



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**TRAITEMENTS ACTUELS ET FUTURS DU VITILIGO**

Présenté par Victoria PETER

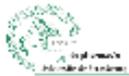
Soutenu le 20 juin 2025 devant le jury constitué de

Pauline Soulas-Sprauel, Présidente du jury et Directrice de thèse

Emilie Sick, Membre du jury

Alexandra Champert, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX
<b>Responsable administrative</b>	Rachel MOUEZY

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT****Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORDEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Ether	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEDERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**Enseignants contractuels**

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDIA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Céline	JACQUEMARD	Chémo-informatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

**Assistants hospitaliers universitaires**

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

# SERMENT DE GALIEN

## JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

A Madame **Pauline Soulas-Sprauel** pour avoir tout de suite accepté de m'encadrer sur ce sujet qui me tenait à cœur. Merci pour votre réactivité, vos nombreuses relectures et conseils. Vous avoir eu en tant que professeur référent lors de mon entrée en deuxième année de pharmacie puis en tant que directrice de thèse me permet de finir mes études d'une belle manière.

A Madame **Emilie Sick**, pour votre présence aujourd'hui. Merci pour la qualité de vos cours, cela a toujours été un réel plaisir d'y assister. Merci pour votre bienveillance constante auprès des étudiants.

A Madame **Alexandra Champert**, pour votre engagement auprès des étudiants ainsi que pour tout le temps consacré. Merci pour vos enseignements ces deux dernières années, pour la transmission de vos savoirs et pour votre implication au sein de la filière officine.

A toute l'**équipe de la Pharmacie du Bleuet**, pour votre accompagnement et votre accueil. Merci de répondre à toutes mes (nombreuses) questions et de me montrer la rigueur et la richesse qui entourent notre métier, jour après jour.

A mes **parents**, merci de m'avoir permis de me consacrer pleinement à mes études sans jamais avoir à me soucier d'autre chose. Merci pour votre présence et accompagnement au fil de ces années. Merci pour votre éducation et les valeurs transmises. A mon petit frère **Baptiste**, pour avoir toujours veillé à me changer les idées et me dire que j'allais y arriver.

A mes amies de lycée (*et de la gare*), **Cécilia, Claire, Julie** et **Maëlle**. Votre amitié m'est si précieuse et votre présence, chacune à votre manière durant ces années d'études, aura été une réelle force.

A mes amies sturmiennes, **Charlotte, Elsa, Emerane, Marie** et **Victorine**, merci d'avoir rendu mon entrée dans le monde des études supérieures bien plus douce et facile. Il me tarde de voir les merveilleux médecins que vous deviendrez.

A mes amies de la fac : **Caty, Cécile, Claire, Lisa, Marion, Matilde, Pauline, Sarah, Sushmita** et **Valentine**. Passer ces années à vos côtés aura été une chance immense. Merci pour les repas au ru, les sorties post-partiels, les restau, les balades, les matchs de hockey mais aussi les moments de stress où vous avez toujours été là. Apprendre de vous et avec vous m'aura beaucoup fait grandir.

A **Hugo**, pour ta présence et ton soutien. Merci pour ton engagement, dans tout ce que tu entreprends, qui est un exemple. Merci de me rappeler de vivre pleinement et intensément. Il me tarde de voir ce que l'avenir nous réserve.

## Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	13
Liste des annexes.....	14
Introduction.....	15
<b>PARTIE 1 : LE VITILIGO.....</b>	<b>16</b>
I. Généralités autour du vitiligo.....	16
A. Définition et épidémiologie.....	16
B. Classification des différents types de vitiligo.....	16
1. Forme segmentaire.....	17
2. Forme généralisée ou vitiligo non-segmentaire.....	17
3. Forme indéterminée/non classifiée.....	18
C. Diagnostic du vitiligo.....	18
1. Examen clinique.....	18
2. Diagnostic différentiel.....	19
3. Examens complémentaires.....	20
4. Age moyen au diagnostic.....	20
5. Principaux scores du vitiligo.....	21
II. Physiopathologie du vitiligo.....	24
A. La pigmentation de la peau.....	24
1. Structure de la peau.....	24
2. Fonctions de la peau.....	27
3. Mélanogénèse.....	27
B. Mécanismes physiopathologiques en cause.....	30
1. Facteurs génétiques.....	30
2. Stress oxydant.....	31
3. Immunité innée.....	33
4. Immunité adaptative.....	34
5. Facteurs environnementaux et psychologiques.....	37
<b>PARTIE II : PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU VITILIGO.....</b>	<b>41</b>
I. Recommandations anciennes et actuelles dans le traitement du vitiligo.....	41
A. De l'importance de recommandations de prise en charge.....	41
B. ... aux premières recommandations de 2013.....	41
C. Recommandations britanniques et allemandes de 2022.....	43
D. Recommandations internationales de 2023.....	43
II. Traitements topiques dans la prise en charge du vitiligo.....	46
A. Dermocorticoïdes.....	46

1.	Mécanisme d'action et classification.....	46
2.	Utilisation dans le vitiligo.....	47
B.	Inhibiteurs de la calcineurine.....	48
1.	Tacrolimus.....	48
2.	Pimécrolimus.....	51
C.	Inhibiteur de JAK : ruxolitinib.....	51
1.	Mécanisme d'action.....	51
2.	Essais cliniques.....	52
3.	Contexte de l'arrivée sur le marché et arrivée dans le circuit médicamenteux français.....	57
4.	Modalités de prescription et points de vigilance.....	58
5.	Effets indésirables.....	58
6.	Conseils associés à la délivrance.....	58
III.	Traitements systémiques dans la prise en charge du vitiligo.....	59
A.	Glucocorticoïdes.....	59
B.	Immunosuppresseurs.....	59
1.	Azathioprine.....	60
2.	Ciclosporine A.....	61
3.	Méthotrexate.....	62
C.	Antibiotiques : minocycline.....	63
IV.	La photothérapie.....	64
A.	Place de la photothérapie dans la prise en charge du vitiligo.....	64
1.	Principe de base.....	64
2.	Indications.....	65
B.	La PUVA thérapie.....	65
1.	Protocole.....	65
2.	Mécanisme d'action.....	66
3.	Effets indésirables.....	66
4.	Résultats.....	67
C.	La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm).....	67
1.	Protocole.....	67
2.	Mécanisme d'action.....	68
3.	Effets indésirables.....	68
4.	Résultats.....	69
D.	Le laser ou lampe excimère.....	69
E.	La photothérapie à domicile.....	70
F.	Association de la photothérapie à d'autres traitements.....	71
1.	Association de la photothérapie à un traitement topique.....	71
2.	Association de la photothérapie à un traitement systémique.....	72
3.	Association de la photothérapie à un traitement chirurgical.....	73

V. La chirurgie .....	74
A. Greffe tissulaire .....	75
1. Mini greffe au poinçon.....	75
2. Greffe épidermique d’ampoules par aspiration .....	76
3. Greffe ultramine de peau (à épaisseur variable).....	77
B. Greffe cellulaire.....	77
1. Greffe de mélanocytes cultivés .....	77
2. Greffe d’une suspension autologue de mélanocytes et de kératinocytes non cultivés .....	78
VI. La dépigmentation.....	80
A. Dépigmentation chimique.....	80
B. Dépigmentation physique .....	81
1. Le laser.....	81
C. La cryothérapie.....	82
D. Etude comparative laser / cryothérapie .....	82
PARTIE 3 : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO .....	84
I. Essais cliniques dans le traitement du vitiligo.....	84
A. Inhibiteurs de JAK.....	84
1. Rationnel sur l’utilisation des inhibiteurs de JAK dans le vitiligo.....	84
2. Résultats déjà publiés .....	84
3. Recherches en cours .....	85
B. Anticorps monoclonaux.....	87
1. Rationnel de l’utilisation des anticorps monoclonaux dans le vitiligo.....	87
2. Résultats déjà publiés .....	87
3. Recherches en cours .....	87
C. Analogues de prostaglandines.....	89
1. Rationnel sur l’utilisation des analogues de prostaglandines dans le vitiligo.....	89
2. Résultats déjà publiés .....	89
3. Recherches en cours .....	90
D. Statines.....	91
1. Rationnel de l’utilisation des statines .....	92
2. Résultats déjà publiés .....	92
3. Recherches en cours .....	93
E. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-4 .....	93
1. Rationnel de l’utilisation des inhibiteurs de phosphodiesterase-4 .....	93
2. Résultats déjà publiés .....	94
3. Recherches en cours .....	94
F. Rapamycine.....	95
1. Rationnel de l’utilisation de la rapamycine.....	95
2. Résultats déjà publiés .....	95

3.	Recherches en cours .....	95
G.	Afamélanotide .....	96
1.	Rationnel de l'utilisation de l'afamélanotide .....	96
2.	Résultats déjà publiés .....	96
3.	Recherches en cours .....	97
H.	Autres.....	97
1.	Metformine.....	97
2.	Acitrétine.....	97
3.	Inhibiteurs de protéines à bromodomaines BET .....	98
4.	Protéine de fusion .....	99
II.	Autres pistes thérapeutiques d'intérêt .....	99
A.	Cibler la voie Wnt .....	99
B.	Cibler les micro-ARN.....	99
	Conclusion.....	101
	Annexes .....	103
	Bibliographie .....	107

## Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFV : Association Française du Vitiligo

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATP : Adénosine Triphosphate

BSA : Body Surface Area (surface corporelle)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CREB : Cyclic AMP Response Element Binding protein (protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc)

CXC : Chimiokine de type CXC

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern (motifs moléculaires associés aux dégâts)

DLQI : Dermatology Life Quality Index (index de qualité de vie en dermatologie)

DOPA : Dihydroxyphénylalanine

FDA : Food and Drug Administration (administration des denrées alimentaires et des médicaments)

FKBP : FK506 Binding Protein (protéine de liaison FK506)

F-VASI : Face – Vitiligo Area Score Index

GR : Récepteur aux Glucocorticoïdes

GRE : Eléments de réponse aux glucocorticoïdes

GWAS : Genome-Wide Association Studies (étude d'association pangénomique)

HSP : Heatshock protein (protéine de choc thermique)

IFN : Interféron

IL : Interleukine

ILC : Cellule lymphoïde innée

IP : Immunophiline

JAK : Janus Kinase

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocytes T

LT<sub>RM</sub> : LT mémoire résidents

MAP kinases : Protéines Kinases Actives par Mitogène

MBEH : Monobenzyl Ether d'Hydroquinone

MC1R : Récepteur de la Mélanocortine-1

MITF : Facteur de Transcription associé à la Microphthalmie

NB-UVB : Narrow-Band Ultraviolet B (UVB à « bande étroite »)

NF-AT : Facteur Nucléaire des Lymphocytes T Activés

NM : Nanomètres

Nrf2 : Facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2

PDE-4 : Phosphodiesterase-4

PRR : Pattern Recognition Receptor (récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires)

PUVA : Photothérapie à rayons Ultraviolets A

ROS : Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription (transducteurs de signaux et activateurs de transcription)

TNF $\alpha$  : Facteur de Nécrose Tumorale  $\alpha$

TGF $\beta$ 1 : Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (facteur de croissance transformant  $\beta$ 1)

TRP : Tyrosinase Related Protein

TRUE-V : Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo (évaluation du ruxolitinib topique dans le vitiligo)

TYK2 : Tyrosine-protein Kinase 2

T-VASI : Total – Vitiligo Area Score Index

UV : Ultraviolet

UVA : Ultraviolet A

VASI : Vitiligo Area Score Index

VES : Vitiligo Extent Score

VETF : Vitiligo European Task Force

VDAS : Vitiligo Disease Activity Score

VNS : Vitiligo Noticeability Scale

$\alpha$ -MSH : Hormone stimulatrice des mélanocytes de type  $\alpha$

## Liste des figures

Figure 1 : Les différents sous-types de vitiligo segmentaire (11).....	17
Figure 2 : Les différents sous-types de vitiligo non-segmentaire (11).....	18
Figure 3 : le vitiligo focal, une forme indéterminée (11).....	18
Figure 4 : Lampe de Wood aidant au diagnostic du vitiligo (5).....	19
Figure 5 : Aspect du vitiligo examiné sous lampe de Wood (13).....	19
Figure 6 : Illustrations aidant à standardiser le degré de dépigmentation évalué (17).....	21
Figure 7 : Structure de la peau – JDE : jonction dermo-épidermique (24).....	24
Figure 8 : Répartition des kératinocytes dans l'épiderme (27).....	25
Figure 9 : Les 4 stades de maturation des mélanosomes - stades I et II : mélanosomes blancs - stade III et IV : présence de mélanine à l'intérieur des organites (30).....	28
Figure 10 : Mélanogénèse – TRP : Tyrosinase related protein, DHICA : acide dihydroxyindole carboxylique (25).....	28
Figure 11 : Mélanocyte isolé avec les dendrites où s'accumulent des mélanosomes (observation au microscope optique) (30).....	29
Figure 12 : Gènes de susceptibilité du vitiligo. Les gènes de susceptibilité retrouvés dans le vitiligo représentent chacun une colonne. Les cercles bleus indiquent avec quelles autres maladies auto-immunes ils sont partagés. Les cercles rouges montrent l'association génétique entre vitiligo et phénotypes de pigmentation et mélanome.....	31
Figure 13 : Lien entre stress oxydant et mort des mélanocytes (37).....	32
Figure 14 : Initiation (7).....	36
Figure 15 : Progression (7).....	36
Figure 16 : Maintenance (7).....	37
Figure 17 : Recommandations dans la prise en charge du vitiligo non-segmentaire - figure adaptée des recommandations européennes de 2013 (56).....	42
Figure 18 : Recommandations la prise en charge du vitiligo segmentaire - figure adaptée des recommandations européennes de 2013 (56).....	42
Figure 19: Recommandations dans la prise en charge du vitiligo non-segmentaire – figure adaptée des recommandations internationales de 2023 (4).....	45
Figure 20 : Recommandations dans la prise en charge du vitiligo segmentaire – figure adaptée d'après les recommandations internationales de 2023 (4).....	45
Figure 21 : Structure du noyau prégnane (60).....	46
Figure 22 : Liaison du glucocorticoïde à son récepteur et translocation dans le noyau – G : glucocorticoïdes ; GR : récepteur aux glucocorticoïdes ; HSP : heatshock protein ; IP : immunophiline (61).....	47

Figure 23 : Mécanisme d'action du tacrolimus (FK506) (74) .....	49
Figure 24 : Action du ruxolitinib dans la voie de signalisation JAK-STAT, adaptée d'après (87) .....	52
Figure 25 : Schéma des études TRuE-V1 et TRuE-V2.....	54
Figure 26 : Mécanisme d'action de l'azathioprine - TPMT : thiopurine-S-méthyltransférase ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; XO : xanthine oxidase ; 6-MMP : 6-méthylmercaptopurine ; HPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (105).....	60
Figure 27 : Mécanisme d'action de la ciclosporine A (110) .....	61
Figure 28 : Mécanisme d'action du méthotrexate – FH <sub>2</sub> : dihydrofluorure ; FH <sub>4</sub> : tétrahydrofluorure ; 5,10-CH <sub>2</sub> FH <sub>4</sub> : 5,10 - méthylènetétrahydrofolate ; 10-CHOFH <sub>4</sub> : 10 - formyltétrahydrofolate ; dUMP : désoxyuridine monophosphate ; dTMP : désoxythymidine monophosphate (113).....	62
Figure 29 : Mécanisme d'action de la minocycline dans son rôle d'immunomodulateur – GSK 3 : glycogène synthèse kinase 3 ; NFAT : facteur nucléaire des LT activés ; P : phosphatase (118).....	63
Figure 30 : Représentation du spectre électromagnétique (120) .....	64
Figure 31 : Structure chimique du 8-méthoxypsoralène (123).....	66
Figure 32 : Dispositif Dermfix 1000.....	71
Figure 33 : Vitiligo segmentaire avant (à gauche) et 6 mois après la greffe (à droite) (154).....	75
Figure 34 : Formation d'ampoules après 2h d'aspiration (151) .....	76
Figure 35 : Vitiligo avant et 8 mois après une greffe de mélanocytes cultivés - 90 % de repigmentation obtenue avec un ratio site donneur - site receveur de 1:33 .....	78
Figure 36 : Vitiligo segmentaire au niveau du visage avant le traitement (A), six mois après (B) et 2 ans après (C) un traitement par suspension de mélanocytes-kératinocytes (159) .....	79
Figure 37 : Structure chimique du monobenzyl éther d'hydroquinone (163).....	80
Figure 38 : Ligne du haut : zone traitée par cryothérapie avant (a), 7 semaines après (b) et après 15 mois de suivi (c). Ligne du bas : zone traitée par laser directement après (d), 7 semaines après (e) et après 15 mois de suivi (f) (168).....	83
Figure 39 : Repigmentation obtenue sur des lésions en fonction du groupe attribué (A : placebo, B : bimatoprost, C : bimatoprost + photothérapie NB-UVB) et du temps (0 : baseline, 3 : à 3 mois de traitement, 6 : à 6 mois de traitement, F2 : après 2 mois de suivi) (204).....	90
Figure 40 : Campagne d'affichage pour le vitiligo menée en 2022, 2023 et 2024 (254). .....	102

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des différentes formes de vitiligo d'après les recommandations de 2023 .....	16
Tableau 2 : Les différents phototypes cutanés (24).....	29
Tableau 3 : Définition des sous-types de vitiligo selon le VETF (49).....	38
Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 (91) .....	53
Tableau 5 : Résultats des études TRuE-V1 et TRuE-V2 (90,91) .....	56
Tableau 6 : % de patients répondeurs à la PUVA thérapie (126).....	67
Tableau 7 : % de patients répondeurs à la photothérapie NB-UVB (126).....	69
Tableau 8 : % de patients répondeurs à l'association tacrolimus + photothérapie NB-UVB (144) .....	72
Tableau 9 : Techniques chirurgicales possibles pour traiter le vitiligo (152).....	74
Tableau 10 : Essais en cours sur les inhibiteurs de JAK dans le vitiligo (174–186) .....	86
Tableau 11 : Essais sur les anticorps monoclonaux dans le vitiligo (193,194,196–198).....	88
Tableau 12 : Essais en cours sur les analogues de prostaglandines dans le vitiligo (206,208–212) .....	91
Tableau 13 : Essais cliniques en cours sur les inhibiteurs de PDE-4 dans le vitiligo (226,227) .....	94
Tableau 14 : Essai en cours sur la rapamycine dans le vitiligo (231) .....	95
Tableau 15 : Essais en cours sur l'afamélanotide dans le vitiligo (238,239).....	97

## Liste des annexes

Annexe 1 : Vitiligo Area Scoring Index (VASI) (19).....	103
Annexe 2 : Vitiligo Extent Score (VES) (136).....	104
Annexe 3 : Vitiligo European Task Force (VETF) (19).....	105
Annexe 4 : Dermatology Life Quality Index (DLQI) (137).....	106

## Introduction

La plus ancienne trace d'une mention du vitiligo date d'avant Jésus-Christ (JC) où l'on retrouve dans le **papyrus d'Ebers** une description de symptômes similaires à la maladie telle qu'on la connaît aujourd'hui. Durant de nombreux siècles, l'une des problématiques du vitiligo sera son assimilation à la lèpre. Si vitiligo et lèpre ne sont pas confondus dans le papyrus égyptien, ce n'est pas le cas dans les écrits d'Hippocrate qui regroupaient lèpre et vitiligo 400 ans avant JC environ, ce qui contribuera à la stigmatisation des personnes atteintes de vitiligo (1).

Plusieurs significations du terme vitiligo co-existent. Ainsi, vitiligo pourrait venir du latin *vitium* ou *vitulum* faisant respectivement référence à un « **défaut** » ou à un « petit défaut ». Une autre origine possible serait le latin *vitelius* qui évoque la « chair blanche des veaux » (2).

Aujourd'hui, si la connaissance du grand public vis-à-vis du vitiligo s'améliore, cette maladie reste encore à fort **retentissement psychologique** de par son impact esthétique. Durant de nombreuses années, les solutions thérapeutiques proposées aux patients reposaient sur des traitements normalement indiqués dans le traitement d'une pathologie autre que celle du vitiligo. Depuis l'arrivée récente d'un médicament sur le marché et les essais cliniques en cours, il semble que l'éventail des traitements disponibles soit amené à évoluer.

L'objectif de ce travail est de présenter les thérapies actuellement utilisées dans le traitement du vitiligo et celles à venir. Ainsi, une première partie concerne la maladie afin de mieux comprendre sa physiopathologie ainsi que ses manifestations cliniques. La deuxième partie est consacrée aux traitements aujourd'hui utilisés d'après les dernières recommandations internationales. Enfin, la dernière partie de ce travail a pour but de présenter les essais cliniques en cours et les principales pistes thérapeutiques d'avenir.

## PARTIE 1 : LE VITILIGO

### I. Généralités autour du vitiligo

#### A. Définition et épidémiologie

Le vitiligo est une maladie **auto-immune** qui concerne **0,5 à 2 % de la population mondiale** (3,4) bien que la répartition dans le monde ne soit pas uniforme. Cette maladie peut se définir par une **dépigmentation** de la peau avec apparition de **taches blanches**, plus ou moins localisées et étendues. Cela fait suite à la **perte de mélanocytes**, cellules responsables de la synthèse de la mélanine, pigment qui donne sa couleur à la peau.

