

MISES AU POINT INTERACTIVES

Pelade, vitiligo : se dirige-t-on enfin vers des traitements efficaces ?



→ T. PASSERON

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

La pelade est l'une des dermatoses chroniques les plus fréquentes, avec une incidence brute annuelle estimée à 20 cas pour 10 000 habitants et une prévalence cumulée de 1,7 % dans la population générale [1]. Elle se manifeste par une alopecie non cicatricielle acquise. On distingue différentes formes cliniques de gravité variable : la pelade commune (en plaques), la pelade ophiasique, la pelade totale (ou décalvante, *Alopecia totalis*) et la pelade universelle (*Alopecia universalis*).

Une pelade est généralement considérée comme sévère lorsqu'elle induit la perte de plus de 50 % de la surface totale du cuir chevelu. Elle est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie quelle qu'en soit la sévérité et de manière comparable à d'autres dermatoses telles que le psoriasis ou la dermatite atopique [2].

Le vitiligo est également une dermatose fréquente, touchant environ 0,5 % à 2 % de la population. Il se manifeste par des macules dépigmentées acquises, bien limitées et généralement asymptomatiques. Du fait de son caractère affichant, le vitiligo impacte significativement la qualité de vie des malades [3]. La demande thérapeutique est ainsi souvent forte dans ces deux dermatoses et ne doit pas être négligée.

Malgré des progrès ces dernières années, les traitements sont encore loin d'être satisfaisants. La compréhension des mécanismes physiopathologiques intervenant dans la genèse de la pelade et du vitiligo s'est très nettement améliorée ces dernières années. Ces données soulignent d'importantes similitudes entre ces deux pathologies mais ouvrent surtout d'encourageantes perspectives thérapeutiques soutenues par de premiers succès chez l'Homme.

Deux phénotypes cliniques distincts mais d'importantes similitudes physiopathologiques

Il serait impossible ici de développer de façon exhaustive l'ensemble des données sur la physiopathologie du vitiligo et de la pelade. Nous insisterons donc uniquement sur les points clés et sur les cibles thérapeutiques qu'ils constituent.

L'impact du stress oxydatif et du système immunitaire sur un terrain génétiquement prédisposé est aujourd'hui démontré dans le vitiligo [4-7]. Les études génétiques ont montré des loci de susceptibilité dans de nombreux gènes

de l'immunité tant innée qu'adaptative [8]. La dépigmentation dans le vitiligo est associée à un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T CD8+ qui réagissent contre les antigènes mélanocytaires et ont une activité cytotoxique [9-11]. L'analyse des cytokines produites par ces lymphocytes en périlésionnel montre une polarisation de type Th1 avec production d'interféron gamma (IFN γ) [12]. Les chémokines de type Th1 associées à la réponse IFN γ , telles que CXCL9, CXCL10 et CXCL11 et leur récepteur CXCR3, sont significativement augmentées dans le vitiligo et sont corrélées au score de gravité de la maladie [12, 13].

L'utilisation d'anticorps anti-CXCL10 dans un modèle murin a permis de bloquer le développement du vitiligo [12]. L'IFN γ se fixe à un récepteur hétérodimérique associant JAK1 et JAK2. Il est intéressant de noter qu'il existe déjà des inhibiteurs de ces JAK, en particulier le ruxolitinib (anti-JAK1/2), utilisé notamment dans le traitement de la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle, et le tofacitinib (anti-JAK1/3), utilisé dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde. En amont de cette voie, une diminution des lymphocytes T régulateurs (Tregs) a été rapportée et son intensité est également liée à la sévérité de la maladie [14, 15]. L'activation et le recrutement de ces Tregs par la chémokine CCL22 a permis de réduire significativement la dépigmentation et a diminué la production d'IFN γ dans un modèle murin de vitiligo [16].

