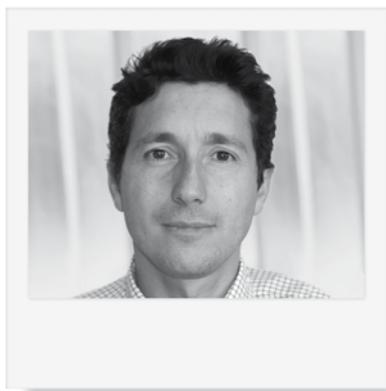


## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Vitiligo



→ T. PASSERON

Service de Dermatologie & Inserm U1065, équipe 12, C3M, CHU, NICE.

**L**e vitiligo est caractérisé par une perte acquise des cellules responsables de la pigmentation cutanée, les mélanocytes. Il en résulte des macules blanches, souvent de disposition symétrique, qui augmentent généralement de taille avec le temps. Cette dermatose relativement fréquente touche environ 0,5 à 1 % de la population, et entraîne fréquemment une altération très importante de la qualité de vie et une demande thérapeutique forte. Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie du vitiligo sont importants et l'implication de phénomènes auto-immuns est aujourd'hui démontrée. Même si beaucoup reste encore à faire, des solutions très concrètes peuvent aujourd'hui être apportées aux patients souffrant de vitiligo.

## Une maladie multifactorielle

Le vitiligo est une maladie multifactorielle associant des facteurs génétiques

et non génétiques. Le mode de transmission ne peut être expliqué simplement par la génétique mendélienne et se caractérise par une pénétrance incomplète, de multiples *loci* de susceptibilité et une hétérogénéité génétique associés à des facteurs non génétiques. Six à 8 % des parents au premier degré de patients atteints de vitiligo vont développer un vitiligo généralisé et on note 23 % de concordance chez des jumeaux monozygotes. Ces données soulignent l'implication de facteurs génétiques mais, en pratique, nous permettent d'être assez rassurants auprès de nos patients sur le risque qu'auront leurs enfants de développer la maladie.

Des larges *screening* du génome de patients atteints de vitiligo non segmentaire ont permis de mettre en évidence un lien significatif avec plusieurs gènes. À ce jour, une forte association est démontrée avec les gènes HLA, NLRP1 (aussi appelé NALP1), PTPN22, CTLA4, TSLP, XBP1, SMOC2, LPP, IL2RA, UBASH3A, C1QTNF6, RERE, GZMB et TYR [1]. Il est intéressant de noter que la quasi-totalité de ces gènes est associée à des maladies immunitaires et/ou joue un rôle clef dans le système immunitaire. La responsabilité des lymphocytes de type Th1 et Th17, mais aussi des lymphocytes T régulateurs et de cytokines telles que l'IFN $\gamma$  ou l'IL22, ou encore de certains récepteurs des chémokines, est de mieux en mieux établie. Le rôle de CXCL10 (intervenant dans la voie de l'IFN $\gamma$ ) a récemment été mis en évidence [2] (**fig. 1**). Bloquer CXCL10 permet de stopper l'évolution du vitiligo dans un modèle murin, ouvrant ainsi d'importantes perspectives pour bloquer ou ralentir l'évolution du vitiligo chez l'Homme. Il est donc important d'expliquer au patient que sa maladie n'est pas

psychosomatique, mais en grande partie dysimmunitaire.

Si la composante immunitaire est indiscutable, d'autres facteurs interviennent probablement, en particulier pour déclencher le processus immunitaire [3]. Des altérations intrinsèques des mélanocytes pourraient être impliquées, notamment dans les formes segmentaires de vitiligo. Le rôle des cadhérines et une diminution de la voie de Wnt/ $\beta$ -caténine viennent d'être montrés [4, 5]. Les cadhérines sont indispensables à l'adhésion intercellulaire et leur altération pourrait expliquer les phénomènes de mélanocytorragie observés dans certains vitiligos. La voie de Wnt est cruciale pour la différenciation des cellules souches mélanocytaires. La diminution de l'activité de cette voie permet d'expliquer les difficultés pour obtenir une repigmentation, notamment dans certaines localisations comme les mains ou les pieds où la voie de Wnt est naturellement réprimée. Ces données ouvrent aussi des perspectives pour repigmenter plus efficacement les lésions, et ce sans avoir à utiliser des UV.

Le stress, au sens médical du terme et comme dans d'autres pathologies dysimmunitaires, peut parfois déclencher ou aggraver des poussées de vitiligo. Il peut s'agir d'un stress psychologique important, comme le décès d'un proche, ou d'un stress médical, comme une grossesse. Pour autant, tous les patients ayant un vitiligo n'ont pas été soumis à un stress et, surtout, il est crucial de leur expliquer que la prise en charge de ce stress, s'il y en a un, n'a jamais permis de freiner l'évolutivité du vitiligo.