Hommes et femmes présentent le même risque de développer la maladie, même si plus de cas féminins de vitiligo sont recensés, les femmes étant peut-être plus enclines à consulter à ce sujet ou plus impactées socialement par la maladie que les hommes. L'origine ethnique et le phototype de peau n'ont pas non plus d'impact sur la prévalence de la maladie (3,5–7). En revanche, l'impact esthétique de la maladie n'est pas le même dans toutes les régions du monde : il est amené à varier en fonction des croyances culturelles, comme en Inde ou en Iran où le vitiligo est encore associé à la lèpre (8,9) ou en fonction du phototype de peau : plus la couleur de la peau est foncée, plus la maladie sera visible et donc potentiellement sujette à un mal-être. Enfin, bien que le vitiligo ne soit pas considéré comme une maladie héréditaire, une prédisposition familiale existe : on estime le risque de développer la maladie entre **5 à 6 %** pour une personne dont un parent au premier degré est concerné par le vitiligo (10).

Il s'agit d'une maladie **non contagieuse** et **non grave** qui ne provoque pas de dégradation de l'état de forme physique. En revanche, en fonction de l'atteinte et du ressenti individuel, le potentiel retentissement psychologique pouvant être causé par le vitiligo n'est pas à négliger.

#### B. Classification des différents types de vitiligo

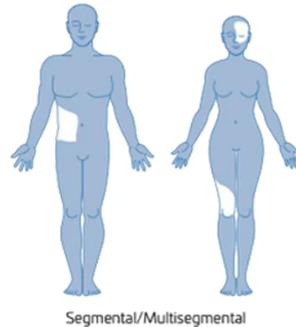
De nombreuses formes de vitiligo ont été décrites, faisant l'objet de classifications diverses. La classification la plus récente, reprise dans le [Tableau 1](#) fait suite au consensus international dans le diagnostic et la prise en charge du vitiligo de 2023.

Forme segmentaire	Forme généralisée ou non segmentaire	Forme indéterminée ou non classifiée
<ul style="list-style-type: none"><li>- Segmentaire</li><li>- Bi-segmentaire</li><li>- Pluri-segmentaire</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Muqueuse</li><li>- Acro-faciale</li><li>- Généralisée</li><li>- Universalis</li><li>- Mixte</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Focale</li><li>- Muqueuse</li></ul>

*Tableau 1 : Classification des différentes formes de vitiligo d'après les recommandations de 2023 (4)*

## 1. Forme segmentaire

Un vitiligo est dit **segmentaire** lorsque seule une partie du corps est touchée. Les zones dépigmentées sont alors beaucoup plus localisées, comme représenté dans la [Figure 1](#). Dans de rares cas, on peut parler de vitiligo bi- ou pluri-segmentaire lorsque plusieurs segments du corps vont être dépigmentés (4).



*Figure 1 : Les différents sous-types de vitiligo segmentaire (11)*

## 2. Forme généralisée ou vitiligo non-segmentaire

Dans le vitiligo **non-segmentaire**, tout le corps va être touché. Certaines zones sont atteintes en premières : le visage, les mains et les pieds. Les plaques blanches se développent de manière symétrique et bilatérale sur le corps humain. Plusieurs sous-types de vitiligo sont classés dans cette forme de la maladie et sont illustrés dans la [Figure 2](#) :

- **Muqueux** : plusieurs muqueuses sont touchées par la dépigmentation (on retrouve également un vitiligo muqueux dans le vitiligo de forme indéterminée et non classifiée mais qui concerne seulement une muqueuse du corps).
- **Acro-facial** : seuls les mains et le visage sont atteints.
- **Généralisé** : toutes les zones du corps peuvent être atteintes par la maladie.
- **Universalis** : c'est lorsque le vitiligo est étendu sur l'ensemble du corps.
- **Mixte** : association d'un vitiligo non-segmentaire à un vitiligo segmentaire (4).

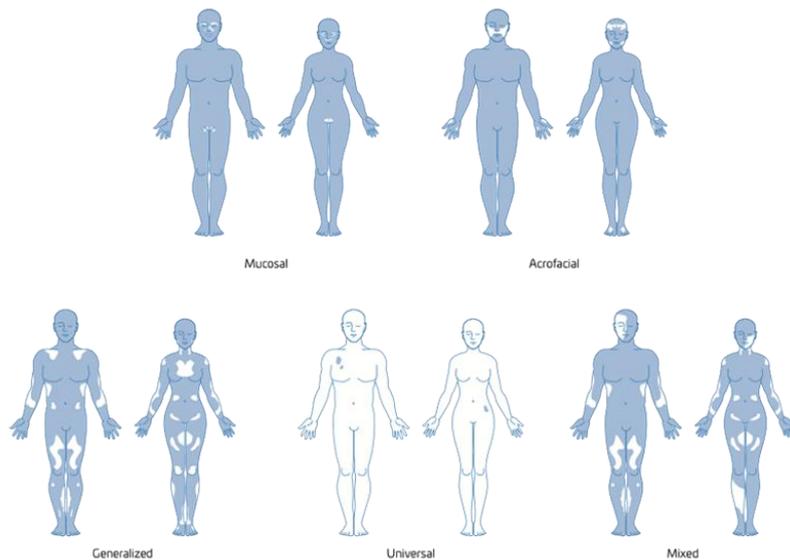


Figure 2 : Les différents sous-types de vitiligo non-segmentaire (11)

### 3. Forme indéterminée/non classifiée

On retrouve ici le vitiligo **focal**, lorsqu'une seule zone très restreinte de la peau est touchée, comme le montre la Figure 3. Le suivi du patient sur le long terme permet généralement de classer le vitiligo dans une des formes précédemment citées en fonction de l'apparition de nouvelles tâches blanches. Par ailleurs, il y a également le vitiligo muqueux, c'est-à-dire une forme de la maladie qui atteint seulement une des muqueuses du corps (par opposition au vitiligo muqueux que l'on retrouve dans la forme non-segmentaire du vitiligo et qui, lui, atteint plusieurs muqueuses) (4).

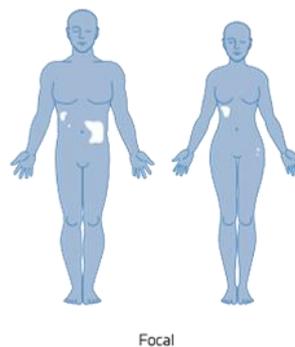


Figure 3 : le vitiligo focal, une forme indéterminée (11)

## C. Diagnostic du vitiligo

### 1. Examen clinique

Le diagnostic de la maladie repose essentiellement sur un **examen clinique**. Ce dernier se fait plus facilement au printemps et en été, où le bronzage permet de voir plus nettement les contrastes de

pigmentation de la peau. La peau du patient est observée par le praticien qui peut s'aider d'une **lampe de Wood** (4), dont une image est proposée en [Figure 4](#), pour procéder au diagnostic.



*Figure 4 : Lampe de Wood aidant au diagnostic du vitiligo (5)*

Cet outil de diagnostic, développée par l'américain Robert Wood, est producteur de rayonnements ultraviolet A (UVA) longs. La lampe de Wood permet de voir plus nettement les zones dépigmentées qui apparaissent alors de couleur blanche laiteuse comme on peut le voir dans la [Figure 5](#). Il s'agit d'un examen simple, non douloureux et rapide. Afin que le test ne rende pas de résultat faussement positif ou négatif, la peau ne doit pas avoir été récemment lavée et on évitera l'application de déodorant, crème et maquillage avant l'examen. Pour un résultat optimal, la pièce doit être plongée dans le noir (12).



*Figure 5 : Aspect du vitiligo examiné sous lampe de Wood (13)*

## **2. Diagnostic différentiel**

Il est possible que le vitiligo soit confondu avec d'autres pathologies. Les maladies faisant partie du diagnostic différentiel du vitiligo sont nombreuses. Parmi elles, on retrouve, entre autres : le pityriasis versicolor, le pityriasis alba, le mycosis fongoïde hypopigmenté, le piébaldisme, le lichen scléreux et l'hypomélanose en goutte (4). Par ailleurs, la sclérose tubéreuse complexe et la sclérodermie localisée

sont des pathologies à diagnostic différentiel important car le diagnostic précoce de ces maladies permet d'éviter des complications ultérieures importantes (14).

Le diagnostic différentiel se fait par l'analyse des signes cliniques tels que la localisation de la zone atteinte, l'extension de la maladie, l'aspect des zones dépigmentées ou encore l'utilisation d'appareil comme la lampe de Wood. En effet, l'apparence des lésions sous lampe de Wood est différente en fonction de la pathologie impliquée et permet ainsi d'orienter le diagnostic (14). En cas de diagnostic toujours incertain, il est envisageable de réaliser une biopsie, des analyses sanguines ou encore des tests mycologiques ou moléculaires (4).

### **3. Examens complémentaires**

Suite au consensus international de 2023 concernant les pratiques de diagnostic et de traitement du vitiligo, doivent être réalisés, suite à un diagnostic certain de la maladie :

- Dosage des **anticorps anti-thyroperoxydase** (anti-TPO) et dosage de l'**hormone thyroéostimulante** (TSH) pour une évaluation de la fonction thyroïdienne.
- Dosage d'autres anti-anticorps en fonction des antécédents personnels et familiaux du patient. En effet, les patients atteints de vitiligo sont en général plus à même de développer d'autres pathologies auto-immunes.

L'orientation médicale vers un médecin endocrinologue en fonction des résultats des examens complémentaires est également recommandée (4).

### **4. Age moyen au diagnostic**

Selon certaines études, la **moitié des patients** déclencheraient la pathologie **avant l'âge de 20 ans** (6), avec un développement majoritaire de la pathologie entre 10 et 30 ans (3,7). Par ailleurs, l'âge d'apparition de la maladie serait plus précoce chez des patients dont des cas de vitiligo sont connus dans la famille (5,6).

Il est également évoqué dans certaines publications l'existence de deux sous-groupes d'âge d'apparition : un premier à déclenchement précoce, avec une moyenne d'âge d'apparition à 10,3 ans et un autre à développement plus tardif, dont la moyenne d'âge est d'environ 34 ans. Une étude menée sur 4 406 cas de vitiligo auto-déclarés dans une population nord-américaine et européenne entre 1951 et 2013 a montré un **recul de l'âge moyen d'apparition du vitiligo** passant de 14,7 ans à 31,8 ans entre ces deux dates. Des analyses complémentaires ont montré que le recul de l'âge moyen s'était produit

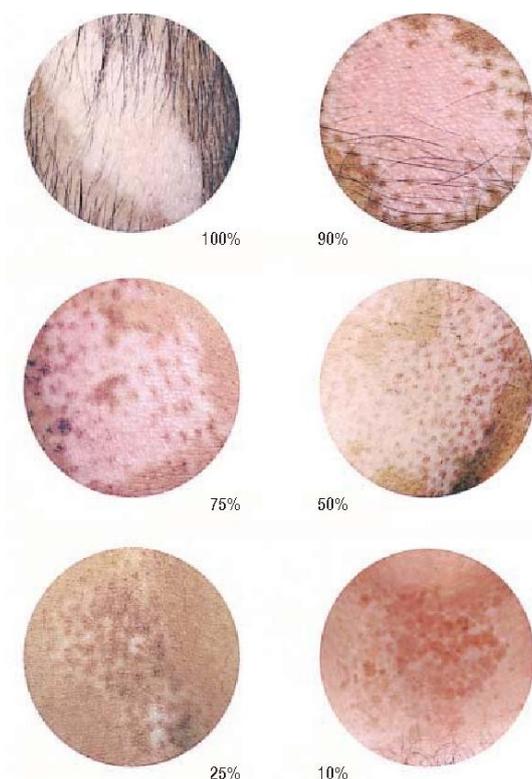
plus précisément entre 1970 et 2004, laissant penser qu'un ou plusieurs changements, probablement environnementaux, se soient produits autour des années 1970 et aient entraîné un retard dans l'apparition de la maladie (15).

## 5. Principaux scores du vitiligo

### i. VASI

Le **Vitiligo Area Score Index** (VASI) est un score permettant d'évaluer la sévérité du vitiligo au niveau du visage ou du corps, on parle alors respectivement de **Face – Vitiligo Area Score Index** (F-VASI) et de **Total – Vitiligo Area Score Index** (T-VASI). Chaque zone dépigmentée est évaluée selon deux paramètres :

- La **surface globale de la tache** estimée en % par la méthode palmaire (la main correspond à 1% de la surface corporelle et le pouce à 0,1% de la surface corporelle).
- Le **degré de dépigmentation** estimé en % au plus près des % suivants : 0 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % et 100 %) comme représenté dans la **Figure 6** (16).



*Figure 6 : Illustrations aidant à standardiser le degré de dépigmentation évalué (17)*

La surface globale est ensuite multipliée par le degré de dépigmentation. L'addition des différents résultats obtenus pour chaque tache permet d'obtenir le score VASI.

Le F-VASI varie de 0 à 3 tandis que le T-VASI peut varier de 0 à 100.

Le support d'aide à l'établissement du score VASI est repris dans l'[Annexe 1](#).

## ii. VES

Le **Vitiligo Extent Score** (VES) permet d'estimer et d'évaluer la surface corporelle dépigmentée ou *body surface area* (BSA). Ce score repose sur l'utilisation d'images représentant 19 zones du corps atteintes de la maladie, chacune déclinée en six grades de dépigmentation différent (les grades vont de 0 à 6 avec 0 %, 1 %, 5%, 10 %, 25 %, 50 % et 75 % de surface corporelle dépigmentée). Le praticien choisit la zone du corps atteinte et le degré de dépigmentation associé à cette zone (18). Le calcul de la surface corporelle globale touchée se fait facilement en ligne par un outil conçu pour (19).

L'[Annexe 2](#) présente le support d'aide à l'établissement du score VES.

## iii. VETF

Le **Vitiligo European Task Force** (VETF) est un score qui combine plusieurs paramètres : l'étendue, le stade et la progression de la maladie. Ainsi, pour chaque zone corporelle définie par le test, le dermatologue va évaluer l'étendue de l'atteinte en pourcentage, le niveau de la maladie en graduant la dépigmentation de 0 à 4 (4 correspondant à un niveau de maladie sévère) et la progression avec - 1 correspondant à un vitiligo régressif, 0 un vitiligo stable et + 1 un vitiligo progressif (20).

Le support d'aide à l'établissement du score VETF est repris dans l'[Annexe 3](#).

## iv. VDAS

Le **Vitiligo Disease Activity Score** (VDAS) permet d'évaluer l'activité de la maladie par établissement d'un score allant de - 1 à + 6. Plusieurs éléments permettent d'attribuer ou de retirer un ou plusieurs points :

- Activité de la maladie  $\leq$  6 semaines : + 4 points.
- Activité de la maladie de 6 semaines à 3 mois : + 3 points.
- Activité de la maladie de 3 à 6 mois : + 2 points.
- Activité de la maladie de 6 à 12 mois : + 1 point.
- Maladie stable depuis 1 an ou plus : aucun point.
- Maladie stable depuis 1 an ou plus avec repigmentation spontanée : - 1 point.

Le vitiligo est considéré comme actif si le score est strictement supérieur à 1 et rapidement actif si le VDAS est supérieur ou égal à 4 (21).

## v. DLQI

Si les scores présentés précédemment permettent au praticien d'évaluer la maladie sur un plan clinique, il existe également des scores permettant au patient d'apprécier l'impact de sa maladie sur sa **qualité de vie** comme le **Dermatology Life Quality Index (DLQI)**. Ce dernier n'est pas spécifique au vitiligo et comporte 10 questions autour de six domaines : symptômes et ressenti, activités quotidiennes, activités de loisirs, travail et école, relations personnelles et difficultés liées au traitement. Les réponses aux questions valent de 0 à 3 points et le DLQI varie de 0 à 30. Il est décomposé en 5 stades : un DLQI égal à 0 ou 1 montre un impact inexistant de la maladie sur le patient, un DLQI entre 2 et 5 un impact faible, un DLQI entre 6 et 10 un impact modéré, un DLQI entre 11 et 20 un impact important et un DLQI entre 21 et 30 signifie un impact très important du vitiligo sur la qualité de vie (22).

L'[Annexe 4](#) présente le support d'aide à l'établissement du score DLQI.

## II. Physiopathologie du vitiligo

### A. La pigmentation de la peau

#### 1. Structure de la peau

La peau est un organe essentiel du corps humain, assurant de nombreuses fonctions. Sa surface fait environ **2 m<sup>2</sup> chez l'adulte** pour un poids de **4 kg** en moyenne et une épaisseur variant de 0,4 à 4 mm. Quatre régions composent la peau, qui sont, de la plus superficielle à la plus profonde : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme comme représenté en [Figure 7](#). (23,24).

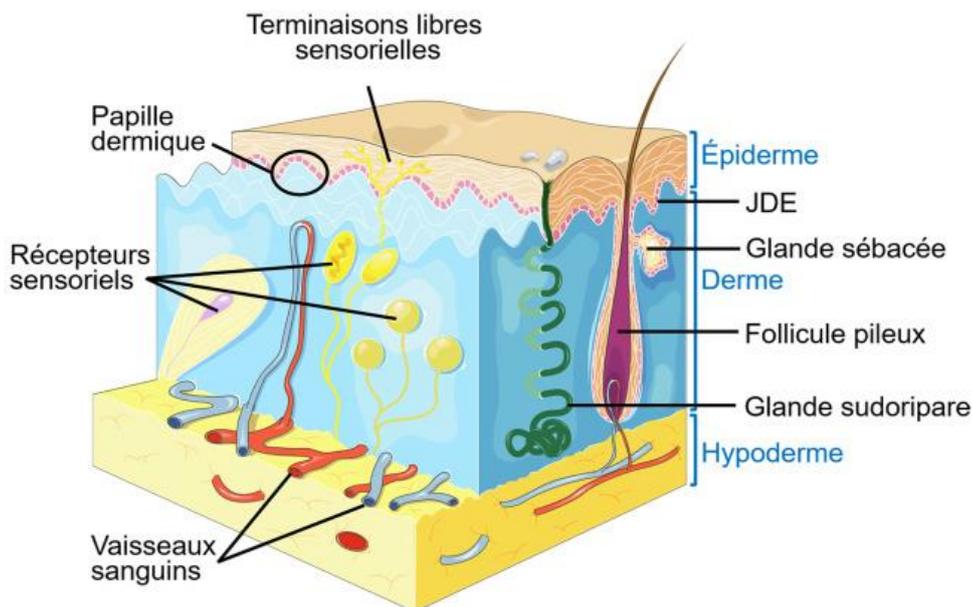


Figure 7 : Structure de la peau – JDE : jonction dermo-épidermique (24)

#### i. Epiderme

La **couche la plus superficielle** de la peau est l'épiderme, innervé mais non vascularisé. 80 % de ses cellules sont des kératinocytes qui vont permettre la bonne cohésion de l'épiderme, assurer une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur et un rôle protecteur contre les rayons ultraviolets (UV). Les kératinocytes sont également capables de se différencier lors de leur migration ce qui permet la production de kératine (protéine fibreuse et insoluble dans l'eau) (25).

Les kératinocytes sont eux-mêmes répartis dans 4 couches différentes (représentées en [Figure 8](#)) en fonction de leur migration et de leur processus de différenciation :

- La **couche basale** (« *Stratum basal* ») : les kératinocytes forment une seule rangée de cellules en contact direct avec la jonction dermo-épidermique. Les cellules sont cylindriques.
- La **couche épineuse ou de Malpighi** (« *Stratum spinosum* ») : les kératinocytes migrent et quittent la couche basale. Polygonaux, ils sont liés les uns aux autres par des desmosomes.

- La **couche granuleuse** (« *Stratum granulosum* ») : composée de 1 à 3 couches de cellules, le noyau et le cytoplasme sont aplatis à ce niveau.
- La **couche claire** (« *Stratum lucidum* ») : il s'agit d'une couche facultative que l'on retrouve uniquement dans les épidermes épais.
- La **couche cornée** (« *Stratum corneum* ») : elle est composée de cornéocytes qui sont des kératinocytes ayant perdu leur noyau. C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme (26).

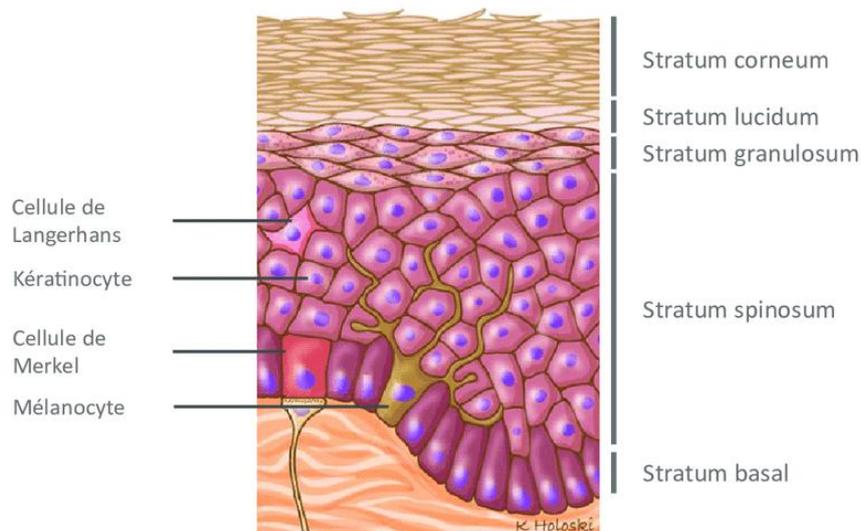


Figure 8 : Répartition des kératinocytes dans l'épiderme (27)

Les 20 % restants sont constitués de plusieurs types cellulaires :

- Les **mélanocytes**, qui permettent la synthèse de la mélanine et donnent sa couleur à la peau.
- Les **cellules de Langerhans** qui confèrent à la peau son rôle dans la défense immunitaire. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T.
- Les **cellules de Merkel** qui assurent une fonction de mécanorécepteurs. Elles ne sont pas réparties de manière uniforme dans l'épiderme et on en retrouve de manière majoritaire au niveau des lèvres, des paumes des mains, de la pulpe des doigts et du dos des pieds.