Les études génétiques dans la pelade ont par ailleurs montré des loci de suscepti-

MISES AU POINT INTERACTIVES

bilité dans les gènes de l'immunité tant innée qu'adaptative [17, 18]. Un infiltrat lymphocytaire CD8+ est également retrouvé autour des follicules pileux. Des études de transcriptome dans un modèle murin de pelade ont souligné l'implication de la voie d'IFN γ , CXCL9 et CXCL10 [19, 20]. L'utilisation d'un inhibiteur de JAK1/2 (ruxolitinib) a permis de bloquer le développement de la pelade dans un modèle murin [20]. Plus récemment, l'utilisation d'anticorps bloquants contre CXCR3 (le récepteur de CXCL9 et CXCL10) a inhibé le recrutement de lymphocytes T effecteurs dans la peau et a également bloqué le développement de la pelade dans ce même type de modèle [21]. Là encore, de manière similaire au vitiligo, une dysfonction des Tregs a été mise en évidence chez les patients atteints de pelade [22].

En amont de l'activation des lymphocytes T CD8+ et probable source de la production de l'IFN γ , l'immunité innée (notamment les cellules *natu-*

ral killer [NK] mais aussi les cellules lymphoïdes innées [ILC]) jouent très certainement un rôle clé, faisant le lien entre stress cellulaire et activation du système immunitaire adaptatif. Le type exact de cellules innées impliquées et leur mode d'activation restent encore largement inconnus, mais ils devraient apporter à l'avenir de nouvelles cibles susceptibles d'empêcher l'activation du système adaptatif.

Ainsi, dans ces deux pathologies, on retrouve une susceptibilité génétique avec des variations alléliques dans les gènes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Une dysfonction en amont des Tregs et une activation en aval de la voie Th1 avec production d'IFN γ sont aujourd'hui démontrées. L'IFN γ va ensuite se fixer sur les récepteurs JAK1/2 et induire la production en aval de CXCL9 et CXCL10 qui vont se fixer à leur tour sur leurs récepteurs CXCR3 et activer la réponse T cytotoxique. Chacun de ces acteurs constitue une cible thérapeutique potentielle (**tableau 1**).

Perspectives thérapeutiques

Si la démonstration de l'implication de ces voies a été d'abord montrée chez l'animal, des données préliminaires sont déjà disponibles chez l'Homme et plusieurs études sont actuellement en cours.

L'interleukine 2 (IL2) est utilisée à fortes doses pour stimuler la réponse T cytotoxique. Cependant, à faibles doses, l'IL2 a la capacité de stimuler les Tregs sans activer la réponse T cytotoxique. Cette approche a montré des résultats encourageants dans le traitement de certaines vascularites sévères et de la réaction du greffon contre l'hôte [23, 24]. Dans une étude pilote, nous avons évalué l'intérêt de l'IL2 à faibles doses chez 5 patients atteints de pelade sévère ayant résisté à plusieurs lignes thérapeutiques. Après 6 mois, 4 des 5 patients ont présenté une repousse et pour 2 la repousse était supérieure à 50 % [25]. Il est intéressant de noter qu'avec un suivi de plus de 3 ans maintenant, la repousse a continué à se poursuivre (avec une repousse complète

Cible	Traitement	Stade de développement dans la pelade	Stade de développement dans le vitiligo
Tregs	IL2 faibles doses	Résultats préliminaires encourageants chez l'Homme Étude prospective en cours	o
IFN γ	Anticorps	o	o
CXCL10	Anticorps	o	Efficace chez l'animal
	Statines fortes doses	Résultats préliminaires contradictoires chez l'Homme	Études prospectives en cours
CXCR3	Anticorps	Efficace chez l'animal	o
JAK	Inhibiteurs	Résultats préliminaires encourageants chez l'Homme Étude prospective en cours	Résultats préliminaires encourageants chez l'Homme Étude prospective en cours mais uniquement en topique
STAT1	Inhibiteurs	o	o
TH1/TH17	Aprémilast	Étude prospective en cours	Étude prospective en cours
Stimulation de la repousse ou de la repigmentation	Agonistes de la voie WNT (ou inhibiteurs de GSK3 β)	o	Étude préliminaire en cours

Tregs : lymphocytes T régulateurs ; IFN γ : interféron gamma. NB : plusieurs de ces traitements sont en cours de développement ou déjà commercialisés pour d'autres pathologies auto-immunes telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus.