Contrairement aux idées reçues, il n'y a pas d'augmentation du risque de cancers

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique

# ACNÉTRAIT®

## Isotrétinoïne

ISOTRÉTINOÏNE  
RESPONSABLE

### Nouvelles conditions de prescription d'Acnétrait® (isotrétinoïne) :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues
- la prescription peut être renouvelée par tout médecin



SPÉCIALITÉS GÉNÉRIQUES

SPÉCIALITÉ NON GÉNÉRIQUE

Excipients à effet notoire :

- Acnétrait® Gé 5 mg : huile de soja, sorbitol (E420)
- Acnétrait® Gé 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A (E124)
- Acnétrait® 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé S (E110)

Acnétrait® Gé 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane® 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle. Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.  
Pour les femmes en âge de procréer, voir le Programme de Prévention de la Grossesse.  
Mentions légales disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



arrow  
generiques

### L'ENGAGEMENT RÉTINOÏDES

Arrow génériques - 26 avenue Tony Garnier - 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 840,47 € - RCS Lyon 433 944 485



tomes achromiques (en fait, hypochromiques!), facilement reconnaissables car stables dans le temps et hypopigmentés. D'autres dermatoses, telles que le psoriasis, le lupus ou certains lymphomes cutanés, peuvent, en raison de l'hypopigmentation post-inflammatoire parfois associée, faire évoquer un vitiligo. Là encore, la présence de lésions inflammatoires, et surtout le caractère non complètement achromique des lésions, permet de redresser facilement le diagnostic. Sur peaux claires, il est cependant parfois difficile de déterminer si la lésion est complètement blanche. Un examen en lumière de Wood (émettant des ondes UV et de la lumière violette), en montrant clairement une lésion très blanche dans les achromies véritables et une teinte grisée en cas d'hypopigmentation, permet alors de faire facilement le diagnostic. Ainsi, le diagnostic de vitiligo est, dans la très grande majorité des cas, clinique et ne nécessite pas de biopsie cutanée.

Le vitiligo peut débuter à tout âge de la vie. Les formes congénitales sont néanmoins exceptionnelles et doivent d'abord faire éliminer d'autres diagnostics, tels que le piébaldisme.

Les lésions de vitiligo sont classiquement asymptomatiques, cependant un prurit n'est pas rare avant ou au début des poussées. Bien que le début puisse être localisé, l'atteinte est ensuite généralement symétrique. Les formes segmentaires doivent être individualisées. Elles n'affectent par définition qu'un segment unilatéral, sont plus stables, surviennent classiquement pendant l'enfance et ont une réponse aux traitements généralement différente, avec cependant moins de risques de redépigmentation. Les mécanismes physiopathologiques du vitiligo segmentaire semblent être partiellement différents des formes non segmentaires. L'association de vitiligo segmentaire et non segmentaire est rare et décrite sous le nom de vitiligo mixte.

## Prise en charge

Une information claire et détaillée de la maladie, de son évolution, des possibilités et des limites des traitements, sera fournie à des patients souvent très anxieux et désinformés par ce qu'ils ont pu lire ou entendre sur leur maladie. Le traitement nécessitera plusieurs mois (généralement entre 6 et 24) et le risque de redépigmentation devra être expliqué. Le risque de développer ou d'aggraver des lésions par phénomène de Koebner leur sera également expliqué, sans que ces conduites d'évitement n'altèrent cependant plus leur qualité de vie que ce que fait déjà leur vitiligo. Enfin, compte tenu du risque de dysthyroïdie auto-immune associée, un dosage de la TSH et des anticorps anti-thyroïde doit être pratiqué. Il n'y a pas de consensus sur le rythme ultérieur des surveillances, mais ces dosages devront être répétés dans le temps, surtout en cas de positivité des anticorps.

### 1. Vitiligos localisés

Les dermocorticoïdes forts ou le tacrolimus (prescrit ici hors AMM, donc non remboursable) sont les traitements de choix. L'efficacité est équivalente, mais les dermocorticoïdes ne doivent pas être appliqués de façon continue pendant plus de 2 à 3 mois selon les localisations. Le tacrolimus, lui, peut et doit être appliqué sur de plus longues périodes. Six à 24 mois sont, en effet, généralement nécessaires pour traiter un vitiligo, quelle que soit l'approche médicale. Pour une efficacité optimale, le tacrolimus pommade sera à utiliser à 0,1 %, 2 fois par jour et en période estivale. La photothérapie localisée avec lampes ou lasers excimer à 308 nm a également montré son efficacité. Leur coût étant supérieur à celui des dermocorticoïdes ou du tacrolimus, il convient donc de les réserver en cas d'échec ou de contre-indication de ces derniers. Il est intéressant de noter que lampes et lasers excimer ont une efficacité équivalente pour traiter les vitiligos non segmen-

taires [9]. Le traitement chirurgical par greffe pourra être proposé pour des vitiligos localisés et stables depuis au moins 1 an. Les risques de redépigmentation sont cependant beaucoup plus élevés qu'avec les vitiligos segmentaires.

### 2. Vitiligos segmentaires

Le traitement médical doit être essayé en première intention (dermocorticoïdes, tacrolimus, lampes et lasers excimer). En cas d'échec, le traitement chirurgical par greffe est une excellente indication, en particulier sur le visage.