C'est l'épaisseur de l'épiderme qui détermine si une peau est épaisse ou non. Ainsi, ce sont les paumes des mains et les plantes des pieds qui ont une peau dite « épaisse » (24).

L'épiderme se renouvelle environ tous les 20 à 28 jours (23,24).

## ii. Jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique assure la séparation entre derme et épiderme. Aussi appelée membrane basale épidermique, elle est composée de la membrane plasmique, la *lamina lucida*, la *lamina densa* et la zone fibrillaire (28).

Elle permet les échanges moléculaires et cellulaires entre ces deux zones en tant que barrière physico-chimique et joue un rôle dans la circulation des nutriments et des composants du système immunitaire (23).

## iii. Derme

L'épaisseur du derme varie en fonction des zones : de 0,6 mm au niveau du prépuce et des paupières à 3 mm pour les paumes et plantes. Il est constitué de deux couches :

- Le derme **superficiel** (papillaire) qui permet les échanges au niveau de la jonction dermo-épidermique.
- Le derme **profond** (réticulaire) formé de fibres de collagènes et de fibres élastiques, ce qui permet une protection mécanique.

On retrouve dans le derme des fibroblastes, également appelés cellules de soutien, qui apportent de l'élasticité à ce tissu conjonctif par synthèse de constituants de la matrice extracellulaire : le collagène et l'élastine (25).

Également constitué de leucocytes et macrophages, le derme joue un rôle dans la défense face à des micro-organismes. Par ailleurs, c'est un réservoir d'eau : 80 % de l'eau contenue dans la peau est située dans le derme (23).

## iv. Hypoderme

Il s'agit de la couche la plus profonde, la plus vascularisée et la mieux innervée. L'hypoderme est un tissu conjonctif au même titre que le derme. Il est majoritairement composé de cellules adipeuses, dont la répartition se fait en fonction du sexe, de la morphologie et des habitudes alimentaires.

Cette couche permet de protéger la peau des organes en profondeur et assure une réserve énergétique et calorique. L'hypoderme assure aussi un rôle dans la thermorégulation (23).

## 2. Fonctions de la peau

De par l'enveloppe cutanée qu'elle constitue, la peau assure plusieurs **rôles de protection** :

- Protection contre les agressions physiques et mécaniques.
- Protection contre les agressions chimiques.
- Protection contre les rayons UV.
- Protection contre les agents microbiens.

Cet organe a également une fonction de thermorégulation grâce à la présence de thermorécepteurs cutanés. Par ailleurs, on recense une activité métabolique pour la peau car elle participe à la synthèse de la vitamine D. La surface cutanée a un rôle de fonction sensorielle, de par la présence de terminaisons nerveuses dans l'épiderme et le derme et de fonction d'échanges. Enfin, la peau a évidemment un rôle social de par l'image qu'elle renvoie (24).

## 3. Mélanogénèse

La mélanogénèse est le processus de **synthèse de la mélanine** ainsi que son **transfert vers les kératinocytes**. Ce sont les **mélanocytes** qui sont à l'origine de cette production. Ils constituent un sous-type de cellules dendritiques, originaires de la crête neurale, et qui sont présents au niveau de la couche basale de l'épiderme et des follicules pileux. En termes de densité, pour une même zone cutanée, la densité en mélanocytes est identique entre chaque individu. En revanche, au sein des individus il existe des zones à densité plus forte : le visage ( $2000 / \text{mm}^2$ ), le cuir chevelu et les zones génitales ( $1\ 000 / \text{mm}^2$ ) (25,29).

La synthèse et le stockage de la mélanine ont lieu dans le **mélanosome**, organite spécialisé et apparenté aux lysosomes qui serait d'origine endosomale. On distingue quatre stades de mélanosome :

- Stade I et II : synthèse de l'organite, contenant de la tyrosinase inactive.
- Stade III : synthèse de la mélanine, qui suit l'activation de la tyrosinase.
- Stade IV : mélanosome mature, contenant la mélanine et tyrosinase inactive.

Ces quatre stades sont observés au microscope électronique en [Figure 9](#).

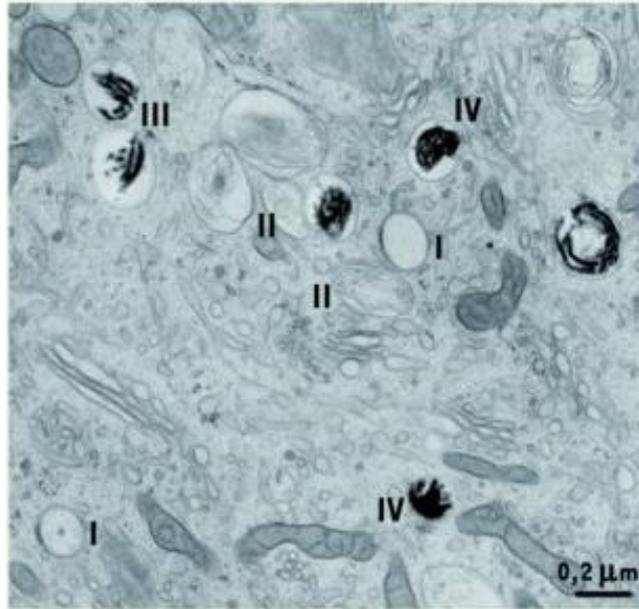


Figure 9 : Les 4 stades de maturation des mélanosomes - stades I et II : mélanosomes blancs - stade III et IV : présence de mélanine à l'intérieur des organites (30)

La mélanogénèse, dont la synthèse est reprise en Figure 10, commence par l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA), suivie de l'oxydation de la DOPA en dopaquinone. En fonction de la quantité de cystéine présente, sera produite soit la **phéomélanine** soit l'**eumélanine**. Les enzymes tyrosinase related protein 1 (TRP1) et tyrosinase related protein 2 (TRP2) sont impliquées dans la voie de synthèse de l'eumélanine en permettant respectivement l'isomérisation du DOPA chrome en acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA), puis l'oxydation du DHICA en acide indole-quinone carboxylique. (25,29).

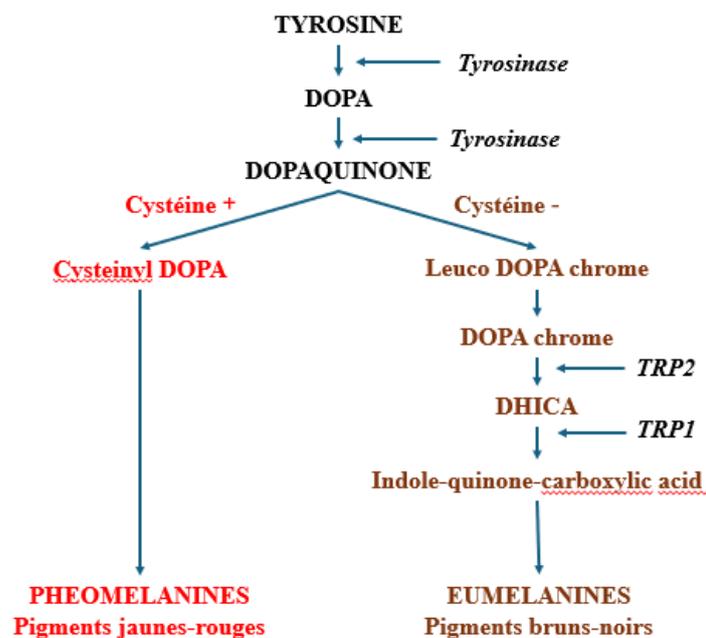


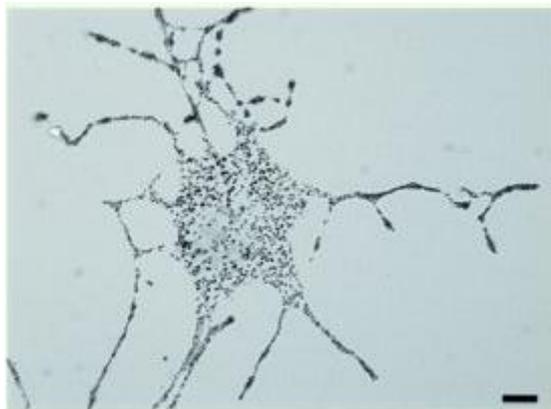
Figure 10 : Mélanogénèse – TRP : Tyrosinase related protein, DHICA : acide dihydroxyindole carboxylique (25)

Les phéomélanines sont des pigments jaunes-rouges qui peuvent être carcinogènes suite à une exposition à des rayons UV. Les eumélanines, quant à elles, sont des pigments bruns-noirs et sont photoprotecteurs. La répartition entre ces deux types de mélanine varie en fonction des individus et est responsable de leur **phototype** cutané. Il en existe 6 selon la **classification de Fitzpatrick**, qui sont repris dans le [Tableau 2](#) (25).

Type 1	Peau blanche, brûle toujours, ne bronze pas.
Type 2	Peau blanche, brûle facilement, bronze peu et difficilement.
Type 3	Peau blanche, brûle peu, bronze progressivement.
Type 4	Peau mate, brûle peu, bronze toujours bien.
Type 5	Peau brune, brûle rarement, bronze intensément.
Type 6	Peau brun foncé à noire, ne brûle jamais, bronze intensément et profondément.

*Tableau 2 : Les différents phototypes cutanés (24)*

Ce sont les mélanosomes de stade IV qui vont être transférés aux kératinocytes par le biais des dendrites comme illustré dans la [Figure 11](#). **Un mélanocyte est en contact avec 36 kératinocytes** ce qui forme une **unité épidermique de mélanisation** (29). Le rôle principal de la mélanine est la protection contre les rayons UV.



*Figure 11 : Mélanocyte isolé avec les dendrites où s'accumulent des mélanosomes (observation au microscope optique) (30)*

## B. Mécanismes physiopathologiques en cause

C'est la disparition progressive des mélanocytes, producteurs de la mélanine, qui entraîne la dépigmentation et donc l'apparition de taches blanches au niveau de la peau. L'origine du vitiligo serait complexe et **multifactorielle** avec plusieurs éléments entrant en compte.

### 1. Facteurs génétiques

En 1950, les travaux de Stüttgen et Teindel décrivant des « clusters familiaux » de vitiligo sont le début de la considération et de l'exploration d'une **composante génétique** dans la pathologie (31). Les cas de famille comptant plusieurs membres atteints de vitiligo représenteraient 9 % des cas de vitiligo tandis que 91 % des patients ne rapportent pas de parent proche atteint de la maladie (32). Selon d'autres études, près de 20 % des patients auraient connaissance d'un parent au premier degré touché par le vitiligo (3,33).

Une étude a été menée auprès des proches de membres d'association de malades aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Au sein des familles, la fréquence du vitiligo chez les parents, frères et sœurs des sujets malades était 18 fois plus importante que dans le reste de la population. Ces résultats orientent vers une part génétique dans l'apparition de la pathologie. Pour autant, le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes présents dans l'étude était de 23 % et de 0 % chez les paires de jumeaux dizygotes. Ainsi, il apparaît qu'une composante non génétique joue aussi un rôle (34).

La transmission du vitiligo suivrait un **modèle non-Mendélien**. Le risque de développer un vitiligo se décompose en un risque dit génétique, majoritaire, à 80 % et un risque environnemental, moins important, à 20 %. Par ailleurs, le risque génétique est attribuable à 70 % à des variants génétiques communs et à 30 % à des variations plus rares (7,31).

Des études plus poussées sur le génome, et en particulier les Genome-Wide Association Studies (GWAS) ou études d'association génétique à grande échelle ont permis de répertorier **50 loci génétiques de susceptibilité** au vitiligo. Près de 85 % des gènes de prédisposition au vitiligo identifiés sont impliqués dans l'immunité et l'apoptose ce qui explique aussi que les patients atteints de vitiligo soient plus à même d'être touchés par d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, des troubles de la thyroïde, la polyarthrite rhumatoïde ou des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (7). Ainsi, des gènes de susceptibilité au vitiligo sont partagés avec d'autres maladies auto-immunes comme représenté dans la Figure 12. Paradoxalement, il a également été montré des croisements entre les gènes de susceptibilité au vitiligo et des gènes en lien avec le mélanome et les cancers cutanés non mélanocytaires. Or, le vitiligo n'a pas été associé à un surrisque de développer un mélanome ou un

cancer cutané non mélanocytaire ce qui laisse suggérer que les gènes impliqués sont des gènes protecteurs vis-à-vis de ces pathologies (7,35).

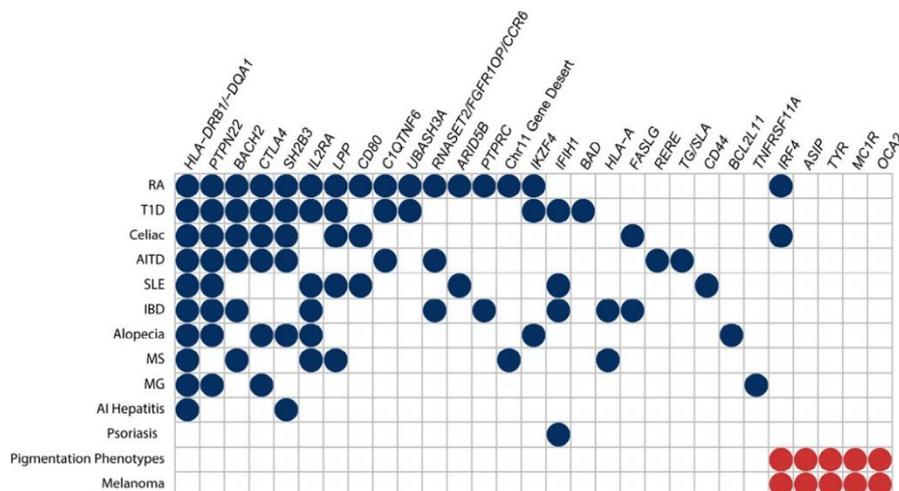


Figure 12 : Gènes de susceptibilité du vitiligo. Les gènes de susceptibilité retrouvés dans le vitiligo représentent chacun une colonne. Les cercles bleus indiquent avec quelles autres maladies auto-immunes ils sont partagés. Les cercles rouges montrent l'association génétique entre vitiligo et phénotypes de pigmentation et mélanome

RA : polyarthrite rhumatoïde, T1D : diabète de type 1, AITD : maladie thyroïdienne auto-immune, SLE : lupus érythémateux disséminé, IBD : maladie inflammatoire chronique de l'intestin, MS : sclérose multiple, MG : myasthénie grave

## 2. Stress oxydant

Facteur potentiel dans la physiopathologie du vitiligo, le stress oxydant se rapporte à la présence excessive d'**espèces réactives de l'oxygène (ROS)** comme l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le radical hydroxyle (OH) par production trop importante ou dégradation insuffisante (36). Le stress oxydant peut être le produit de différents processus et à l'origine de la mort des mélanocytes de diverses manières comme le montre la [Figure 13](#) ci-dessous.

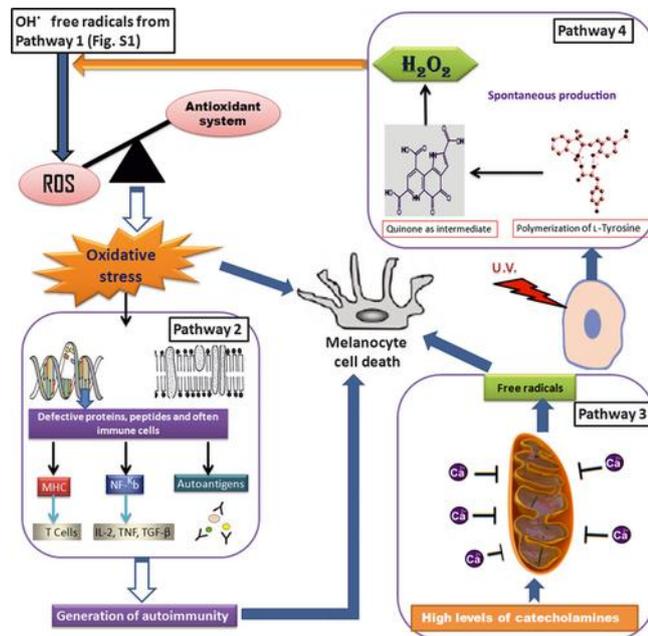


Figure 13 : Lien entre stress oxydant et mort des mélanocytes (37)

La production d'espèces réactives de l'oxygène peut être due à deux origines de stress subi par les mélanocytes :

- Un stress **exogène** comme les rayons UV, des produits chimiques, un traumatisme, une grossesse. Le rayonnement UV conduit à la formation de ROS par l'intermédiaire de produits quinone suite à la polymérisation de la L-tyrosine (*Pathway 4*).
- Un stress **endogène** dû à des processus métaboliques cellulaires dont la prolifération et la différenciation cellulaires, le métabolisme mitochondrial et des réactions immunes (*Pathway 1 et 3*) (37). Paradoxalement, la mélanogénèse est elle-même génératrice de ROS (38).

Il a été montré une accumulation d' $H_2O_2$  chez les patients atteints de vitiligo et en même temps, une baisse d'activité des systèmes anti-oxydants tels que la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase, et la glutathion-S-transférase. Ainsi, il se crée un déséquilibre dans la balance pro- et anti-oxydant ce qui engendre une situation de stress pour le mélanocyte. Des dommages sont alors causés à l'ADN ainsi qu'aux lipides et protéines par peroxydation (39).

La mort des mélanocytes en réponse au stress oxydant peut se faire de différentes manières. Le mécanisme de mort cellulaire dans le vitiligo le mieux étudié est l'**apoptose** (mort cellulaire programmée qui n'implique pas de réaction inflammatoire), bien que d'autres soient sujets à étude comme la nécrose (mort cellulaire non programmée qui fait suite à un processus inflammatoire) l'autophagie (destruction du contenu cellulaire par les lysosomes) ou encore la nécroptose (mort par nécrose avec rupture de la membrane cellulaire qui fait suite à un phénomène programmé) et la ferroptose (forme de nécroptose dépendante du fer) (38). Par ailleurs, il existe un **lien entre le stress oxydant et l'immunité**. En effet,

l'accumulation de ROS peut conduire à une apoptose défectueuse qui va libérer des auto-antigènes et ainsi provoquer une réponse auto-immune. De plus, cette surcharge en pro-oxydants conduit à la libération d'interleukine-2 (IL-2), cytokine qui promeut l'activation et la prolifération des lymphocytes T (LT). Un niveau élevé en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est également à l'origine de la libération de TNF $\alpha$  (Facteur de Nécrose Tumorale  $\alpha$ ) et TGF $\beta$ 1 (Facteur de croissance transformant  $\beta$ 1), inhibiteurs de la mélanogénèse (37).

Enfin, le stress oxydant joue aussi un rôle dans la **perte d'adhésion mélanocytaire**. En effet, il a été mis en évidence un détachement des mélanocytes aux bords des lésions du au stress oxydant. La distribution de la E-cadhérine, molécule d'adhésion cellulaire, est diminuée dans les mélanocytes de patients atteints de vitiligo (38).

### 3. Immunité innée

Le lien entre immunité et vitiligo a été largement étudié. Par ailleurs, il apparaît évident face à deux constatations :

- Il n'est pas surprenant qu'un patient atteint de vitiligo soit touché par une autre maladie auto-immune.
- L'efficacité des traitements immunosuppresseurs pour traiter la pathologie.

L'immunité innée dispose d'un certain nombre d'outils permettant la détection de signaux de danger. Ainsi, les Pattern Recognition Receptor (PRR), présents sur les cellules de l'immunité innée sont des récepteurs capables de reconnaître des éléments microbiens, mais aussi de nombreux signaux de danger sécrétés par des cellules agressées que constituent les Damage Associated Molecular Pattern (DAMP). Ainsi, dans le cas du vitiligo, suite au stress oxydant subi par les mélanocytes, les DAMPs impliqués sont :

- **HSP 70**, protéine de choc thermique qui va venir activer les cellules de Langerhans.
- La **calréticuline**, protéine liant le calcium dans le réticulum endoplasmique. Sous le stress oxydant, cette protéine est transloquée au niveau de la surface du mélanocyte où elle sera alors à même de faciliter la maturation des cellules dendritiques et de promouvoir l'activation et la migration des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (LT CD8<sup>+</sup>) faisant ainsi la connexion avec l'immunité adaptative (40,41).
- De l'**ATP** (adénosine triphosphate) et des antigènes contenus dans des exosomes libérés par les mélanocytes : **tyrosinase**, **MART-1** (antigène de différenciation des mélanocytes). Après maturation, les cellules dendritiques présenteront ces antigènes aux LT.