TABLEAU 1 : Cibles thérapeutiques potentielles dans la pelade et le vitiligo.

MISES AU POINT INTERACTIVES

pour une des patientes) sans qu'aucune rechute n'ait été observée. Il est possible que la stimulation de Tregs mémoires puisse expliquer cette efficacité à long terme. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de prudence car ils ont été réalisés en ouvert sur un nombre très limité de patients. Une étude française multicentrique prospective randomisée *versus* placebo est actuellement en cours pour essayer de confirmer ces résultats (NCT02557074). À ce jour, aucune étude évaluant l'intérêt de stimuler les Tregs dans le vitiligo n'est enregistrée.

Certaines statines ont, en plus de leur activité anti-cholestérolémiante, une activité anti-CXCL10 lorsqu'elles sont utilisées à fortes doses (40 à 80 mg/j chez l'Homme). L'intérêt potentiel de la simvastatine a d'abord été montré dans un modèle murin où cette dernière prévenait efficacement le développement du vitiligo [26]. La même équipe a ensuite réalisé une étude pilote *versus* placebo chez des patients atteints de vitiligo (n = 12) (NCT01517893). L'étude n'est pas encore publiée mais les données disponibles sur ClinicalTrials.gov ne montrent pas d'efficacité.

Cette absence d'efficacité peut s'expliquer par une activité anti-CXCL10 trop faible. Elle peut aussi être expliquée par l'inclusion de vitiligos n'étant pas nécessairement dans une phase active et sans ajout de photothérapie pour stimuler la repigmentation. En effet, à la différence de la pelade, dans le vitiligo, l'objectif thérapeutique doit être double : stopper l'évolutivité (et les approches immunitaires ont ici toute leur place), mais aussi stimuler la différenciation et la prolifération des mélanocytes (et ici la photothérapie voire, dans un avenir proche, les agonistes de la voie WNT sont nécessaires dans la majorité des cas) [27]. Une étude bicentrique (Nice/Singapour) prospective (n = 25) a été réalisée avec l'atorvastatine aux mêmes doses mais associée avec une photothérapie UVB

à spectre étroit pendant 6 mois *versus* UVB seuls. Seuls des vitiligos très actifs étaient inclus (NCT02432534). Les résultats sont actuellement en cours d'analyse mais semblent plus prometteurs avec ce type d'approche et sur une population sélectionnée avec une forte évolutivité de la maladie.

Après quelques succès isolés [28, 29], une étude pilote a été réalisée chez 29 patients atteints de pelade sévère traités pendant 6 mois avec 40 mg/j de simvastatine. Seuls 19 patients ont terminé l'étude et une repousse de plus de 20 % a été notée chez 14 d'entre eux [30]. Il est important de noter ici le nombre conséquent de perdus de vue et le critère de succès à seulement 20 % de repousse. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans une autre étude réalisée chez 20 patients et montrant des résultats négatifs [31]. Pour certains auteurs, les statines auraient surtout l'intérêt de limiter les récurrences une fois la repousse obtenue [32].

Des résultats très prometteurs avec une repousse quasi complète ont été obtenus chez 3 patients atteints de pelade en utilisant le ruxolitinib (inhibiteur de JAK1/2) [20]. Un autre cas de repousse sous ruxolitinib a été observé chez un patient traité pour une thrombocythémie essentielle [33]. Une repousse importante a également été rapportée après traitement par tofacitinib (anti-JAK1/3, donc ciblant en théorie moins efficacement la réponse de type $IFN\gamma$ qu'un anti-JAK1/2) dans 5 cas cliniques avec, pour l'un d'entre eux, une efficacité seulement transitoire [34-38]. Ces résultats ont conduit à une étude prospective qui vient de se terminer aux États-Unis et dont les conclusions sont en attente (NCT01950780). À noter qu'une approche topique a également été rapportée avec une repousse des sourcils suite à l'application de ruxolitinib à 0,6 % 2 fois/j pendant 3 mois [39]. Une étude prospective cherchant à évaluer l'intérêt de cette approche recrute actuellement des patients (NCT02553330).