### 3. Vitiligos étendus

La photothérapie est efficace et reste le meilleur traitement pour les formes étendues. Bien que la PUVA et les UVB à spectre étroit soient tous deux efficaces, ces derniers doivent, si possible, être préférés à la PUVAthérapie, car ils induisent une repigmentation plus rapide, plus homogène et entraînent moins d'effets secondaires.

### 4. Prévention des rechutes

Lorsqu'une repigmentation complète ou quasi complète est obtenue, il existe un risque d'environ 40 à 50 % que le patient se redépigmente dans l'année qui suit. Nous venons de montrer que l'utilisation du tacrolimus à 0,1 %, à raison de 2 fois par semaine et sans exposition solaire, permettait de diminuer le risque de récurrence de 47 % à 9,7 % [10]. La durée optimale de ce traitement préventif reste à déterminer, mais nous le proposons à l'heure actuelle uniquement après une première rechute et conseils de l'appliquer tant que le vitiligo reste actif.

### 5. Traitement des localisations difficiles

Il est aujourd'hui clairement démontré que la réponse au traitement dépend fortement de la localisation des plaques de

## MISES AU POINT INTERACTIVES

vitiligo traitées. Si le visage et, dans une moindre mesure, le cou sont des zones pour lesquelles des repigmentations complètes ou quasi complètes sont fréquemment obtenues, le reste du corps (particulièrement les saillies osseuses et les extrémités) demeure très difficile à repigmenter. L'intérêt d'associer diverses approches thérapeutiques afin d'obtenir une repigmentation optimale apparaît aujourd'hui clairement. La photothérapie en cabine, ou par lampe ou laser excimer, devra donc être associée d'emblée aux dermocorticoïdes ou au tacrolimus à 0,1 % sur ces zones.

#### 6. Place de la dépigmentation et des cosmétiques

>>> Dans les cas de vitiligos généralisés, où il ne persiste que quelques espaces de peau pigmentée sur des zones découvertes (vitiligo *universalis*), la dépigmentation peut être envisagée. Les lasers pigmentaires déclenchés ont une efficacité similaire aux dépigmentants chimiques, mais ils sont efficaces plus rapidement, avec moins d'effets secondaires. Ils doivent donc être préférés à la dépigmentation chimique [11].

>>> Le maquillage médical et, dans une moindre mesure, les autobronzants améliorent significativement la qualité de vie des patients. Il faut savoir les proposer en cas d'échec des options thérapeutiques actuelles ou en attendant que le traitement proposé permette une repigmentation.

>>> La micropigmentation ne sera proposée que sur les lèvres ou les mamelons chez les patients de phototype foncé.

Elle doit, en revanche, être déconseillée sur le reste de la peau car, avec les variations de pigmentation saisonnières, mais aussi l'évolution du vitiligo, les zones tatouées deviennent encore plus visibles et le résultat esthétique est alors souvent catastrophique.

#### Perspectives

Les avancées dans la connaissance de la physiopathologie du vitiligo n'ont jamais été aussi importantes et rapides que ces dernières années. Elles ont non seulement permis de bien mieux comprendre cette pathologie complexe, mais elles offrent aussi des perspectives thérapeutiques très concrètes. Elles vont permettre, dans un avenir proche, de cibler les deux composantes du challenge thérapeutique que présente le vitiligo : bloquer l'évolutivité du vitiligo, notamment en ciblant spécifiquement la composante auto-immune [2, 12, 13], d'une part, et potentialiser la repigmentation en induisant directement la différenciation et la prolifération des cellules souches mélanocytaires, d'autre part [4].

#### Bibliographie

1. JIN Y, BIRLEA SA, FAIN PR *et al.* Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet*, 2012;44:676-680.
2. 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*;6:223ra23.
3. PASSERON T, ORTONNE JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*, 2012;132:2502-2504.

4. REGAZZETTI C, JOLY F, MARTY C *et al.* Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:3105-3114.
5. WAGNER RY, LUCIANI F, CARIO-ANDRÉ M *et al.* Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1810-1819.
6. PARADISI A, TABOLLI S, DIDONA B *et al.* Markedly reduced incidence of melanoma and non-melanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 20014;71:1110-1116.
7. TEULINGS HE, OVERKAMP M, CEYLAN E *et al.* Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*, 2013;168:162-171.
8. SPRITZ RA. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Med*, 2010;2:78.
9. LE DUFF F, FONTAS E, GIACCHERO D *et al.* 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol*, 2010;163:188-192.
10. CAVALIE M, EZZEDINE K, FONTAS E *et al.* 2015. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*, 2015;135:970-974.
11. 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.
12. AGARWAL P, RASHIGHI M, ESSIEN KI *et al.* Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1080-1088.
13. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1110-1112.

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

Santé - Beauté  
Exigez la haute tolérance active



HAUTE TOLÉRANCE



Recommandée peaux et yeux sensibles, port de lentilles de contact,  
par les allergologues - dermatologues - ophtalmologistes.