Par ailleurs, on retrouve chez les patients atteints de vitiligo une expression accrue de gènes liés aux cellules Natural Killers (NK) en particulier ceux codant pour leur fonction, activité et cytotoxicité (42). Les cellules NK sont retrouvées en plus grande quantité dans le sang et dans la peau de patients malades comparés à des contrôles sains. A noter également que ces infiltrats sont majoritairement retrouvés au niveau de zones non dépigmentées, laissant sous-entendre que les cellules NK répondent précocement au stress du mélanocyte (43).

A également été démontrée une présence accrue de cellules lymphoïdes innées de type 1 (ILC1) qui, tout comme les cellules NK, produisent de l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), une cytokine essentielle dans le vitiligo pour le recrutement et la fonction des LT CD8+, établissant ainsi le lien avec l'immunité adaptative (43).

L'immunité innée permet donc d'établir la connexion entre des mélanocytes stressés, chez un individu prédisposé de par son patrimoine génétique, à l'immunité adaptative.

#### **4. Immunité adaptative**

##### **i. Réponse humorale**

Dans le cas du vitiligo, la réponse humorale consiste en la **production d'auto-anticorps** par les lymphocytes B (LB) se différenciant en plasmocytes. Ces auto-anticorps sont dirigés contre des antigènes présents à la surface et dans le cytoplasme des mélanocytes. Il a été montré que les auto-anticorps retrouvés dans le sérum de patients malades pouvaient provoquer la mort des mélanocytes par deux mécanismes : cytotoxicité à médiation cellulaire des anticorps et cytotoxicité dépendante du complément (44).

En revanche, la réponse humorale ne semble pas la principale clé de la composante immunitaire dans le vitiligo. En effet, la quantité d'auto-anticorps dirigés contre les mélanocytes n'est pas liée à l'activité de la maladie. Par ailleurs, si la distribution des auto-anticorps est systémique, la distribution du vitiligo est, elle, limitée à certaines zones de la surface corporelle (42).

##### **ii. Réponse cellulaire**

Des études histologiques ont montré des infiltrats lymphocytaires au carrefour des limites des zones dépigmentées et de la jonction dermo-épidermique, majoritairement constitués de **LT cytotoxiques** qui se sont différenciés à partir de LT CD8+ activés (45).

Comme énoncé précédemment, l'IFN- $\gamma$  est une cytokine clé dans la pathogénèse du vitiligo. En effet, il a été montré que l'expression des gènes induite par cette cytokine est augmentée dans les lésions dépigmentées. On retrouve ainsi un nombre augmenté de LT CD8<sup>+</sup> exprimant le récepteur CXCR3 et dont les ligands sont les chimiokines suivantes : CXCL9, CXCL10 et CXCL11. CXCL9 est d'ailleurs connu pour être un marqueur de l'activité du vitiligo (CXC : chimiokines de type CXC / R : récepteur / L : ligand).

L'IFN- $\gamma$ , CXCR3 et CXCL10 sont tous trois indispensables au développement de la maladie : en l'absence de l'un d'entre eux, les LT CD8<sup>+</sup> ne migrent pas dans la peau et ne provoquent donc pas de dépigmentation de la peau par destruction mélanocytaire.

Des travaux sur modèle murin ont permis de montrer que les kératinocytes sont de grands producteurs de CXCL9 et CXCL10, sous l'influence de l'IFN- $\gamma$ , et se positionnent ainsi comme les principaux responsables du recrutement et de l'activation des LT CD8<sup>+</sup> ce qui favorise alors la progression du vitiligo (42,45,46).

Par ailleurs, les mélanocytes expriment un isoforme du récepteur CXCR3 : CXCR3B dont le ligand est CXCL10. Il a été démontré que l'activation du récepteur par son ligand induit alors l'apoptose du mélanocyte (47).

Enfin, l'IFN- $\gamma$  est également un acteur dans la voie de signalisation JAK-STAT, détaillée dans la partie II (mécanisme d'action du ruxolitinib [page 51](#)) de ce travail.

### iii. Autres cellules immunitaires

Suite à un traitement par photothérapie NB-UVB réussi, une étude avait estimé à 40 % le risque d'observer une rechute dans l'année qui suit, dans la même zone que celle traitée avec succès (48). Des **LT mémoire résidents** (LT<sub>RM</sub>) ont été retrouvés à la fois dans des vitiligo stables et dans des vitiligo actifs. Ils produisent entre autres de l'IFN- $\gamma$ , CXCL9 et CXCL10 après stimulation et sont capables de recruter des cellules effectrices responsables du maintien de la dépigmentation et de la potentielle rechute (42).

Les **LT régulateurs** (LTreg), ayant une fonction immunosuppressive, essentiels au maintien de l'homéostasie tissulaire et à la tolérance du soi, joueraient aussi un rôle dans la pathogénèse du vitiligo bien qu'aujourd'hui, les raisons de leur implication (moins abondant en nombre, dysfonctionnement) ne sont pas encore totalement élucidées (45).

Les figures ci-dessous (Figure 14, Figure 15, Figure 16) reprennent les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie du vitiligo.

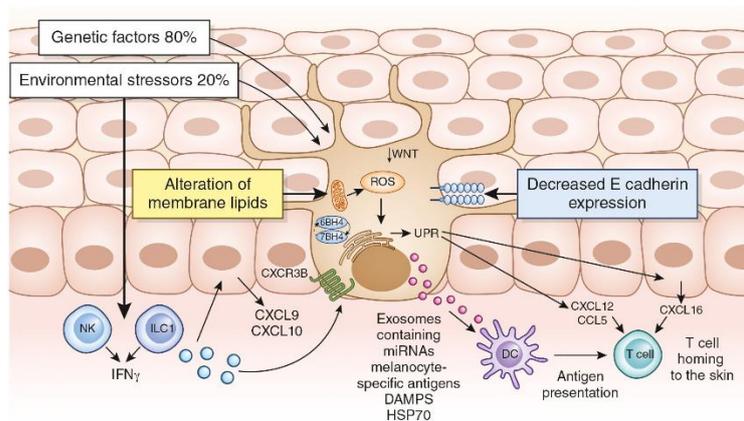


Figure 14 : Initiation (7)

Initiation (Figure 14) : La genèse du vitiligo est plurifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux) et complexe. Suite à un stress oxydant, les mélanocytes sécrètent des DAMPs : c'est le début de la mise en route de l'immunité innée.

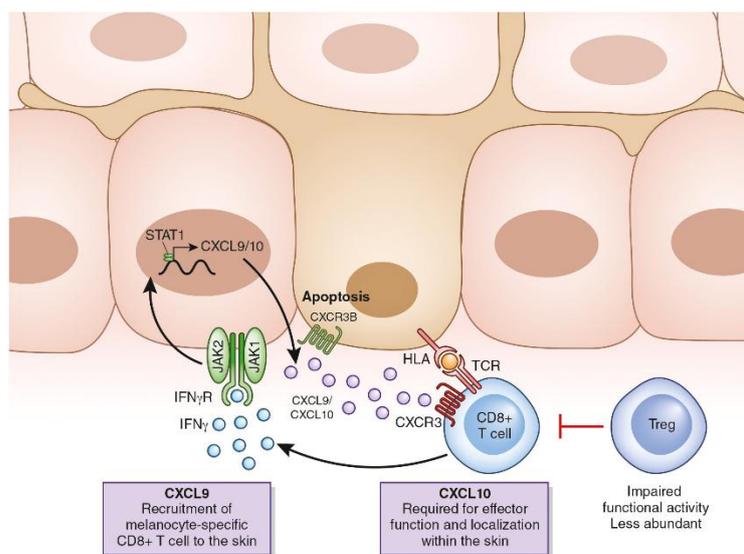


Figure 15 : Progression (7)

Progression (Figure 15) : Les LT cytotoxiques situés au niveau des lésions dépigmentées sécrètent de l'IFN- $\gamma$  qui sera responsable de la production de CXCL9 et CXCL10. Ces chimiokines permettront le recrutement et l'activation d'autres LT cytotoxiques, responsables de la mort des mélanocytes et de la progression de la maladie.

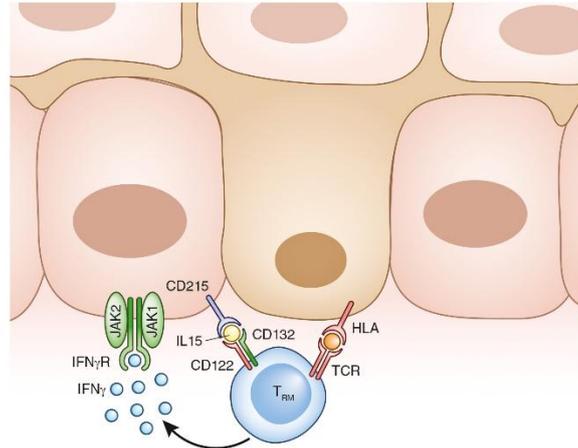


Figure 16 : Maintenance (7)

Maintenance (Figure 16) : Un environnement pro-inflammatoire subsiste au niveau des zones dépigmentées, favorisant le maintien de la dépigmentation ou la rechute si un traitement avait été concluant.

## 5. Facteurs environnementaux et psychologiques

### i. Phénomène de Koebner

Le **phénomène de Koebner** a été décrit au XIX<sup>ème</sup> siècle par un dermatologue allemand, Heinrich Koebner, dans le cadre d'observations faites sur le psoriasis. Il se définit par le développement de lésions sur des zones corporelles de base exemptes de trace de la pathologie, chez des patients atteints de dermatose. L'apparition de lésions **suit l'exposition à des traumatismes**. Ce phénomène, également appelé « réponse isomorphe » est aussi connu dans d'autres pathologies : le psoriasis, le lichen plan ou encore la dermatophytose (49).

Les traumatismes impliqués peuvent être différents types de facteurs de stress environnementaux (liste non exhaustive) :

- Physiques : blessures, coupures, égratignures, tatouages, coups de soleils.
- Mécaniques : frottements ou pressions répétés – cela regroupe toutes les actions de la vie quotidienne qui peuvent représenter une source de stress pour les mélanocytes : le port d'une montre, des habits serrés, le frottement répété lors de l'usage d'une serviette, les coudes posés sur la table.
- Chimiques : morsures d'insectes, exposition à des agents chimiques cytotoxiques.
- Iatrogénique : vaccination, radiothérapie, laser, actes chirurgicaux (50).

Le phénomène de Koebner se produirait dans 21 à 62 % des cas de vitiligo. Cet intervalle, très large, s'explique par le manque de consensus pour évaluer et classifier le phénomène de Koebner. Ainsi,

en 2011, une classification européenne a été proposée par le Vitiligo European Task Force (VETF), reprise dans le [Tableau 3](#) (49).

Sous-type de phénomène de Koebner	Considéré comme positif...
<b>Type 1</b>	Si la réponse du patient est « oui » ou « parfois » à la question suivante : « Votre peau est-elle restée blanche (dépigmentée) après une blessure dans l'année précédente ? »
<b>Type 2A</b>	Si à l'examen clinique des zones de dépigmentation sont présentes aux endroits de pression chronique ou friction répétée.
<b>Type 2B</b>	Si à l'examen clinique et l'inspection à la lampe de Wood, des dépigmentations sont présentes et clairement induites par un traumatisme (linéaire, ponctiforme, crénelée).
<b>Type 3</b>	Si au moins une blessure induite expérimentalement a conduit à une dépigmentation claire, perdurant plusieurs mois.

*Tableau 3 : Définition des sous-types de vitiligo selon le VETF (49)*

La pathogénèse exacte du phénomène de Koebner est mal connue mais les mécanismes impliqués seraient :

- L'augmentation du stress oxydatif.
- La perte d'adhésion des mélanocytes avec une baisse de la E-cadhérine.
- L'enclenchement de la réponse immunitaire : suite à un traumatisme, les cellules NK et ILC1 (vues dans la partie sur l'Immunité innée [page 33](#)) produisent de l'IFN- $\gamma$ .
- La baisse de production de facteurs de croissance mélanocytaires (50).

## ii. Expositions aux acariens

Récemment, les acariens ont été une nouvelle piste d'intérêt dans le vitiligo. En effet, ces derniers sont responsables de nombreuses allergies ce qui leur confère un lien avec le système immunitaire. Ils sont producteurs de protéases, enzymes responsables de la dégradation de protéines. Le lien avec le vitiligo a ici été fait avec la **E-cadhérine**, protéine d'adhésion cellulaire détruite dans le cas du vitiligo (51).

L'impact d'acariens, dont le principal allergène est *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) a été étudié et a permis de montrer les éléments suivants :

- La présence d'acariens induit un déclenchement de l'immunité avec la sécrétion dose-dépendante de cytokines associés au vitiligo.
- La capacité des acariens à induire le détachement des mélanocytes, même dans des échantillons de peau prélevés chez des personnes non malades.
- Une perturbation de la jonction entre kératinocytes et mélanocytes suite à l'expression dose-dépendante de la métalloprotéase matricielle 9, responsable du clivage de la E-cadhérine, phénomène plus important encore avec les prélèvements cutanés issus de patients malades qu'avec les échantillons de peaux de patients sains (52).

D'autres études sont nécessaires pour mesurer et déterminer le rôle des acariens dans le vitiligo. Certaines peaux pourraient également être plus susceptibles aux acariens que d'autres.

### **iii. Implication du stress**

Longtemps, le vitiligo a été considéré comme une maladie psychosomatique. La question est difficile : est-ce le stress qui déclenche le vitiligo ou est-ce le vitiligo qui est générateur de stress ?

ComPaRe constitue une e-cohorte de patients adultes atteints de maladies chroniques comme le diabète, le cancer ou encore le vitiligo. La création de ComPaRe a pour objectif d'améliorer la qualité de vie de ces patients et de faire avancer la recherche. Cela est permis entre autres par les données remontées par les patients via la participation à des questionnaires en ligne (53). Lors d'une étude menée sur le stress et le vitiligo, sur 535 patients répondants à un questionnaire, 297 déclaraient que le vitiligo avait été déclenché par un stress et 260 indiquaient que leur maladie empirait avec le stress. Les événements les plus stressants recensés étaient un stress au travail et la perte d'un proche. La relation entre stress perçu et déclenchement ou aggravation d'un vitiligo est difficile à établir mais il apparaît que des cytokines pro-inflammatoires sont libérées en réponse à un stress psychologique et sont associées à un impact négatif sur la fonction mélanocytaire (54).

Henning *et al.* ont montré un niveau de stress perçu significativement élevé chez des patients atteints de vitiligo par rapport à des personnes indemnes de la maladie. En revanche, le niveau de stress n'était pas corrélé au stade et à l'étendue du vitiligo (55).

Il n'est aujourd'hui pas possible d'affirmer que le stress est un facteur déclenchant du vitiligo. Néanmoins, il apparaît essentiel de proposer un accompagnement psychologique, si nécessaire, aux patients touchés par cette pathologie.

Ainsi, la physiopathologie du vitiligo est complexe et implique plusieurs composantes : génétique, oxydative, immunitaire et environnementale. Une compréhension encore plus poussée et fine de la maladie permettra d'enrichir et d'optimiser l'arsenal thérapeutique.

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU VITILIGO**

### **I. Recommandations anciennes et actuelles dans le traitement du vitiligo**

#### **A. De l'importance de recommandations de prise en charge...**

Le vitiligo ne génère pas de symptômes sur le plan moteur pour les patients et n'entraîne pas d'incapacité fonctionnelle. Il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse et elle ne modifie pas l'espérance de vie. Pour autant, l'impact esthétique du vitiligo peut causer un mal-être chez le patient qui doit nécessiter une prise en charge médicale et psychologique si nécessaire. Si l'arsenal thérapeutique a longtemps été restreint à l'utilisation de molécules non indiquées dans le traitement du vitiligo, les pratiques vont être amenées à évoluer avec l'arrivée d'une spécialité disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vitiligo, le ruxolitinib topique (développé [page 51](#)) commercialisé sous le nom OPZELURA<sup>®</sup>, et potentiellement d'autres molécules à venir qui font actuellement l'objet d'essais cliniques.

L'établissement de **recommandations** pour guider la stratégie thérapeutique paraît donc d'autant plus important que le recours à des traitements médicamenteux en hors AMM a été majoritaire pendant de nombreuses années. Ces dernières doivent viser à permettre la meilleure prise en charge pour les patients et à homogénéiser les pratiques.

#### **B. ... aux premières recommandations de 2013**

En 2013 sont publiées, pour la première fois, des **recommandations à l'échelle européenne** dans la prise en charge du vitiligo. Deux algorithmes décisionnels, repris dans les [Figure 17](#) et [Figure 18](#) sont établis, l'un pour le vitiligo non-segmentaire et l'autre pour le vitiligo segmentaire. Dans l'un comme dans l'autre, une première ligne de traitement est proposée et est ensuite amenée à évoluer en fonction de la réponse obtenue qui peut être : stabilisation avec repigmentation, stabilisation sans repigmentation ou progression (56).

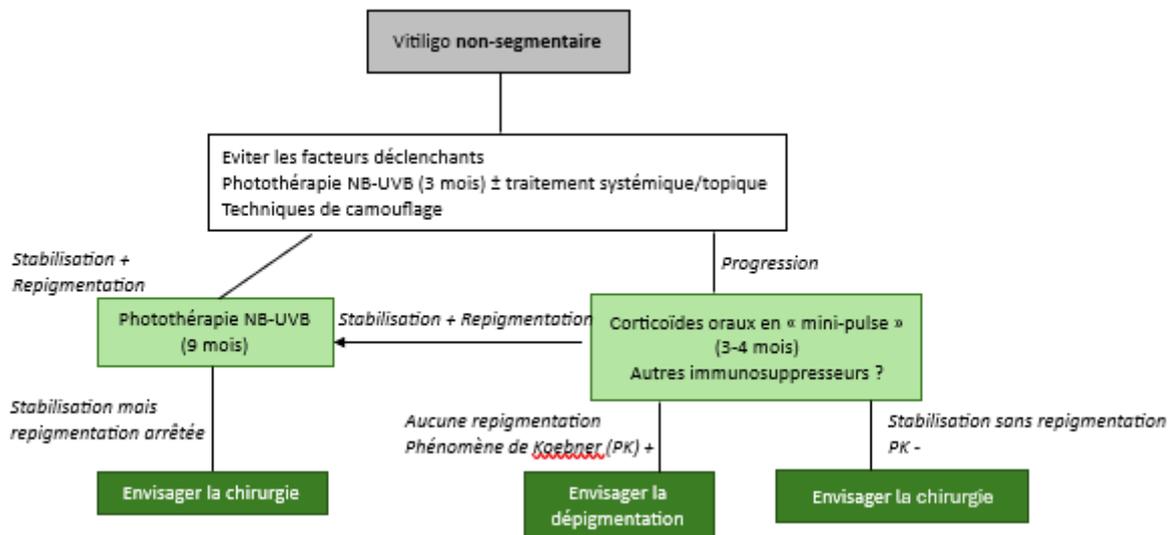


Figure 17 : Recommandations dans la prise en charge du vitiligo non-segmentaire - figure adaptée des recommandations européennes de 2013 (56)

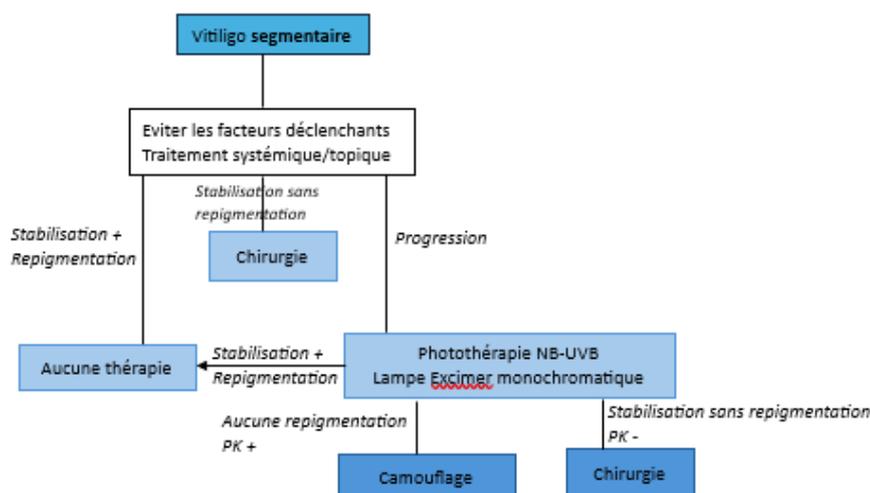


Figure 18 : Recommandations la prise en charge du vitiligo segmentaire - figure adaptée des recommandations européennes de 2013 (56)

La même année, des dermatologues japonais publient sur le même sujet. Leur approche est différente : ils ne font pas de distinction entre vitiligo segmentaire et non-segmentaire mais basent la conduite thérapeutique à tenir sur l'état de la maladie : vitiligo stable ou vitiligo progressif. La photothérapie PUVA et NB-UVB (traitements détaillés pages 65 et 67) y apparaissent comme un traitement de choix, en particulier dans un vitiligo stable ou progressif depuis 5 ans ou moins chez des patients âgés de 16 ans et plus. Pour des patients plus jeunes, le traitement topique était privilégié. La chirurgie est un traitement de dernière intention dans les recommandations japonaises de 2013. (57).