L'intérêt des inhibiteurs de JAK a également été suggéré dans le vitiligo. Ainsi, une patiente a obtenu une repigmentation avec le tofacitinib pris à demi-dose par rapport à celle utilisée dans la polyarthrite ankylosante [40], et une repigmentation a aussi été observée chez un patient atteint de vitiligo et de pelade inclus dans le protocole pelade avec ruxolitinib [41]. Malheureusement, une rechute rapide a été observée après l'arrêt du traitement par ruxolitinib (aucun suivi n'est rapporté dans le cas traité par tofacitinib). Pour l'instant, aucune étude utilisant un anti-JAK dans le vitiligo n'est enregistrée sur un registre d'études cliniques. Seule une étude pilote devrait évaluer prochainement l'intérêt du ruxolitinib topique à 1,5 % dans le vitiligo (NCT02809976).

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase E4 (PDE4). Il inhibe les voies Th1 et Th17 et présente un excellent profil de sécurité démontré dans son développement dans le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde. Il offre donc un intérêt potentiel dans le traitement du vitiligo et de la pelade. Par ailleurs, en inhibant la PDE4, l'aprémilast stimule aussi la voie de l'AMP cyclique, qui est la principale voie de la mélanogénèse. Il pourrait donc non seulement agir en bloquant la destruction immunitaire, mais aussi en stimulant la repigmentation. Une première étude prospective randomisée *versus* placebo évaluant l'aprémilast dans le traitement du vitiligo devrait débuter fin 2016 au CHU de Nice (EudraCT 2016-002884-32) tandis qu'une étude similaire, qui se fera aux États-Unis, évaluera l'intérêt de ce traitement dans la pelade (NCT02684123).

Les avancées physiopathologiques ont donc permis de mettre en évidence plusieurs cibles très prometteuses, à la fois dans la pelade et dans le vitiligo. Le développement de ces traitements dans la pelade et le vitiligo sont à un stade plus ou moins avancé mais, dès aujourd'hui, certains patients peuvent

en bénéficiant dans le cadre d'études. Les approches optimales restent encore à définir, mais elles laissent présager des traitements bien plus efficaces dans un avenir proche.

