation [14]. Elle est généralement prescrite pour une durée maximale de 6 mois en raison d'effets indésirables (prise de poids, insomnie, agitation, acné, troubles menstruels, hypertrichose, retard de croissance chez les enfants, immunosuppression, etc.).

● Méthotrexate

Le méthotrexate est un traitement très largement utilisé en dermatologie, dans l'eczéma ou le psoriasis. Son utilisation

Revue générale

POINTS FORTS

- Importance de prendre en charge **les vitiligos actifs tôt** pour limiter les séquelles dépigmentées.
- **Les traitements combinés** permettent une meilleure prise en charge du vitiligo avec l'intérêt d'un traitement d'attaque pour stopper l'activité inflammatoire et permettre la repigmentation, associé à la photothérapie pour potentialiser cette repigmentation mais également un traitement d'entretien pour maintenir la repigmentation.
- Intérêt d'un **traitement systémique** chez des patients avec une surface cutanée atteinte importante.
- Nécessité d'études de plus grande ampleur pour confirmer cette stratégie thérapeutique.

dans le vitiligo n'a pas été validée, mais plusieurs cas cliniques, séries de cas rétrospectifs, revues de la littérature tendent à montrer une efficacité de celui-ci pour la prise en charge du vitiligo. La séquence corticothérapie mini-pulse suivie d'un traitement par méthotrexate a été rapportée efficace dans la pelade [15-17]. El Ghareeb *et al.* ont étudié en 2020 [19] dans le vitiligo la combinaison corticothérapie mini-pulse suivie du méthotrexate, par rapport au méthotrexate seul et à la séquence mini-pulse seule et les résultats suggéraient une supériorité d'un traitement combiné.

Le mécanisme du méthotrexate dans le vitiligo est varié. Il joue un rôle sur l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase, ce qui conduit à une réduction de la disponibilité en folates et à une perturbation du métabolisme des acides nucléiques.

Méthotrexate et corticothérapie mini-pulse en pratique

Nous avons étudié l'association corticothérapie générale mini-pulse et méthotrexate au cours d'une étude

rétrospective, monocentrique [20] incluant des patients ayant reçu la séquence corticothérapie mini-pulse et méthotrexate associée à la photothérapie pour la prise en charge de vitiligos non segmentaires.

Parmi les 16 patients, 10 étaient des femmes et 6 des hommes, la moyenne d'âge du début de la maladie était de 28,25 ans et 50 % présentaient une maladie auto-immune associée. Les patients ont été traités par 16 mg de méthylprednisolone 2 jours consécutifs par semaine (les samedi et dimanche), toutes les semaines pendant 3 mois, ou, par bolus de méthylprednisolone intraveineux de 500 mg 3 jours consécutifs de façon mensuelle pendant 3 mois. À partir du 2^e mois, un traitement hebdomadaire par méthotrexate était introduit sous forme orale pour 37,5 % des patients, et sous forme sous-cutanée pour 62,5 % des patients. Les doses de méthotrexates étaient comprises entre 10 mg et 17,5 mg (*fig. 4*).

L'utilisation du méthotrexate en relais d'une corticothérapie mini-pulse semble constituer une approche prometteuse dans la prise en charge du vitiligo sévère. La diminution significative du VES à 6 mois de traitement, maintenue jusqu'à 12 mois, indique une réponse clinique initiale et aussi un maintien de cette réponse thérapeutique. Cette diminution du score VES entre 6 et 12 mois suggère également l'efficacité du méthotrexate dans la repigmentation, qui semble être accélérée lorsque le méthotrexate est associé à la photothérapie (*tableau I*).

Le méthotrexate a été relativement bien toléré dans cette étude avec principalement, comme effets secondaires, des perturbations du bilan hépatique. Aucun effet secondaire grave n'a été noté. L'utilisation de la corticothérapie en séquence mini-pulse permet de limiter les effets secondaires de la corticothérapie systémique utilisée au long cours.

L'association corticothérapie mini-pulse méthotrexate, permet tout d'abord grâce à la corticothérapie mini-pulse de diminuer l'inflammation, et donc la progression du vitiligo. La diminution de l'activité inflammatoire semble ensuite maintenue grâce au méthotrexate. En effet, on peut observer cette diminution de l'inflammation avec la diminution du score d'activité, le VSAS. Le VSAS médian était avant traitement à 6,5. Il était diminué à 1 à 6 mois de traitement, et à 0 à 12 mois pour tous les patients (*tableau II*).