### C. Recommandations britanniques et allemandes de 2022

En 2022, des recommandations britanniques sont publiées et, sur le même modèle que les recommandations japonaises, ne proposent pas d'algorithme différent en fonction de la classification du vitiligo. Trois lignes de traitements successives sont proposées. Ainsi, les traitements topiques sont mentionnés en première ligne, que ce soient les dermocorticoïdes ou le tacrolimus (traitements respectivement développés [page 46](#) et [page 48](#)). La photothérapie NB-UVB peut être proposée en deuxième ligne, tout comme la corticothérapie orale en cas de maladie rapidement progressive. Enfin, la chirurgie (voir [page 74](#)), la photothérapie par lampe ou laser excimère (développé [pages 67](#) et [69](#)) et les agents dépigmentants (détail [page 80](#)) sont des techniques de dernière intention (58).

Des recommandations allemandes, quant à elles, également publiées en 2022 proposent un arbre décisionnel différent : le premier point est de regarder s'il s'agit d'un vitiligo segmentaire ou non-segmentaire. Dans le premier cas, on adapte la stratégie thérapeutique en fonction de l'état de progression de la maladie. Si la maladie est en poussée, le patient se verra proposer une corticothérapie orale associée à une photothérapie et un traitement topique. S'il s'agit d'un vitiligo stable, un traitement topique, de la photothérapie ou une combinaison des deux pourront être envisagés. Dans le deuxième cas, celui d'un vitiligo non-segmentaire, on se réfère au pourcentage de surface corporelle touchée pour décider de la conduite thérapeutique à tenir. Un vitiligo non-segmentaire qui touche moins de 3% de la surface corporelle totale sera traité de la même manière qu'un vitiligo segmentaire stable. Si plus de 3% de la surface corporelle totale est atteinte, le traitement recommandé repose sur l'association de photothérapie et d'un traitement topique, voire l'ajout d'un traitement systémique (développé [page 59](#)) en cas de vitiligo progressif (59).

### D. Recommandations internationales de 2023

La prise en charge du vitiligo varie donc en fonction des pays et même si des directives européennes avaient été publiées, ces dernières nécessitaient une mise à jour. Ainsi, en 2023, un groupe de quarante-deux experts et quatre patients s'est concerté pour établir des **recommandations internationales dans le diagnostic et la prise en charge du vitiligo**. Ces recommandations reprennent le même modèle que les européennes de 2013 : deux algorithmes de prise en charge sont proposés, en fonction que le vitiligo soit segmentaire ou non-segmentaire. Si, avant, on proposait des lignes de traitements successives où l'on ajustait la thérapeutique en fonction de la réponse obtenue, l'approche est différente dans les recommandations internationales de 2023. En effet, une fois le vitiligo diagnostiqué et correctement classé, l'objectif du traitement est discuté entre le médecin et le patient. Ainsi, le traitement prescrit répond à la question « **Dans quel but met-on en place un traitement ?** » Pour le vitiligo non-segmentaire, trois objectifs sont possibles : stabiliser la maladie, favoriser la

repigmentation des zones touchées par le vitiligo ou induire la dépigmentation. Concernant le vitiligo segmentaire, on retrouve les objectifs suivants : stabiliser la maladie ou induire la repigmentation. En conséquence, dans ces arbres décisionnels on définit le traitement en fonction de la réponse escomptée par le traitement mis en place et non par rapport au résultat obtenu par une première ligne de traitement. Les éléments clés de ces algorithmes sont repris dans les [Figure 19](#) et [Figure 20](#) (4).

De ces recommandations se dégagent plusieurs possibilités thérapeutiques qui vont être détaillées dans la suite de ce travail.

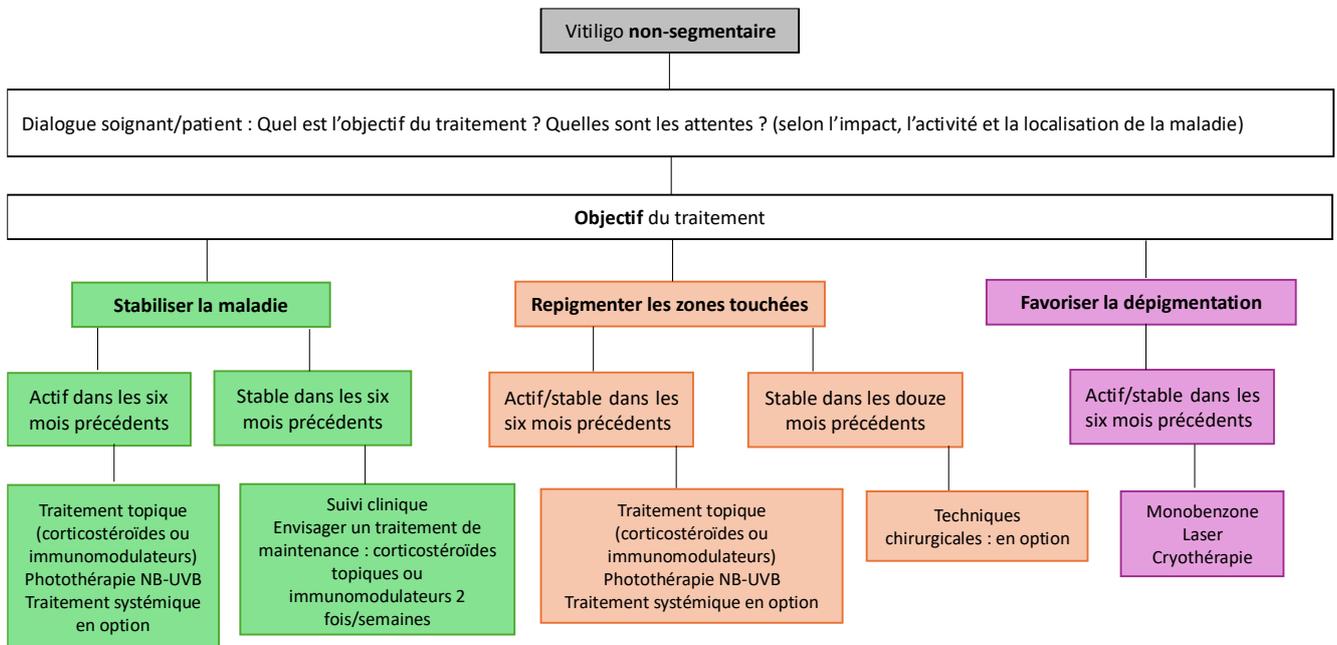


Figure 19: Recommandations dans la prise en charge du vitiligo non-segmentaire – figure adaptée des recommandations internationales de 2023 (4)

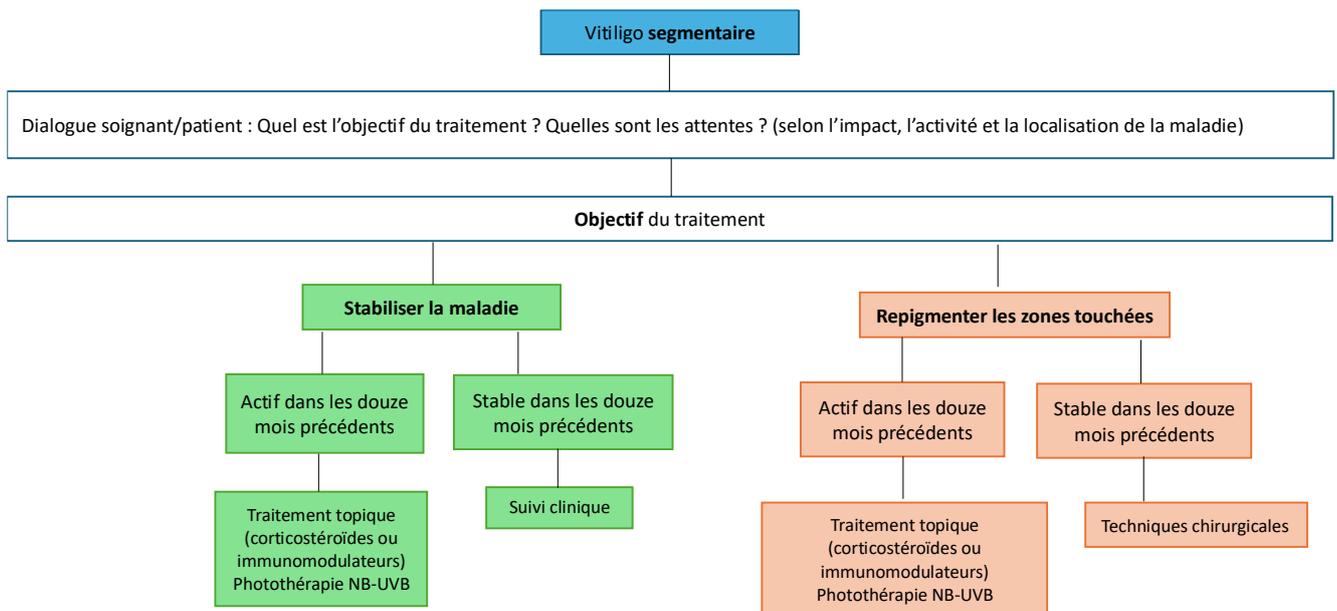


Figure 20 : Recommandations dans la prise en charge du vitiligo segmentaire – figure adaptée d'après les recommandations internationales de 2023 (4)

## II. Traitements topiques dans la prise en charge du vitiligo

### A. Dermocorticoïdes

#### 1. Mécanisme d'action et classification

Les **corticoïdes** sont des molécules de synthèse, dérivées du cortisol, hormone produite par les glandes surrénales en réponse au stress. Toutes les molécules dérivées du cortisol ont un noyau prégénane, représenté en [Figure 21](#) avec des fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde :

- Une cétone en position 3.
- Une cétone en position 20.
- Une double liaison sur le cycle A en position 4-5.
- Un hydroxy en position 11 $\beta$  (60).

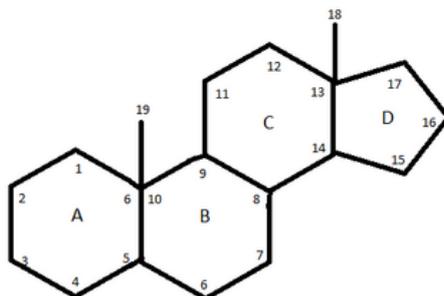


Figure 21 : Structure du noyau prégénane (60)

Ce squelette est ensuite enrichi d'autres fonctions / radicaux afin de former différentes molécules avec des caractéristiques anti-inflammatoires et immunosuppressives plus ou moins importantes.

Concernant le mécanisme d'action, représenté en [Figure 22](#), les glucocorticoïdes interagissent avec leur récepteur, le récepteur aux glucocorticoïdes (GR). Le GR se trouve sous forme inactive dans le cytoplasme, lié à un complexe protéique comprenant la protéine Hsp 90 (Heatshock protein) et la protéine p59, une immunophiline (IP). Lorsque le glucocorticoïde se fixe au GR, le complexe protéique se dissocie du GR et l'entité glucocorticoïde-GR se dimérise, donnant un homodimère qui est alors transloqué dans le noyau.

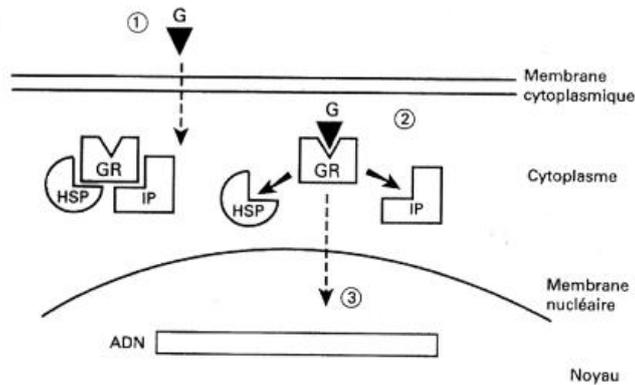


Figure 22 : Liaison du glucocorticoïde à son récepteur et translocation dans le noyau – G : glucocorticoïdes ; GR : récepteur aux glucocorticoïdes ; HSP : heatshock protein ; IP : immunophiline (61)

Cet homodimère va venir **activer ou réprimer la transcription de gènes cibles** au sein du noyau en interagissant avec des séquences d'ADN appelées éléments de réponse aux glucocorticoïdes (GRE). Ainsi, de nombreux gènes codant entre autres pour des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, responsable de la prolifération des LT, vont voir leur expression inhibée. Les corticoïdes vont également altérer la prolifération et l'activation cytotoxique des LT. Cela conduit à l'effet **anti-inflammatoire, immunosuppresseur et antiprolifératif** des dermocorticoïdes (62).

De nombreux dermocorticoïdes sont présents sur le marché. Ils sont classés en fonction de leurs propriétés vasoconstrictrices, qui participent à l'activité anti-inflammatoire de la molécule (63). L'effet vasoconstricteur est déterminé par le test de McKenzie et Stoughton (64). Ainsi, on retrouve quatre classes de dermocorticoïdes (65) :

- Classe I à activité faible comme l'hydrocortisone 1%.
- Classe II à activité modérée comme le désonide 0,05%.
- Classe III à activité forte comme la bétaméthasone 0,05%.
- Classe IV à activité très forte comme le clobétasol 0,05%.

## 2. Utilisation dans le vitiligo

Les dermocorticoïdes sont utilisés depuis la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle dans le traitement de nombreuses dermatoses suite aux travaux de Sulzberger et Witten, deux dermatologues américains, sur l'usage topique de l'hydrocortisone (63). Ils n'ont fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans le cadre du vitiligo mais sont une option thérapeutique de première intention.

D'après les recommandations internationales publiées en 2023, le traitement topique à base de corticoïdes peut être justifié dans plusieurs situations (4) :

- Vitiligo non-segmentaire actif dans les six mois précédents l'instauration du traitement et où l'objectif du traitement est de stabiliser la maladie.
- Vitiligo non-segmentaire actif ou stable dans les six mois précédents l'instauration du traitement et où l'objectif du traitement est de repigmenter les zones lésées.
- Vitiligo segmentaire actif dans les douze mois précédents l'instauration du traitement et où l'objectif du traitement est de stabiliser la maladie ou de repigmenter les zones lésées.

Les molécules de choix sont des dermocorticoïdes à **activité forte** comme la bétaméthasone (BETNEVAL<sup>®</sup>, DIPROSONE<sup>®</sup>) ou **très forte** comme le clobétasol (DERMOVAL<sup>®</sup>). Une application tous les jours est recommandée, pendant trois mois voire six mois en privilégiant alors un rythme on / off pour limiter les effets indésirables. Dans ce cas, on alterne une période de deux semaines avec traitement puis de deux semaines sans traitement (66). Concernant les enfants, les dermocorticoïdes peuvent être utilisés tous les jours sans dépasser deux à quatre mois de traitement. Si l'usage se prolonge, il sera également nécessaire d'alterner les périodes de traitement et de pause. On préférera utiliser les dermocorticoïdes sur des zones autres que celles du visage et sur des endroits limités (67).

Une étude rétrospective menée sur 101 enfants par Kwinter *et al.* avec des dermocorticoïdes modérés à très puissants a montré une repigmentation des lésions chez 64% d'entre eux (68). Les dermocorticoïdes n'ont jamais fait l'objet d'essai clinique contrôlé par placebo. En 2020 a été comparé le clobétasol, un dermocorticoïde, au tacrolimus. Aucun ne se montrait de manière significative supérieur à l'autre mais le tacrolimus semble avoir un avantage dans la mesure où il engendre des effets indésirables plus limités et est privilégié pour une application au niveau du visage (69).

Les effets indésirables des dermocorticoïdes les plus souvent rapportés sont les suivants : l'atrophie, la télangiectasie avec une dilatation permanente des capillaires sanguins, l'hypertrichose et des éruptions acnéiformes (70). L'utilisation des dermocorticoïdes de manière discontinue est un moyen de limiter l'apparition de ces effets indésirables (67).

## **B. Inhibiteurs de la calcineurine**

### **1. Tacrolimus**

#### **i. Mécanisme d'action**

Le **tacrolimus**, aussi connu sous le nom de FK506, est un **macrolide** issu du bouillon de fermentation d'une bactérie, *Streptomyces tsukubaensis*, et isolé pour la première fois en 1984 (71). C'est un **immunosuppresseur** indiqué dans la prévention du rejet de greffe, les allergies sévères mais également certaines maladies auto-immunes (72). En se liant à la protéine FKPB (FK506-Binding

Protein), le tacrolimus forme un dimère responsable de l'inhibition de la calcineurine. Cette dernière ne peut donc plus exercer son rôle d'enzyme et de déphosphorylation du facteur nucléaire des LT activés (NFAT). Ainsi, il n'y a plus de translocation du facteur dans le noyau et donc plus de synthèse de gènes impliqués dans l'activation des LT, comme l'expression de la cytokine IL-2 (73). Le mécanisme d'action est illustré en Figure 23.

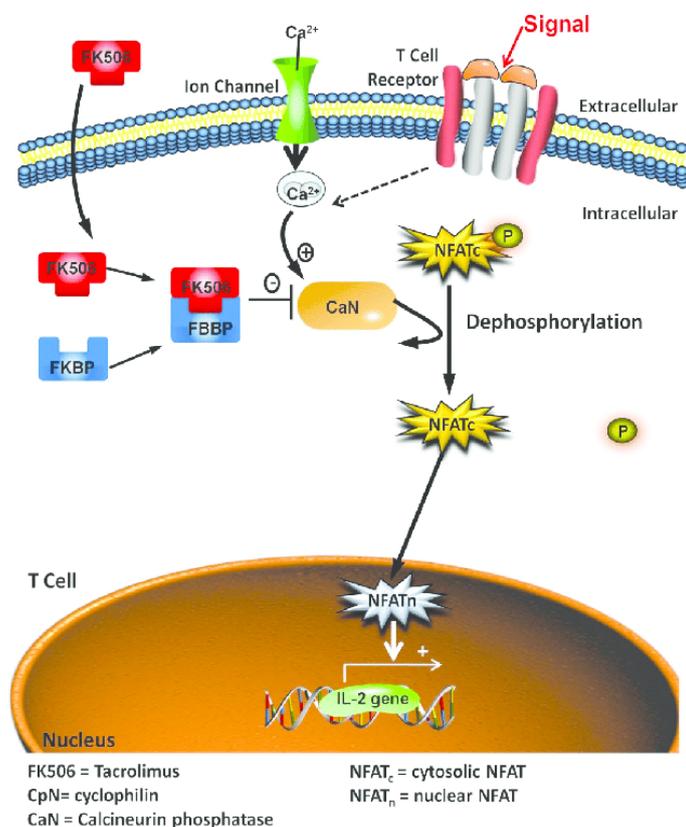


Figure 23 : Mécanisme d'action du tacrolimus (FK506) (74)

## ii. Essais cliniques

En 2008, une étude sur 30 patients a montré l'intérêt du tacrolimus dans la prise en charge du vitiligo avec 83,3% des patients montrant un phénomène de repigmentation des zones atteintes après deux applications quotidiennes de tacrolimus 0,1% pendant quatre mois. Un patient a même montré 100% de repigmentation après quatorze semaines de traitement. (75)

Un essai contrôlé par placebo a également montré une repigmentation au niveau du visage présente chez près de 81% des patients traités par du tacrolimus 0,1% deux fois par jour (étude réalisée sur 30 patients). (76)

Plus récemment, une méta-analyse a été réalisée sur les inhibiteurs de la calcineurine utilisés en monothérapie. Avec une médiane de traitement d'environ trois mois, il a été constaté que l'utilisation de tacrolimus ou pimécrolimus permettaient d'obtenir une repigmentation :

- $\geq 25\%$  dans 55% des cas.
- $\geq 50\%$  dans 38,5% des cas.
- $\geq 75\%$  dans 18,1 % des cas.

Les lésions sur le visage et le cou montraient de meilleurs taux de repigmentation que celles sur le tronc et les extrémités des membres. (77)

L'étude VITAC menée en 2020 a permis de montrer l'intérêt du tacrolimus pommade 0,1% versus un placebo pommade dans le vitiligo non-segmentaire du visage. Quarante-deux patients adultes ont été inclus dans cette étude multicentrique, randomisée et en double aveugle. Après 24 semaines de traitement, 65% des patients dans le bras « tacrolimus » atteignait le critère de jugement principal, à savoir un pourcentage de repigmentation de la lésion cible supérieur ou égal à 75% contre 0% dans le groupe placebo. (78)

Le tacrolimus aurait également un intérêt dans le maintien de la repigmentation obtenue suite à un traitement comme montré par une étude randomisée en double aveugle sur 35 participants. Ainsi, lors d'une application de tacrolimus 0,1% deux fois par semaine, seulement 9,7% des patients subissaient une dépigmentation contre 40% dans le groupe placebo. Le visage et le cou étaient les parties du corps présentant le moins de dépigmentation. (79)

### iii. Prescription dans le cadre du vitiligo

Le tacrolimus est aujourd'hui indiqué dans le traitement de la dermatite atopique. Il existe à deux dosages différents : 0,1% pour les adolescents à partir de 16 ans et les adultes, ainsi que 0,03% qui peut être appliqué chez l'enfant dès deux ans. (80) Utilisé hors AMM dans le vitiligo, la prescription de tacrolimus ne doit donc normalement pas donner lieu à un remboursement si elle est adressée à un patient atteint de vitiligo.

Seulement, depuis le 21 mars 2024, dans le but de sécuriser la prescription et de mieux répondre à l'utilisation réelle et pratique du tacrolimus, ce dernier peut être prescrit dans le **cadre d'une prescription compassionnelle (CPC)** suite à une décision de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'ordonnance doit ainsi comprendre la mention « prescrit dans un cadre de prescription compassionnelle » et permet la prise en charge du médicament. (81) Cette

décision, valable pour trois ans, autorise la prescription du tacrolimus pommade 0,1% dans le traitement du vitiligo chez l'adulte mais aussi chez l'enfant et ce, à partir de deux ans.