Bibliographie

- SAFAVI KH, MULLER SA, SUMAN VJ *et al.* Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clinic Proc*, 1995;70:628-633.
- DUBOIS M, BAUMSTARCK-BARRAU K, GAUDY-MARQUESTE C *et al.* Quality of life in alopecia areata: a study of 60 cases. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2830-2833.
- EZZEDINE K, GRIMES PE, MEURANT JM *et al.* Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes. *Br J Dermatol*, 2015;173:607-609.
- PASSERON T, ORTONNE JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*, 2012;132:2502-2504.
- SPRITZ RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol*, 2012;132:268-273.
- BELLEI B, PTISCI A, OTTAVIANI M *et al.* Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. *PLoS One*, 2013;8:e59782.
- SCHALLREUTER KU, SALEM MA, HOLTZ S *et al.* Basic evidence for epidermal H₂O₂/ONOO(-)-mediated oxidation/nitration in segmental vitiligo is supported by repigmentation of skin and eyelashes after reduction of epidermal H₂O₂ with topical NB-UVB-activated pseudocatalase PC-KUS. *FASEB J*, 2013; 27:3113-3122.
- 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.
- DAS PK, VAN DEN WIJNGAARD RM, WANKOWICZ-KALINSKA A *et al.* A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: lessons from vitiligo. *Trends Immunol*, 2001; 22:130-136.
- LE POOLE IC, WANKOWICZ-KALINSKA A, VAN DEN WIJNGAARD RM *et al.* Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2004;9:68-72.
- VAN DEN BOORN JG, KONIJNENBERG D, DELLEMIJN TA *et al.* Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*, 2009; 129:2220-2232.
- RASHIGHI M, AGARWAL P, RICHMOND JM *et al.* CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*, 2014;6:223ra23.
- WANG XX, WANG QQ, WU JQ *et al.* Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol*, 2016;174:1318-1326.
- CHATTERJEE S, EBY JM, AL-KHAMI AA *et al.* A quantitative increase in regulatory T cells controls development of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1285-1294.
- HEGAB DS, ATTIA MA. Decreased Circulating T Regulatory Cells in Egyptian Patients with Nonsegmental Vitiligo: Correlation with Disease Activity. *Dermatol Res Pract*, 2015;2015:145409.
- EBY JM, KANG HK, TULLY ST *et al.* CCL22 to Activate Treg Migration and Suppress Depigmentation in Vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1574-1580.
- BETZ RC, PETUKHOVA L, RIKPE S *et al.* Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015;6:5966.
- PETUKHOVA L, CHRISTIANO AM. Functional Interpretation of Genome-Wide Association Study Evidence in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*, 2016;136:314-317.
- MCPHEE CG, DUNCAN FJ, SILVA KA *et al.* Increased expression of Cxcr3 and its ligands, Cxcl9 and Cxcl10, during the development of alopecia areata in the mouse. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1736-1738.
- 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.
- DAI Z, XING L, CERISE J *et al.* CXCR3 Blockade Inhibits T Cell Migration into the Skin and Prevents Development of Alopecia Areata. *J Immunol*, 2016;197:1089-1099.
- TEMBHRE MK, SHARMA VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2013;169:543-548.
- SAADOUN D, ROSENZWAJG M, JOLY F *et al.* Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *New Engl J Med*, 2011;365:2067-2077.
- KORETH J, MATSUOKA K, KIM HT *et al.* Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *New Engl J Med*, 2011;365:2055-2066.
- CASTELA E, LE DUFF F, BUTORI C *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:748-751.
- AGARWAL P, RASHIGHI M, ESSIE N *et al.* Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1080-1088.
- 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.
- ALI A, MARTIN JM. Hair growth in patients alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe. *J Drugs Dermatol*, 2010;9:62-64.
- ROBINS DN. Case reports: alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:946-947.
- LATTOUF C, JIMENEZ JJ, TOSTI A *et al.* Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:359-361.
- LOI C, STARACE M, PIRACCINI BM. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: Experience of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e99-e100.
- LATTOUF C, SCHACHNER LA, WIKRAMANAYAKE TC *et al.* Reply: Alopecia areata treatment with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e101.
- PIERI L, GUGLIELMELLI P, VANNUCCHI AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2015;90:82-83.
- MROWIETZ U, GERDES S, GLASER R *et al.* Successful Treatment of Refractory Alopecia Areata Universalis and Psoriatic Arthritis, But Not of Plaque Psoriasis with Tofacitinib in a Young Woman. *Acta Derm Venereol*, 2016. doi:10.2340/00015555-2491 [Epub ahead of print]
- GUPTA AK, CARVIEL JL, ABRAMOVITS W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1373-1378.
- ANZENGRUBER F, MAUL JT, KAMARACHEV J *et al.* Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Rep Dermatol*, 2016;8:102-106.
- JABBARI A, NGUYEN N, CERISE JE *et al.* Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol*, 2016;25:642-643.
- DHAYALAN A, KING BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Nail Dystrophy Associated With Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:492-493.
- CRAIGLOW BG, TAVARES D, KING BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:490-491.
- CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1110-1112.
- HARRIS JE, RASHIGHI M, NGUYEN N *et al.* Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:370-371.

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