	M0	M6	M12
VES moyen	13,13 (± 16,49)	6,66 (± 6,99)	4,74 (± 4,27)

Tableau I : Évolution du score VES (score de sévérité) à M0 M6 et M12 chez les patients traités par corticothérapie mini-pulse puis méthotrexate.

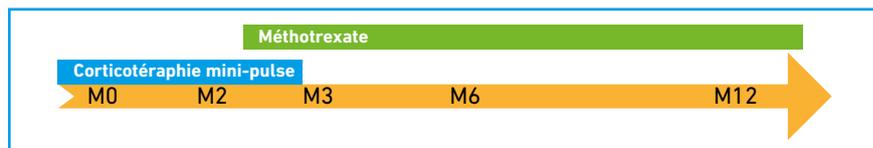


Fig. 4 : Séquence thérapeutique.

	M0	M6	M12
VSAS moyen	6,5 (± 3,5)	1 (± 1,54)	0

Tableau II : Évolution du score VSAS (score d'activité).

Cependant, il est important de noter que cette étude est rétrospective avec une taille d'échantillon limitée. De plus, une surveillance à long terme des patients est essentielle pour évaluer la durabilité de l'amélioration observée. Le méthotrexate est également un traitement qui n'est pas toujours bien supporté sur le long terme, tant sur le plan clinique que biologique. Par ailleurs, son utilisation chez les femmes en âge de procréer nécessite d'être vigilant. Cette approche thérapeutique offre de nouvelles perspectives pour les patients atteints de vitiligo en quête de solutions thérapeutiques efficaces et durables.

Conclusion

Le méthotrexate en relais d'un traitement d'attaque par corticothérapie générale mini-pulse permet une amélioration des patients et un bon maintien thérapeutique à 12 mois de traitement. Des essais cliniques sont en cours pour confirmer la place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique du vitiligo. Le traitement par méthotrexate peut être un traitement utile, notamment chez les patients avec une surface corporelle atteinte trop importante pour être accessible à un traitement local, tacrolimus topique, ruxolitinib.

BIBLIOGRAPHIE

- EZZEDINE K, ELEFThERiADOU V, VAN GEEL N. Vitiligo. *Lancet Lond Engl*, 2015;386:74-84.
- LEWITT TM, KUNDU RV. Vitiligo. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1136.
- ALIKHAN A, FELSTEN LM, DALY M *et al.* Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:473-491.
- SEHGAL VN, SRIVASTAVA G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2007;73:149-156.
- EZZEDINE K, DIALLO A, LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*, 2012;167:490-495.
- PICARDO M, DELL'ANNA ML, EZZEDINE K *et al.* Vitiligo. *Nat Rev Dis Primer*, 2015;1:15011.
- EZZEDINE K, LIM HW, SUZUKI T *et al.* Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the vitiligo global issues consensus conference. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012;25:E1-13.
- MARTINS C, MIGAYRON L, DRULLION C *et al.* Vitiligo Skin T cells are prone to produce type 1 and type 2 cytokines to induce melanocyte dysfunction and epidermal inflammatory response through jak signaling. *J Invest Dermatol*, 2022;142:1194-1205.e7.
- SENESCHAL J, BONIFACE K, D'ARINO A *et al.* An update on Vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021;34:236-243.
- BAE JM, JUNG HM, HONG BY *et al.* Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:666-674.
- 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;
- 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;
- PASRICHA JS, KHAITAN BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*, 1993;32:753-757.
- EL MOFTY M, ESSMAT S, YOUSSEF R *et al.* The role of systemic steroids and phototherapy in the treatment of stable vitiligo: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*, 2016;29:406-412.
- ALKERAYE S, BECQUART C, DELAPORTE E *et al.* Efficacy of combining pulse corticotherapy and methotrexate in alopecia areata: Real-life evaluation. *J Dermatol*, 2017;44:e319-20.
- ALTUN E, YAYLI S, ARICA DA *et al.* Retrospective analysis of methylprednisolone treatment alone and in combination with methotrexate in patients with extensive alopecia areata. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15776.
- MEAH N, WALL D, YORK K *et al.* The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:123-130.
- VAN ATT, LAN AT, ANH MH *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in combination with mini pulse doses of methylprednisolone in severe alopecia areata: the vietnamese experience. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019;7:200-203.
- ELGHAREEB MI, METWALLI M, ABDELMOHEM N. Combination of oral methotrexate and oral mini-pulse dexamethasone vs either agent alone in vitiligo treatment with follow up by dermoscope. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13586.
- GUYON M, MERHI R, ANDREU N *et al.* Efficacy and safety of the combination of steroid pulse therapy with methotrexate for vitiligo: A pilot retrospective case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:2264-2266.

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