Le protocole d'utilisation thérapeutique recommande une application deux fois par jour pour le traitement d'attaque, en couche mince sur les zones dépigmentées. Un délai de deux heures est à respecter entre l'application du tacrolimus et d'une autre pommade sur la même zone. Le traitement est initié pour une durée de six mois, avec un arrêt du traitement en cas d'absence de réponse. Si une réponse complète est obtenue, se mettent alors en place des fenêtres thérapeutiques. Dans le cas où seule une réponse partielle est obtenue, le traitement est continué avec une recherche de la dose minimale efficace à suivre. (82)

## **2. Pimécrolimus**

Le pimécrolimus agit de la même manière que le tacrolimus en inhibant lui la calcineurine par la formation d'un dimère pimécrolimus / macrophiline-12. (83) Non commercialisé en France, ce traitement est néanmoins utilisé en Amérique du Nord et au Canada. (84)

## **C. Inhibiteur de JAK : ruxolitinib**

### **1. Mécanisme d'action**

Le ruxolitinib est un **inhibiteur de Janus Kinase (JAK)**, plus particulièrement sélectif de JAK 1 et JAK 2 (85). Dans la voie de signalisation JAK/STAT, des cytokines de type I et II vont venir se lier à leur récepteur, qui change alors de conformation, rapprochant les protéines JAK associées. Ces dernières se phosphorylent et initient le recrutement des protéines STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) qui vont être phosphorylées, se dimériser et être transloquées au niveau du noyau afin d'induire la transcription de gènes cibles (86). La [Figure 24](#) illustre le mécanisme d'action.

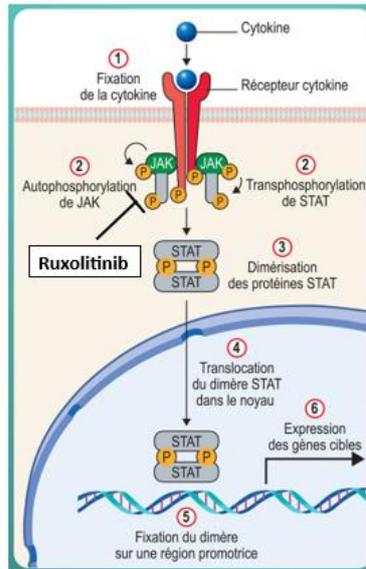


Figure 24 : Action du ruxolitinib dans la voie de signalisation JAK-STAT, adaptée d'après (87)

Des études sur un modèle murin ont montré une **réduction significative de l'activation des LT et de leur infiltration cellulaire** grâce à l'administration de ruxolitinib (88). Par ailleurs, la destruction des mélanocytes serait due à des LT cytotoxiques dont la différenciation et le recrutement sont favorisés par l'IFN- $\gamma$ . En effet, l'IFN- $\gamma$  se lie à son récepteur, active la voie de signalisation JAK-STAT ce qui induit l'activation et la translocation de STAT1 vers le noyau. STAT1 vient se lier au niveau de régions promotrices de gènes et induit, entre autres, la transcription de la chimiokine CXCL10. CXCL10 est une chimiokine fortement exprimée dans le sérum de patients atteints de vitiligo et promeut le recrutement de LT CD8<sup>+</sup> responsables, entre autres, de la destruction mélanocytaire (89). Ainsi, l'inhibition de JAK1 et JAK2 par le ruxolitinib topique permettrait de prévenir le développement de la maladie et même d'induire la repigmentation par diminution du taux de CXCL10.

## 2. Essais cliniques

Deux études de phase III, *Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo 1* (TRuE-V1) et 2 (TRuE-V2) ont été menées afin de comparer l'efficacité du ruxolitinib topique 1,5% à un placebo. Il s'agit d'essais cliniques randomisés, multicentriques, en double-aveugle, contrôlés par placebo. Les 99 centres participant à TRuE-V1 et TRuE-V2 étaient répartis en Europe et en Amérique du Nord et respectivement 330 et 344 patients ont été inclus dans ces études (90). Sont repris dans le [Tableau 4](#) les principaux critères d'inclusion et d'exclusion au sein des études :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes et adolescents âgés d'au moins douze ans.</li> <li>- Diagnostic de vitiligo non-segmentaire avec : au moins 0,5% de la surface corporelle du visage impactée (<b>F-VASI <math>\geq</math> 0,5</b>), au moins 3% de la surface corporelle autre que le visage touchée (<b>T-VASI <math>\geq</math> 3</b>) et une surface corporelle totale atteinte par le vitiligo ne dépassant pas les 10%.</li> <li>- Arrêt de tout autre traitement pour le vitiligo (maquillage et préparations en vente libre pouvaient éventuellement être acceptées par l'investigateur).</li> <li>- Méthode contraceptive.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Participant ne présentant aucun poil pigmenté dans toute zone du visage atteinte par le vitiligo.</li> <li>- Vitiligo segmentaire.</li> <li>- Autre trouble de dépigmentation de la peau : piébaldisme, lèpre, pityriasis alba, hypopigmentation post-inflammatoire...</li> <li>- Utilisation de techniques de dépigmentation (monobenzone par exemple).</li> <li>- Précédente administration d'un inhibiteur de JAK par voie systémique ou topique.</li> </ul>

*Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 (91)*

Le design de l'étude est repris dans la [Figure 25](#). Des sous-groupes en fonction de l'âge ( $\leq 40$  ou  $> 40$  ans) et du phototype de peau selon Fitzpatrick (type I et II par rapport aux types III, IV, V et VI) ont été réalisés afin de procéder à une randomisation stratifiée permettant d'assurer la comparaison entre les groupes. Également, les participants ont été randomisés dans un des deux bras de traitement selon un ratio 2:1. Du début du traitement (baseline ou W0) à la 24<sup>ème</sup> semaine (W24), les participants randomisés dans le bras « traitement ou ruxolitinib » appliquaient une crème contenant du ruxolitinib 1,5% deux fois par jour tandis que les patients dans le bras « contrôle ou placebo » avaient reçu une crème ne contenant pas de principe actif. A la fin de cette phase en double aveugle, les participants de l'étude avaient la possibilité de passer dans une phase d'extension en ouvert avec l'application de la crème contenant le ruxolitinib deux fois par jour pour tous. Le double aveugle était alors maintenu sur le traitement reçu lors de la première phase de l'étude (92).

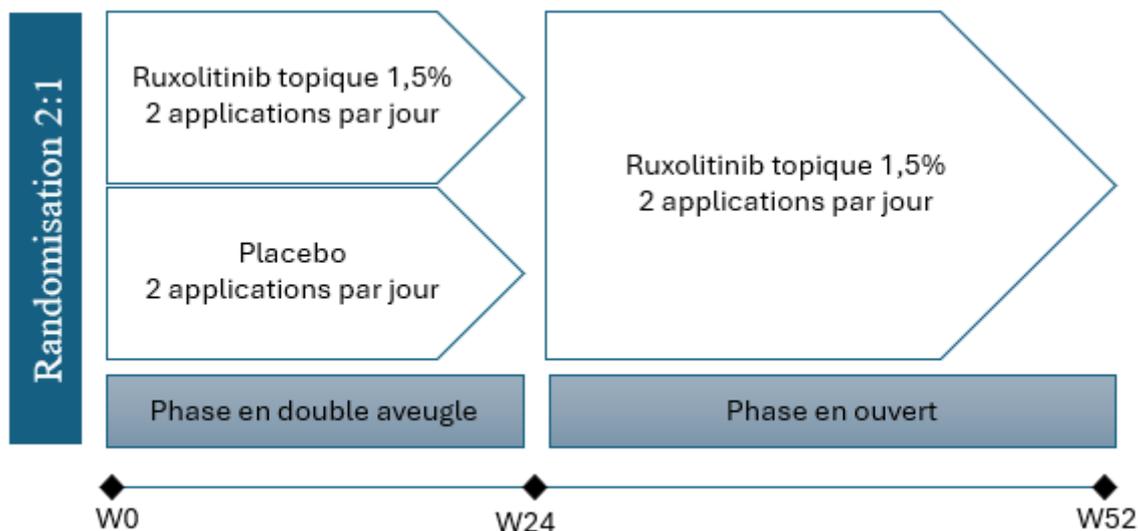


Figure 25 : Schéma des études TRuE-V1 et TRuE-V2

Le critère de jugement principal évalué à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement était le pourcentage de **patients répondeurs F-VASI 75** c'est-à-dire le pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 75% du score F-VASI.

L'étude comportait également plusieurs critères de jugement secondaire :

- A la 24<sup>ème</sup> semaine :
  - Évolution du % de surface dépigmentée au niveau du visage depuis le début du traitement.
  - Pourcentage de patients répondeurs F-VASI 50.
  - Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 90% dans le score F-VASI (= pourcentage de patients répondeurs F-VASI 90).
  - Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 50% dans le score T-VASI (= pourcentage de patients répondeurs T-VASI 50) (tenant compte du % de la surface corporelle autre que le visage touchée).
  - Réponse au test *Vitiligo Noticeability Scale* (VNS) : pourcentage de patients atteignant un score égal à 4 ou à 5 signifiant respectivement que le patient considère son vitiligo comme « beaucoup moins perceptible » ou « plus perceptible » sur l'échelle VNS qui permet d'évaluer le succès d'un traitement.
- A la 52<sup>ème</sup> semaine :
  - Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 75% dans le score F-VASI.
  - Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 90% dans le score F-VASI.

- Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 50% dans le score T-VASI.
- Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 75% dans le score T-VASI (32).

Les essais cliniques menés par le promoteur Incyte<sup>®</sup> ont permis de montrer une **supériorité significative du ruxolitinib 1,5% par rapport à un placebo**. Dans l'étude TRuE-V1, le critère d'évaluation principal était atteint chez 29,8% des volontaires inclus dans le bras ruxolitinib contre 7,4% dans le bras placebo. De même, pour l'étude TRuE-V2, une amélioration d'au moins 75% dans le score F-VASI a été constatée chez 30,9% des participants du bras ruxolitinib contre 11,4% dans le bras contrôle (Tableau 5) (91).

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Bras ruxolitinib	Bras placebo	Bras ruxolitinib	Bras placebo
<b>Critère de jugement principal</b>				
% de patients présentant une amélioration d'au moins 75% dans le score F-VASI	29,8	7,4	30,9	11,4
<b>Critères de jugement secondaire</b>				
<i>A la 24<sup>ème</sup> semaine</i>				
Evolution du % de surface dépigmentée au niveau du visage depuis le début du traitement	- 28,9	- 9,5	- 26,4	- 7
% de patients présentant une amélioration d'au moins 50% dans le score F-VASI	51,2	16,9	51,4	20,9
% de patients présentant une amélioration d'au moins 90% dans le score F-VASI	15,3	2,2	16,3	1,3
% de patients présentant une amélioration d'au moins 50% dans le score T-VASI	20,6	5,1	23,9	6,8
Réponse au test VNS	24,5	3,3	20,5	4,9
<i>A la 52<sup>ème</sup> semaine</i>				
% de patients présentant une amélioration d'au moins 75% dans le score F-VASI	52,6	26,8	48	29,6
% de patients présentant une amélioration d'au moins 90% dans le score F-VASI	32,9	12,2	27,7	16
% de patients présentant une amélioration d'au moins 50% dans le score T-VASI	53,2	31,7	49,2	22,2
% de patients présentant une amélioration d'au moins 75% dans le score T-VASI	20,2	9,8	20,9	8,6

*Tableau 5 : Résultats des études TRuE-V1 et TRuE-V2 (90,91)*

Ainsi, le ruxolitinib a été significativement supérieur au placebo que ce soit sur le critère de jugement principal ou sur l'ensemble des critères de jugement secondaires (Tableau 2).

Le choix du comparateur de l'étude soulève quelques questions. Ainsi, pour des zones autres que le visage, il aurait pu être intéressant de comparer le ruxolitinib topique à des dermocorticoïdes afin de voir l'apport potentiel supplémentaire rendu par le ruxolitinib. Concernant le visage, il aurait pu être

proposé d'avoir un bras « traitement ou ruxolitinib » par rapport à un bras « contrôle ou tacrolimus ». Néanmoins, les dermocorticoïdes ou le tacrolimus n'ayant respectivement pas d'AMM et pas encore de CPC dans le vitiligo au moment de l'étude, il était difficile de les utiliser comme bras comparateur.

Une étude d'extension de 52 semaines, *TRuE-V LTE*, a été menée à la fin de *TRuE-V1* et *TRuE-V2* avec pour objectif d'évaluer, chez les patients présentant une amélioration d'au moins 90% dans le score F-VASI, la durée du maintien de la réponse selon l'arrêt ou la poursuite du traitement par les patients. Les résultats ont montré que 61,8% des patients ayant poursuivi avec du ruxolitinib lors de la phase d'extension ont maintenu leur réponse au score F-VASI 90 contre 21,4% des patients ayant poursuivi avec un placebo. Par ailleurs, chez les patients qui n'avaient pas obtenu une amélioration d'au moins 90% dans le score F-VASI et qui ont continué l'administration de ruxolitinib pendant 52 semaines supplémentaires, le pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 75% dans le score F-VASI est passé de 29,1% à 52,3% dont 26,4% des patients obtenant même une réponse F-VASI 90 (93).

### 3. Contexte de l'arrivée sur le marché et arrivée dans le circuit médicamenteux français

Arrivée majeure sur le marché, le ruxolitinib topique, développé par le laboratoire Incyte Biosciences<sup>®</sup>, est commercialisé sous le nom de marque **OPZELURA<sup>®</sup>**. La crème OPZELURA<sup>®</sup> a d'abord été approuvée aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration* en juillet 2022 (94) puis a obtenu son **AMM** au sein de l'Union Européenne **en avril 2023** par l'Agence Européenne du Médicament (85).

La prescription de ruxolitinib 1,5% est réservée aux adultes ainsi qu'aux adolescents de plus de 12 ans atteint d'un **vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale** (95). Il s'agit de la première molécule à disposer d'une AMM pour le traitement du vitiligo ce qui représente une avancée majeure dans le traitement de la maladie. Pour les associations de patients, il était donc important d'obtenir le plus rapidement possible un accès à ce médicament. En octobre 2023, la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a jugé le Service Médical Rendu (SMR) par le ruxolitinib topique important dans l'indication mentionnée par l'AMM. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) a, quant à elle, été évaluée mineure (niveau de 4 sur 5). Ce jugement s'explique d'une part, du fait de l'absence de preuve de l'amélioration de la qualité de vie des patients, composante pourtant essentielle dans la prise en charge du vitiligo et, d'autre part, en raison du manque de données sur la sécurité du traitement au-delà de 104 semaines (96).

Dans l'attente d'un accord sur le prix entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), OPZELURA<sup>®</sup> a été accessible par la procédure dite « d'accès direct » entre février et juillet 2024 (97). A ce titre, le médicament était seulement dispensé en milieu hospitalier, dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI). Depuis le 27 juillet 2024, OPZELURA<sup>®</sup> est disponible en pharmacie de ville. Le prix d'un tube de 100 grammes est de 839,41 euros et son taux de remboursement est de 65% (97).

#### **4. Modalités de prescription et points de vigilance**

La prescription de ruxolitinib 1,5%, réservée à un médecin dermatologue, doit être faite sur une ordonnance classique (98).

De par l'absence de données sur les potentiels effets tératogènes ou foetoxiques d'OPZELURA<sup>®</sup>, toute patiente en âge de procréer doit utiliser un moyen de contraception pendant la durée du traitement et jusqu'à quatre semaines après la fin de celui-ci. Pour autant, la délivrance d'OPZELURA<sup>®</sup> n'est pas conditionnée à la présentation d'un carnet patiente ou d'un test de grossesse négatif comme cela peut être le cas pour d'autres traitements comme l'isotrétinoïne. Concernant la femme allaitante, il est nécessaire d'arrêter le traitement quatre semaines avant le début de l'allaitement et pendant ce dernier (85).

#### **5. Effets indésirables**

Parmi les effets indésirables recensés, on retrouve des réactions au site d'application comme des éruptions acnéiformes et un prurit. Respectivement 17,2% et 13,2% des patients ayant reçu le traitement ont rapporté des effets indésirables dans TRuE-V1 et TRuE-V2 contre 6,4% et 6,1% des patients dans le bas « contrôle ou placebo ».

#### **6. Conseils associés à la délivrance**

La crème OPZELURA<sup>®</sup> doit être appliquée en fine couche sur les zones dépigmentées du corps, deux fois par jour avec un minimum de huit heures entre chaque utilisation. La zone traitée ne doit **pas excéder 10% de la surface corporelle**. Il est nécessaire de se laver les mains après application, sauf si ces dernières font partie des zones à traiter auquel cas il faut respecter un délai de deux heures entre l'application et le lavage des mains. Il est recommandé de ne pas utiliser plus de deux tubes de ruxolitinib 1,5% par mois (99).

### III. Traitements systémiques dans la prise en charge du vitiligo

#### A. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes oraux sont utilisés selon une thérapie « **mini-pulse** » c'est-à-dire avec un usage intermittent. Les recommandations internationales mentionnent l'usage de bétaméthasone ou de dexaméthasone dans le cas d'un vitiligo progressif où l'on veut limiter l'évolution. La méthylprednisolone, la prednisone et la prednisolone constituent d'autres alternatives (4).

Une étude menée sur 36 patients présentant un vitiligo progressif a montré que dans une période d'un à trois mois suivant la prise de bétaméthasone deux jours consécutifs par semaine, 89% des patients présentaient un arrêt d'activité de la maladie. 80% des patients présentaient même une repigmentation spontanée dans les deux à quatre mois (100). Une autre étude avec utilisation de la dexaméthasone montrait des résultats encourageants : 88% des patients voyaient leur vitiligo stopper après vingt-quatre semaines de traitement selon le même rythme que l'étude précédente (101). Toutefois, il faut souligner que ces études sont menées sur des échantillons restreints et qu'il serait donc intéressant d'en réaliser avec un échantillon plus large.

Kanwar *et al.* ont mené une étude rétrospective sur près de 444 patients sur la période de janvier 2006 à décembre 2010. Les patients se voyaient administrer 2,5 mg de dexaméthasone lors de deux jours consécutifs puis cinq jours de repos. Près de 92% des patients connaissaient un arrêt de la progression de leur vitiligo au bout d'environ treize semaines (102).

L'administration au long cours de corticoïdes par voie systémique augmente le risque d'effets indésirables tels que les céphalées, la léthargie, l'hypertension, le diabète, la prise de poids, ou encore l'ostéoporose. Ainsi, la durée de traitement recommandée est de trois mois voire six mois maximum en suivant le rythme suivant : deux jours consécutifs par semaine de prise de corticoïdes suivis de cinq jours de pause. Les corticoïdes par voie systémique doivent être utilisés préférentiellement dans le cadre d'un vitiligo progressif. A l'arrêt du traitement une réduction progressive de la dose peut être envisagée (67).

#### B. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs peuvent être utilisés pour arrêter l'évolution d'un vitiligo actif mais les corticoïdes par voie systémique leur sont généralement préférés.

## 1. Azathioprine

L'azathioprine est un médicament **antimétabolite** et va inhiber, *de novo*, la synthèse des bases puriques de l'ADN. Indiqué dans la prévention du rejet de greffe lors d'une transplantation d'organes et de maladies dysimmunitaires (103), l'azathioprine peut également faire l'objet d'un usage hors AMM dans le cas d'un vitiligo progressif (104). Son mécanisme d'action est repris en Figure 26.

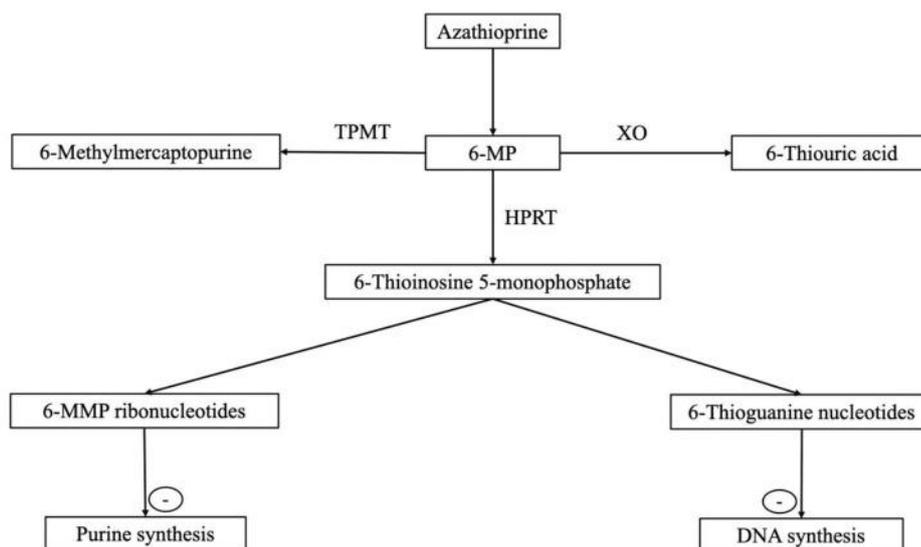


Figure 26 : Mécanisme d'action de l'azathioprine - TPMT : thiopurine-S-méthyltransférase ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; XO : xanthine oxidase ; 6-MMP : 6-méthylmercaptopurine ; HPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (105)

Une première étude randomisée a comparé l'efficacité et la sécurité de la bétaméthasone orale en mini-pulse avec celle de l'azathioprine dans le vitiligo non-segmentaire. La posologie d'azathioprine était de 50 mg deux fois par jour pendant quatre mois puis 50 mg une fois par jour pendant deux mois et enfin 50 mg par jour un jour sur deux. Si les deux molécules se sont révélées efficace pour arrêter la progression de la maladie et commencer à induire une repigmentation, la corticothérapie s'est tout de même montrée supérieure à l'azathioprine. L'une des pistes soulevées par l'étude serait de combiner ces deux traitements, en commençant par les corticoïdes pour stopper rapidement la progression d'un vitiligo actif puis les réduire et introduire l'azathioprine qui présenterait moins d'effets indésirables sur le long terme. (106).

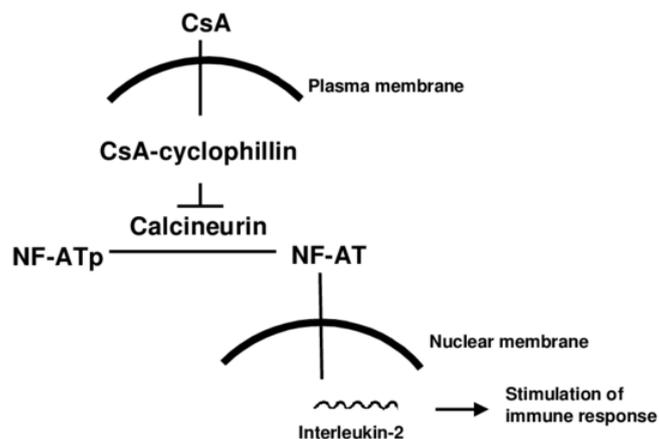
En outre, une étude plus récente, menée en ouvert sur 66 patients, a comparé l'évolution du score VASI d'un vitiligo avec trois bras de traitement différents :

- Groupe A : 50 mg d'azathioprine une fois par jour.
- Groupe B : 50 mg d'azathioprine une fois par jour combiné à de la photothérapie PUVA.
- Groupe C : 5 mg de bétaméthasone deux jours consécutifs par semaine combiné à de la photothérapie PUVA.

Après douze mois de traitement, les patients de groupe B et C montraient une réponse similaire au traitement d'après le critère de jugement principal relatif au score VASI. 50% des patients du groupe C ont présenté des effets indésirables contre seulement 7,69% des patients des groupes A et B confondus (107). Madarkar *et al.* ont, quant à eux, également montré la bonne tolérance de l'azathioprine avec l'apparition d'effets indésirables négligeables (108).

## 2. Ciclosporine A

La ciclosporine A (CsA), au même titre que le tacrolimus ou le pimecrolimus, est un **immunosuppresseur** et agit par inhibition de la calcineurine. Il s'agit d'un polypeptide cyclique produit par l'espèce fongique *Beauveria nivea*. C'est en se liant à la cyclophilline et en formant de cette manière le dimère ciclosporine/cyclophilline que la molécule inhibe la calcineurine et empêche son activité phosphatase sur le facteur de transcription NF-AT (109). La [Figure 27](#) illustre son mécanisme d'action.



*Figure 27 : Mécanisme d'action de la ciclosporine A (110)*

Peu d'études sur l'intérêt de la ciclosporine A pour traiter un vitiligo ont été réalisées. Une étude menée en Inde dont les résultats ont été publiés en 2019 a analysé les scores VASI avant et après le traitement par ciclosporine A à une posologie de 3 mg/kg/jour. Les résultats ont montré un arrêt de la progression du vitiligo chez 61% des patients et parmi eux, 81% ont montré des signes de repigmentation. En revanche, cette étude constitue de nombreuses limites : il s'agissait d'une étude monocentrique, en ouvert, avec seulement 18 patients et un échantillon à prédominance féminine. Ainsi, des essais randomisés et multicentriques seraient intéressants à mener pour confirmer l'efficacité réelle de la ciclosporine A et sa potentielle supériorité par rapport à une autre molécule (111).

De cette manière, une étude a comparé une cure de dexaméthasone orale en mini-pulse à la prise de ciclosporine A pour stopper un vitiligo actif chez 50 patients : si respectivement 84% et 88% des patients

présentaient un arrêt de progression de la maladie au bout de six mois, il a été montré que le temps pour atteindre l'objectif primaire était significativement plus court dans le groupe de patients ayant pris de la ciclosporine avec 13,9 semaines contre 10,92 semaines. Lors de cet essai clinique, la posologie de ciclosporine A administrée aux patients inclus était de nouveau de 3 mg/kg/jour (112).

### 3. Méthotrexate

Le méthotrexate est un **antimétabolite** analogue de l'acide folique inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR). La DHFR est une enzyme permettant la transformation du dihydrofolate (DHF) en tétrahydrofolate (THF) nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Ainsi, le méthotrexate est une molécule bloquant la copie de l'ADN et la prolifération cellulaire (72). Son mécanisme d'action est repris en Figure 28.

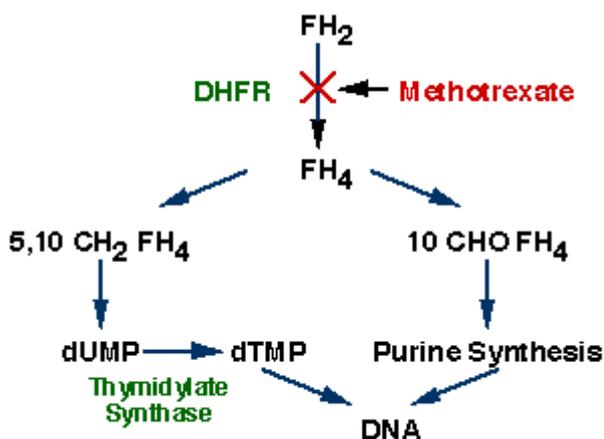


Figure 28 : Mécanisme d'action du méthotrexate – FH<sub>2</sub> : dihydrofluorure ; FH<sub>4</sub> : tétrahydrofluorure ; 5,10-CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub> : 5,10 - méthylène-tétrahydrofolate ; 10-CHO FH<sub>4</sub> : 10 - formyl-tétrahydrofolate ; dUMP : désoxyuridine monophosphate ; dTMP : désoxythymidine monophosphate (113)

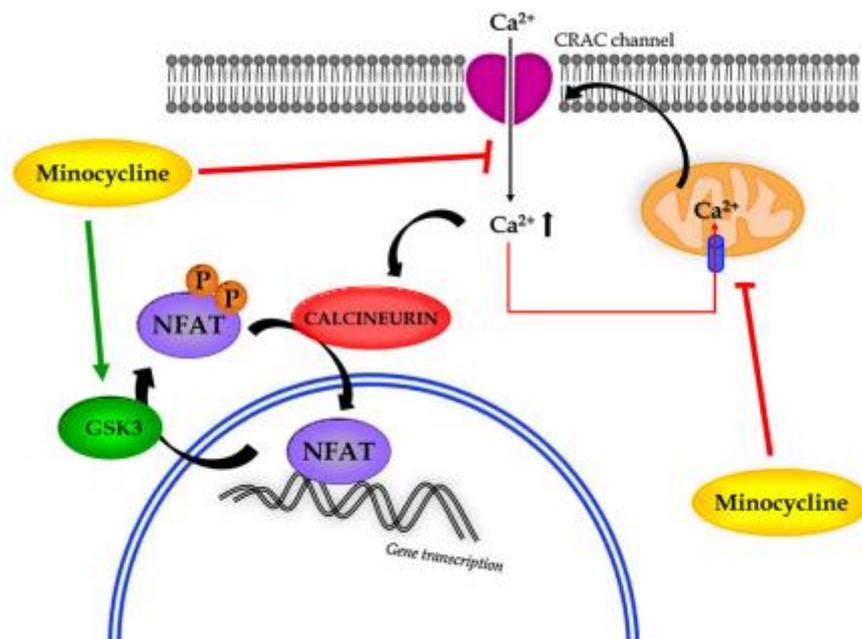
Il existe peu de données sur l'efficacité et la sécurité du méthotrexate comme traitement du vitiligo. Un cas de la littérature relate l'arrêt de progression d'un vitiligo chez une femme traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par méthotrexate à raison de 7,5 mg une fois par semaine. Une repigmentation de certaines lésions a également été observée. Sur cette observation, une étude a été menée sur un très faible échantillon de patients qui ont tous reçu pendant six mois 25 mg de méthotrexate par semaine ainsi que 5 mg d'acide folique chaque jour excepté le jour de prise du méthotrexate. Le critère de jugement principal n'a pas été rempli, c'est-à-dire qu'il n'a été montré de réduction du pourcentage de surface corporelle atteinte par le vitiligo chez aucun des six participants de l'étude (114).

D'autres essais, rétrospectifs, ont montré que le méthotrexate en association pouvait permettre d'obtenir une diminution des scores VES et VDAS (115). De même, le méthotrexate pourrait montrer un intérêt en relais d'un traitement par corticothérapie mini-pulse afin de maintenir la réponse thérapeutique tout en limitant les effets indésirables (116). Le rationnel de l'utilisation du méthotrexate

dans le vitiligo est tout de même peu démontré aujourd'hui et il apparaît nécessaire de réaliser des essais cliniques randomisés et sur une plus large population.

### C. Antibiotiques : minocycline

De la famille des cyclines, la **minocycline** est un antibiotique réservé au traitement d'infections bactériennes (117). C'est un antibiotique avec des **activités anti-inflammatoires et immunomodulatrices** qui reposent entre autres sur l'inhibition de l'activation et de la prolifération des LT par réduction de l'activité du facteur NF-AT. En effet, la minocycline est une molécule favorisant l'activité de la glycogène synthèse kinase 3, augmentant ainsi la phosphorylation de NF-AT et limitant, de ce fait, sa translocation dans le noyau. Par ailleurs, l'antibiotique peut réduire le flux d'ions calcium  $Ca^{2+}$  ce qui provoque une diminution de l'activité de la calcineurine, phosphatase dépendante du calcium. Le facteur NF-AT ne peut donc pas être transloqué dans le noyau et il n'y a alors pas de synthèse de gènes impliqués dans l'activation et la prolifération des LT (118). La [Figure 29](#) illustre son mécanisme d'action.



*Figure 29 : Mécanisme d'action de la minocycline dans son rôle d'immunomodulateur – GSK 3 : glycogène synthèse kinase 3 ; NFAT : facteur nucléaire des LT activés ; P : phosphatase (118)*

Singh *et al.* a comparé l'efficacité de la minocycline (100 mg une fois par jour) à une corticothérapie en mini-pulse (2,5 mg de dexaméthasone deux jours consécutifs par semaine) pour stopper un vitiligo actif. Dans les deux bras de traitement, on observait une forte réduction du score VDAS qui permet d'évaluer l'activité de la maladie, sans différence significative entre les deux (119).

## IV. La photothérapie

### A. Place de la photothérapie dans la prise en charge du vitiligo

#### 1. Principe de base

Le principe de la photothérapie repose sur l'absorption d'un rayonnement électromagnétique ultraviolet (UV) par la peau, qui va avoir un effet thérapeutique sur la dermatose. Le rayonnement UV est un rayonnement dont la source naturelle et majoritaire est le soleil même s'il peut être généré par d'autres sources comme les lampes UV. Dans le spectre électromagnétique, représenté dans la Figure 30, le rayonnement UV se situe entre les rayons X et le visible. Émettant dans le non-visible, entre 100 et 400 nanomètres (nm), il s'agit d'un rayonnement non-ionisant composé de trois types de rayons différents, qui émettent chacun dans les gammes d'ondes suivantes :

- Les UVA, entre 315 et 400 nanomètres, qui peuvent être subdivisés en UVA<sub>1</sub> (340-400 nanomètres) et UVA<sub>2</sub> (315-340 nanomètres).
- Les UVB, entre 280 et 315 nanomètres, qui peuvent être subdivisés en « broadband » UVB (280-320 nanomètres) et « narrowband » (NB) UVB (311-313 nm). On parle respectivement de photothérapie à large spectre et à spectre étroit.
- Les UVC, entre 100 et 280 nanomètres.

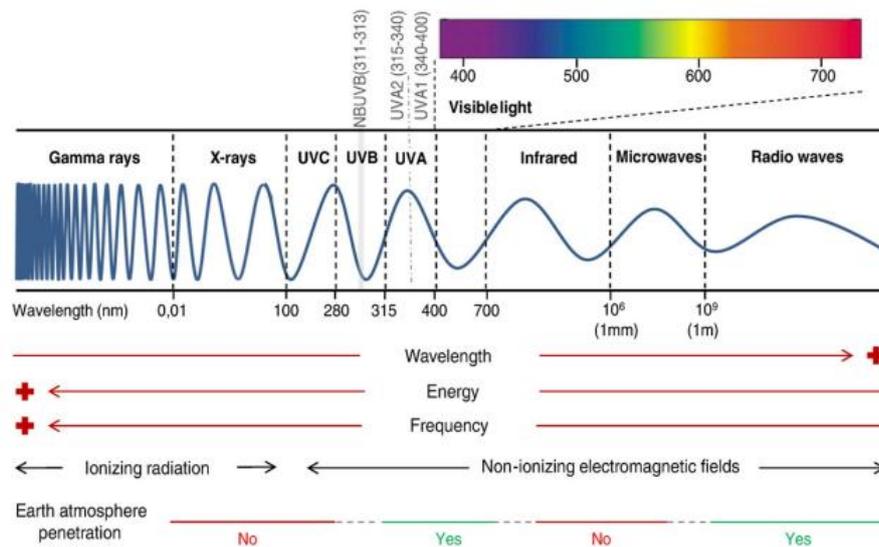


Figure 30 : Représentation du spectre électromagnétique (120)

Les rayons UVA représentent 90 à 95% de la lumière UV qui atteint la peau tandis que les rayons UVB en représentent 5 à 10%. Les rayons UVC, quant à eux, sont absorbés en totalité par l'atmosphère et n'atteignent pas la Terre. Plus la longueur d'onde émise par le rayonnement est grande, plus le rayonnement ultraviolet va pénétrer profondément. Ainsi, le rayonnement UVB est majoritairement

absorbé par l'épiderme et par la partie supérieure du derme tandis que les rayons UVA agissent au niveau du derme (120).

Utilisé dans d'autres pathologies comme le psoriasis ou la dermatite atopique, la photothérapie est un traitement de référence pour le vitiligo. Son intérêt repose sur son effet immunomodulateur et sur sa capacité à engendrer une repigmentation (121).

## 2. Indications

D'après les recommandations internationales de 2023, que ce soit dans le traitement d'un vitiligo segmentaire ou non-segmentaire, la photothérapie est recommandée dans deux situations :

- Lorsque l'objectif est la stabilisation de la maladie, dans le cas d'un vitiligo actif dans les six mois précédant la mise en place du traitement pour le vitiligo non-segmentaire, douze mois pour le vitiligo segmentaire.
- Lorsque l'objectif est la repigmentation des zones du corps touchées, dans le cas d'une maladie active ou stable dans les six mois précédant pour le vitiligo non-segmentaire, douze mois pour le vitiligo segmentaire.

Dans les deux situations, c'est une photothérapie NB-UVB, aussi appelée photothérapie UVB à spectre étroit qui est privilégiée et il est même préconisé de l'associer avec des corticostéroïdes topiques (4). La PUVA thérapie est de moins en moins utilisée car elle est moins bien tolérée que la photothérapie NB-UVB.

## B. La PUVA thérapie

### 1. Protocole

La PUVA thérapie consiste en une prise d'un agent photosensibilisant exogène qu'est le **psoralène**, suivie par une **irradiation du corps par des rayons UVA**. L'administration du psoralène peut se faire :

- par voie orale, avec le 8-méthoxypsoralène (psoralène principalement utilisé et représenté en [Figure 31](#)) le 5-méthoxypsoralène ou le triméthylpsoralène, 1 à 3 heures avant l'exposition aux UVA.
- Par voie topique avec du 8-méthoxypsoralène 0,001%, 30 minutes avant l'exposition aux UVA (122).

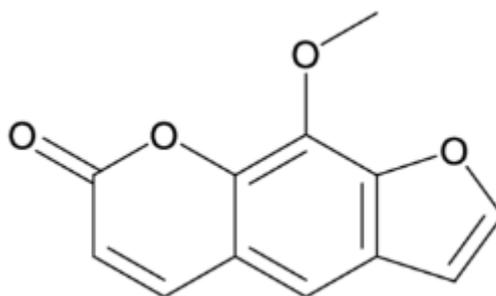


Figure 31 : Structure chimique du 8-méthoxy-psoralène (123)

Au moins 100 à 200 sessions sont nécessaires, à raison de deux à trois fois par semaine (124). Il est recommandé d'attendre au moins 6 mois avant de se prononcer sur l'efficacité du traitement et 1 à 2 ans peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse optimale (122).

## 2. Mécanisme d'action

Le mécanisme exact de la PUVA thérapie et sa capacité à induire une repigmentation reste à élucider. Néanmoins, il apparaît que les psoralènes, des furocoumarines tricycliques naturelles, pénètrent dans les cellules et s'intercalent entre les paires de bases d'ADN. La **photoconjugaison du psoralène à l'ADN des mélanocytes** va induire la mélanogénèse par mitose, réplication et prolifération des mélanocytes. On observe également une augmentation du nombre de mélanosomes, leur transfert aux kératinocytes ainsi qu'une stimulation de l'activité de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui conduit à une synthèse accrue de tyrosinase, enzyme-clé de la mélanogénèse (124). Sont également constatés une diminution des cellules de Langerhans ainsi que des effets immunosuppresseurs sur la fonction et la migration des LT suite à la photothérapie (125).

## 3. Effets indésirables

D'une part, on distingue les effets indésirables immédiats suite à la photothérapie PUVA : érythème léger à douleur intense avec œdème éventuel, cloque, nausées en cas de traitement par voie orale et réactivation du virus de l'herpès. La prise du psoralène par voie orale au moment du repas permet de réduire les nausées mais l'on conseille idéalement une prise à jeun car la nourriture retarde et diminue l'absorption du psoralène.

D'autre part, les patients peuvent se retrouver confrontés à des effets indésirables sur le long terme : kératose, toxicité oculaire (cataracte), augmentation marquée et dose dépendante du carcinome épidermoïde.

Quelques principes de précautions s'appliquent avant le traitement : port de lunettes de protection, couverture des zones génitales, protection du visage et également protection solaire des zones exposées après la séance (125).

Sont également mentionnés d'autres effets indésirables tels que : les céphalées, la dépression, l'insomnie, la bronchoconstriction, la tachycardie, le prurit, l'hyperpigmentation, l'hypertrichose ainsi que le photovieillissement (122).

#### 4. Résultats

Une méta-analyse de 2017 s'est intéressée au taux de repigmentation qui pouvait être espéré par les patients suite à un traitement par photothérapie. Ainsi, les résultats de 9 études incluant 227 patients ayant suivi une PUVA thérapie ont été analysés et sont repris dans le [Tableau 6](#) (126).

Réponse obtenue	Stade du traitement	% de patients répondeurs
Légère ( $\geq 25$ % de repigmentation)	à 6 mois	51,4 (103 patients dans 4 études)
	à 12 mois	61,6 (72 patients dans 3 études)
Marquée ( $\geq 75$ % de repigmentation)	à 6 mois	8,5 (88 patients dans 3 études)
	à 12 mois	13,6 (72 patients dans 3 études)

*Tableau 6 : % de patients répondeurs à la PUVA thérapie (126)*

Les personnes avec une couleur de peau sombre répondent mieux que les autres. Par ailleurs, certaines zones du corps présentent de meilleurs résultats que d'autres comme la tête et le cou par rapport aux lèvres, mains et pieds (124).

### C. La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm)

#### 1. Protocole

La Société Française de Dermatologie a publié un protocole de traitement pour la photothérapie par UVB à spectre étroit, c'est-à-dire par l'émission d'un **rayonnement électromagnétique à 311 nm**. Ce dernier reprend les recommandations présentées en 2016, fruit d'un travail d'analyse des modes opératoires de différents hôpitaux.

Ainsi, le rythme optimal des séances est de trois fois par semaine, même si deux séances hebdomadaires représentent déjà un rythme satisfaisant, compte tenu de la nécessité pour le patient de se déplacer. La dose initiale est de  $0,2 \text{ J/cm}^2$  sans tenir compte du phototype de la personne. La dose doit être augmentée à chaque séance, de 10 à 20 % et ce, jusqu'à l'obtention d'un érythème non

symptomatique au niveau des zones du corps impactées par le vitiligo. Vient ensuite l'ajustement des doses de photothérapie en fonction de l'érythème :

- Si érythème rosé asymptomatique : on maintient la dose jusqu'à ce que l'érythème disparaisse puis on augmente de 10 à 20 %.
- Si érythème rouge asymptomatique : on arrête la photothérapie jusqu'à ce que l'érythème devienne rosé et on reprend à la dernière dose tolérée.
- Si érythème avec douleur et bulles donc symptomatique : on arrête, on laisse cicatriser et on reprend à la dernière dose tolérée lorsque l'érythème est rosé.

Par séance, les doses maximales sont de 1,5 J/cm<sup>2</sup> et 3 J/cm<sup>2</sup> respectivement sur le visage et sur le corps. Tant que la peau repigmente, le traitement est poursuivi avec une réévaluation à six mois (127,128).

## **2. Mécanisme d'action**

Tout comme celui de la PUVA thérapie, le mécanisme d'action de la photothérapie NB-UVB reste à confirmer. L'exposition aux UVB facilite la différenciation et la migration des mélanocytes (129) ainsi que la stimulation des mélanocytes dans le follicule pileux et réduit également la production de cytokines pro-inflammatoires comme CXCL9 et CXCL10, ce qui va dans le sens d'un effet immunosuppresseur de la photothérapie (130,131).

## **3. Effets indésirables**

Les effets indésirables immédiats que l'on peut constater suite à une séance de photothérapie NB-UVB sont l'apparition d'un érythème, d'une brûlure ou la réactivation d'un herpès. Parmi les effets chroniques, on retrouve surtout le photovieilissement avec la xérose, les rides et la perte d'élasticité de la peau (125). Les recommandations de 2016 sur l'utilisation de la photothérapie NB-UVB dans le vitiligo faisaient état de plusieurs mesures de précautions : protection du visage si ce dernier n'était pas concerné par le traitement, port de lunettes de protection, protection solaire suite aux séances et protection des parties génitales masculines, voire féminines selon les centres (127).

L'utilisation des rayons UVB dans le vitiligo soulève une inquiétude concernant le risque d'apparition de cancers cutanés. Des études sur des cohortes danoises et coréennes n'ont pas montré de surrisque de déclencher un cancer cutané suite à un traitement par photothérapie (132,133). Par ailleurs, une étude au Royaume-Uni s'intéressant à un échantillon de 15 156 patients atteints de vitiligo a montré une diminution du risque de 38 % de développer un cancer de la peau par rapport à 60 615 témoins de la population générale (35).

#### 4. Résultats

La méta-analyse précédemment citée pour la PUVA thérapie avait également effectué un travail de recherches autour de la photothérapie NB-UVB dont les résultats sont présentés dans le [Tableau 7](#).

Réponse obtenue	Stade du traitement	% de patients répondeurs
Légère ( $\geq 25\%$ de repigmentation)	à 3 mois	62,1 (130 patients dans 3 études)
	à 6 mois	74,2 (232 patients dans 11 études)
	à 12 mois	75 (512 patients dans 8 études)
Marquée ( $\geq 75\%$ de repigmentation)	à 3 mois	13 (106 patients dans 2 études)
	à 6 mois	19,2 (266 patients dans 13 études)
	à 12 mois	35,7 (540 patients dans 9 études)

*Tableau 7 : % de patients répondeurs à la photothérapie NB-UVB (126)*

En 2006, Parsad a comparé la PUVA thérapie à la photothérapie NB-UVB. Dans le premier groupe (38 patients), respectivement 36,8 % et 23,6 % des patients montraient une repigmentation modérée et complète, tandis que dans le deuxième groupe (31 patients), 32,2 % et 41,9 % des patients montraient respectivement une repigmentation modérée et complète. La photothérapie NB-UVB apparaissait donc comme plus efficace, offrant une meilleure stabilité et également un meilleur rendu esthétique au niveau de la concordance de la couleur de peau. Par ailleurs, en termes d'effets indésirables, la photothérapie NB-UVB est mieux tolérée par les patients que la PUVA (134).

#### D. Le laser ou lampe excimère

Il s'agit d'un sous-type de photothérapie NB-UVB qui émet une **longueur d'onde à 308 nm**. Un gaz noble, le xénon, est utilisé en présence d'un autre gaz, le chlore. Le mélange gazeux est excité via une stimulation électrique ce qui va conduire à la formation d'un excimère. Un rayonnement laser est émis lorsque l'excimère revient à son état fondamental. Deux types d'outils peuvent être utilisés :

- La lampe excimère qui émet un faisceau incohérent et permet de traiter des zones relativement étendues.
- Le laser excimère qui émet une lumière cohérente avec un spot dont le diamètre est compris entre 14 et 30 nm et est donc plus adapté à de petites zones.

L'avantage principal de cette technique est qu'elle permet d'atteindre des zones difficiles d'accès, affecte peu la peau environnante et nécessite moins de séances de photothérapie que les autres, la dose cumulée d'UVB est donc par conséquent plus faible. Le laser ou lampe excimère est indiqué pour des

cas de dépigmentation ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle totale. Les effets indésirables rapportés sont les suivants : érythème, cloques, prurit, sensibilité (135,136).

Lopes *et al.* n'ont pas montré de différence d'efficacité entre l'usage d'une lampe excimère et un laser excimère, ni entre l'utilisation d'une lampe excimère et d'une photothérapie NB-UVB, dans une méta-analyse regroupant 6 études et plus de 400 patients (137). Une autre méta-analyse a montré un résultat similaire, bien que le laser excimère se montrait légèrement plus efficace que la photothérapie NB-UVB pour un taux de repigmentation  $\geq 50$  %. Cette supériorité ne se voyait plus pour des taux de repigmentation  $\geq 75$  % et 100 % (138).

### **E. La photothérapie à domicile**

Pour un vitiligo se limitant à une surface restreinte ou pour des patients pour qui l'accès à des centres spécialisés est compliqué, la photothérapie à domicile peut être une alternative. Le centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux a émis plusieurs recommandations quant à cette pratique :

- S'assurer que la lampe « UVB à spectre étroit » dispose d'un marquage CE médical.
- Démarrer avec 1 minute d'exposition et augmenter de 10 à 15 secondes par séance jusqu'à voir apparaître un érythème rosé (c'est la dose érythémateuse minimale) : ce sera la dose pour la suite de traitement (qu'il est possible de légèrement diminuer).
- Eviter de chevaucher les zones de traitement.
- Si plusieurs zones sont à traiter : alternance des zones de traitement.
- Si le traitement est interrompu pendant 10 jours ou plus : reprendre à mi-dose et revenir progressivement à la dose déterminée lors de la 1<sup>ère</sup> séance en 3-4 séances.
- Tant que de la repigmentation est constatée, poursuivre le traitement avec 3 à 5 expositions par semaine.
- Si la photothérapie se fait en combinaison avec un traitement topique : appliquer ce dernier après la séance.
- Prendre des photos régulièrement des zones traitées et tenir un carnet de suivi avec le nombre de séances hebdomadaires (139).

Plusieurs dispositifs sont recommandés par les dermatologues du CHU de Bordeaux comme la lampe Dermalight 80, Dermfix 1000 (illustré en [Figure 32](#)) ou Dermfix 2000. La photothérapie à domicile ne doit pas se faire sans avis médical et ne substitue pas à un suivi dermatologique (140).



*Figure 32 : Dispositif Dermfix 1000*

Un essai contrôlé randomisé multicentrique a comparé l'efficacité, chez des adultes et des enfants, de la photothérapie NB-UVB réalisée à la maison par rapport à un traitement à base de corticoïdes. Les 517 participants recrutés ont été randomisés dans 3 groupes différents :

- Dermocorticoïdes + photothérapie « factice ».
- Placebo + photothérapie à la maison.
- Dermocorticoïdes + photothérapie à la maison.

Respectivement 17 %, 22 % et 27 % des patients ont atteint le critère d'objectif principal, à savoir au moins 75 % de repigmentation. La combinaison de traitement est apparue plus efficace que les dermocorticoïdes, et ce de manière statistiquement significative, tandis que la photothérapie à la maison n'était pas plus efficace que les dermocorticoïdes seuls (141).

La photothérapie à domicile a également été comparée à la photothérapie NB-UVB pratiquée à l'hôpital, afin de voir s'il existait une différence d'efficacité entre les deux méthodes. Il n'a pas été montré de meilleure repigmentation dans l'un des deux groupes. En revanche, les effets indésirables tels qu'un érythème douloureux, la brûlure ou l'hyperpigmentation étaient plus fréquemment observés chez les patients ayant pratiqué la photothérapie à leur domicile. Par ailleurs, le coût de la photothérapie en centre dépassait le coût de la photothérapie à la maison après 7 semaines de traitement (142).

## **F. Association de la photothérapie à d'autres traitements**

### **1. Association de la photothérapie à un traitement topique**

Si l'association dermocorticoïdes et photothérapie NB-UVB est recommandée, les données concernant l'efficacité de cette association sont très limitées. Un essai randomisé et contrôlé a montré

un intérêt à associer une crème de 17-butyrate hydrocortisone à un traitement par laser excimère chez des patients réfractaires au niveau du visage et du cou, lorsque l'un de ces deux traitements était utilisé en monothérapie. Néanmoins, l'échantillon de l'étude restait limité (143). En revanche, un nombre plus important d'études sur une combinaison avec le tacrolimus ont été réalisées. Ainsi, une méta-analyse a montré des résultats très encourageants sur la combinaison de ces deux lignes de traitement (144). Les résultats sont repris dans le [Tableau 8](#).

Réponse obtenue	% de patients répondeurs
Légère ( $\geq 25$ % de repigmentation)	89,5 % (433 patients dans 8 études)
Modérée ( $\geq 50$ % de repigmentation)	72,9 % (486 patients dans 10 études)
Marquée ( $\geq 75$ % de repigmentation)	47,5 % (490 patients dans 9 études)

*Tableau 8 : % de patients répondeurs à l'association tacrolimus + photothérapie NB-UVB (144)*

Par ailleurs, de meilleurs résultats pour des taux de repigmentation  $\geq 50$  % et  $\geq 75$  % ont été obtenus lorsque le patient se voyait offrir un traitement combiné, par rapport à une monothérapie dans une autre méta-analyse (145).

Avec l'arrivée du ruxolitinib sur le marché, une nouvelle combinaison de traitement est disponible : un inhibiteur de JAK associé à de la photothérapie NB-UVB, qui devrait être évaluée prochainement dans des essais cliniques contrôlés randomisés. Certains résultats sont déjà disponibles. Ainsi, lors de l'essai de phase II sur le ruxolitinib topique, une période en ouvert avait suivi la période de 52 semaines en double-aveugle. Lors de la période de suivi, les patients s'étaient vu proposer de prendre le ruxolitinib topique et de le combiner avec une photothérapie NB-UVB. 19 patients sont rentrés dans cette phase de l'essai et il a été constaté une amélioration des scores F-VASI et T-VASI chez respectivement 78,9 % et 94,7 % des patients. Chez les patients qui n'avaient pas atteint l'objectif F-VASI50 à la 24<sup>ème</sup> semaine, à savoir une amélioration d'au moins 50% dans le score F-VASI, les scores F-VASI et T-VASI s'amélioraient en moyenne de 47,8 % et 31,1 % respectivement (146).

## **2. Association de la photothérapie à un traitement systémique**

Une étude a comparé l'efficacité d'une photothérapie NB-UVB seule 3 fois par semaine à une photothérapie NB-UVB couplée à la prise de 50 mg d'azathioprine par jour, et a montré une réduction plus marquée du score VASI chez les patients ayant suivi le traitement combiné. Aussi, moins de patients développaient de nouvelles plaques de dépigmentation (147).

El Mofty *et al.* se sont, quant à eux, interrogés sur l'association d'une corticothérapie orale à une photothérapie NB-UVB. La photothérapie NB-UVB seule et la photothérapie NB-UVB ajoutée à la corticothérapie orale se montraient supérieures à la corticothérapie seule, d'après les comparaisons du score VASI. Des résultats biologiques suggèrent que l'addition de corticoïdes systémiques à un traitement NB-UVB permettrait d'obtenir moins de rechute que lors d'une photothérapie seule mais une période de suivi plus longue des patients aurait été nécessaire pour confirmer cette hypothèse (148).

### **3. Association de la photothérapie à un traitement chirurgical**

L'intérêt de coupler une photothérapie à un traitement chirurgical reste à tester. Néanmoins, une méta-analyse de 39 études regroupant près de 1624 patients a montré l'obtention d'un meilleur résultat pour la transplantation de mélanocytes lors d'un traitement combiné par rapport à une monothérapie (149). Par ailleurs, l'addition de photothérapie à la chirurgie permettrait d'obtenir des résultats plus rapidement que si seule une chirurgie était réalisée. Des études supplémentaires sont tout de même nécessaires afin d'établir un consensus sur le moment le plus opportun pour effectuer la photothérapie, ainsi que la fréquence, la durée et le dosage de cette dernière. La photothérapie NB-UVB est privilégiée par rapport à la PUVA (150).

## V. La chirurgie

La chirurgie est un traitement à proposer lors d'un vitiligo peu évolutif mais qu'il est difficile de traiter par traitement topique et/ou photothérapie. Cela repose sur une **greffe autologue de tissus ou de cellules**, d'une zone normalement pigmentée vers une zone touchée par le vitiligo.

D'après les recommandations internationales de 2023, la chirurgie peut donc être proposée aux patients dans le cas :

- D'un vitiligo non-segmentaire, stable dans les douze mois précédant la décision, résistant aux traitements topiques et/ou à la photothérapie. Le traitement est optionnel et seulement indiqué dans le cas d'une maladie peu étendue.
- D'un vitiligo segmentaire, stable dans les douze mois précédant la décision, résistant aux autres traitements et/ou à la photothérapie (4).

La stabilité de la maladie et l'absence de phénomène de Koebner sont des critères clés de réussite de la méthode chirurgicale choisie. Un vitiligo non-segmentaire est généralement plus amené à évoluer qu'un vitiligo segmentaire, c'est pourquoi il est intéressant d'évaluer l'activité de la maladie par le biais de scores vus précédemment. De la même manière, on déconseillera la chirurgie chez un enfant où la maladie est rarement stable (4,151).

La greffe cellulaire et la greffe tissulaire représentent les deux types de chirurgie possibles. Plusieurs techniques sont disponibles et sont reprises dans le [Tableau 9](#).

Greffe tissulaire	Greffe cellulaire
Mini-greffe au poinçon Greffe épidermique d'ampoules par aspiration Greffe ultramine de peau Technique de curetage épidermique Greffe par écrasement ou « smash graft » Greffe pigmentaire flip-top Greffe de follicule pileux	Greffe de mélanocytes cultivés Greffe d'épiderme cultivé Suspension de mélanocytes et kératinocytes non cultivés Suspension de gaines radiculaires folliculaires non cultivées

*Tableau 9 : Techniques chirurgicales possibles pour traiter le vitiligo (152)*

Les techniques mentionnées dans les recommandations internationales sont pour la greffe tissulaire : la mini-greffe au poinçon, la greffe épidermique d'ampoules par aspiration et la greffe ultramine de peau ; et pour la greffe cellulaire : la greffe de mélanocytes cultivés et la suspension de mélanocytes et de kératinocytes non cultivés (67).

## A. Greffe tissulaire

### 1. Mini greffe au poinçon

Cette technique de greffe a l'avantage d'être rapide, facile et peu coûteuse. Elle s'appuie sur le prélèvement d'un greffon sous la forme d'un noyau cylindrique grâce à des poinçons de 1 à 2 mm de diamètre.

Ainsi, la zone lésée, qui va recevoir la greffe est anesthésiée et préparée : des puits, légèrement plus petits que les greffons sont formés afin de pouvoir accueillir la greffe. Pour minimiser le risque de développement d'un contraste de couleur trop important au niveau de la zone greffée, aussi appelé « halo péri-greffe », les puits sont réalisés sur le bord de la lésion ou très près de cette dernière. Ils sont espacés entre eux par un écart de 5 à 10 mm.

Concernant la zone donneuse, généralement peu visible, les empreintes de poinçons sont réalisées très proches les unes des autres afin de pouvoir prélever un maximum de greffons sur la plus petite surface possible.

Afin d'accélérer la procédure et réduire le risque d'infection, les greffons sont directement placés sur le site receveur après prélèvement. Les deux zones concernées par la greffe sont recouvertes de pansements, généralement retirés au bout de 4 à 7 jours. Falabella, à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, a beaucoup contribué à l'évolution de cette méthode lors de son exercice de médecin dermatologue. L'une de ces études avaient montré que sur 22 patients, 13 présentaient un taux de repigmentation compris entre 90 et 100 % suite à une mini-greffe au poinçon (153,154).

La [Figure 33](#) montre les résultats de cette technique.



*Figure 33 : Vitiligo segmentaire avant (à gauche) et 6 mois après la greffe (à droite) (154)*

Les complications possibles de cette méthode sont l'hétérogénéité de couleur, la formation de cicatrices ou encore la formation de chéloïdes (formation d'une cicatrice en relief, boursouflée, à la suite d'une cicatrisation anormale). On peut également obtenir un résultat inesthétique avec un aspect « pavé » ou en « pois » dû au fait que la forme des greffons est toujours visible (154). Pour minimiser ce risque,

il faut travailler avec un greffon dont les dimensions optimales seraient les suivantes : 0,6 à 1 mm de diamètre et 1,5 à 1,8 mm de profondeur (152).

## 2. Greffe épidermique d'ampoules par aspiration

Aussi connue sous le nom de greffe de « **toits de bulles** », cette méthode consiste à récolter une partie de l'épiderme sain en utilisant une aspiration pour soulever une cloque qui est ensuite transférée vers une zone dépigmentée. Cette pratique permet un bon résultat esthétique.

Comme pour toutes les greffes, les zones prélevées sont généralement au niveau de la cuisse, de la fesse ou de toute autre endroit discret. Les ampoules ou cloques sont formées soit par des seringues, soit par une pompe d'aspiration et ventouse ou encore par un système de chambre d'aspiration cutanée à pression négative. Le soulèvement des cloques, visible en [Figure 34](#), potentiellement douloureux, peut mettre de 1h à 2h30.



*Figure 34 : Formation d'ampoules après 2h d'aspiration (151)*

Une fois les ampoules formées, les « toits » des vésicules sont coupés à l'aide de ciseaux et retournés sur une lame de verre de telle sorte que la face dermique soit tournée vers le haut. Le greffon est nettoyé, étiré jusqu'à sa taille maximale et maintenu humide dans une solution saline.

La zone greffée est préparée par dermabrasion, soit l'élimination de la couche superficielle de la peau et les greffons sont ensuite transférés : le côté dermique est placé au contact de la zone altérée. Il est possible de laisser un petit espace entre deux greffons car une diffusion du pigment aura lieu et permettra de recouvrir la zone sans greffe (151).

Les résultats d'une méta-analyse ont montré des résultats encourageants pour cette technique : près de 62 % des patients obtenaient un taux de repigmentation supérieur à 90 %. Des effets comme un halo péri-greffe, une repigmentation non uniforme et une discordance de couleur étaient rapportés (155).

### **3. Greffe ultramince de peau (à épaisseur variable)**

La technique de greffe ultramince consiste à prélever des **greffons très minces**, dont l'épaisseur varie de 0,15 à 0,6 mm : on distingue ainsi la greffe mince (0,15 à 0,3 mm), la greffe intermédiaire (0,3 à 0,45 mm) et la greffe épaisse (0,45 à 0,6 mm) (152). C'est l'épiderme et une partie variable du derme qui vont être greffés : les mélanocytes et kératinocytes du greffon vont être transférés vers la zone receveuse avec un rôle potentiel de cytokines et facteurs de croissance (156).

La zone prélevée est préalablement identifiée au stylo et anesthésiée, puis le greffon est réalisé par une lame de rasoir ou un dermatome. Il est conservé dans une solution saline en attendant le transfert. La zone receveuse est également anesthésiée puis préparée par dermabrasion. Le greffon est placé sur l'endroit choisi et immobilisé avec un adhésif chirurgical, le cyanoacrylate de 2-octyle.

Cette méthode permet une pigmentation importante dans une période courte par rapport aux autres et le rendu visuel est meilleur par rapport à une mini-greffe. La greffe ultramince de peau permet également de traiter des zones délicates comme les paupières ou les mamelons. Les effets indésirables sont similaires à ceux décrits avec les autres méthodes de greffes tissulaires (151).

Une étude menée sur 50 patients a montré qu'un des facteurs clés de la réussite de la greffe était l'épaisseur du greffon : ainsi, les plus fins donnaient les meilleurs résultats. Les lésions au niveau du visage obtenaient un meilleur rendu (156).

## **B. Greffe cellulaire**

### **1. Greffe de mélanocytes cultivés**

Dans cette méthode chirurgicale, la zone donneuse représente toujours une partie du corps peu exposée comme la fesse ou l'intérieur de la cuisse. Le greffon est récupéré par utilisation d'une lame de rasoir, d'un couteau de greffe ou par la formation d'ampoules. Puis, on procède à la séparation du derme et de l'épiderme à l'aide d'enzymes comme la collagénase, la dispase ou la trypsine. La trypsine est l'enzyme de choix car elle permet d'obtenir des mélanocytes plus purs et plus viables. Les mélanocytes sont ensuite isolés, puis mis en culture cellulaire après prolifération. Cela permet d'obtenir des mélanocytes de haute pureté qui seront ensuite transférés vers le site receveur par injection (152,157).

En Chine, une étude menée sur 102 patients montrait une repigmentation égale ou supérieure à 50 % dans 86 % des cas. Le ratio exact entre site donneur et site receveur n'a pas été établi, néanmoins un cas avec un ratio égal à 1:50 et deux cas avec un ratio égal à 1:60 ont été rapportés (158). Si la transplantation de mélanocytes cultivés est une méthode intéressante car elle permet de traiter une

surface de peau dépigmentée bien plus importante que la taille du greffon par rapport à une greffe tissulaire, il s'agit d'une méthode coûteuse et qui nécessite de l'expertise (157).

Une bonne repigmentation obtenue au niveau du cou est représentée en [Figure 35](#).



*Figure 35 : Vitiligo avant et 8 mois après une greffe de mélanocytes cultivés - 90 % de repigmentation obtenue avec un ratio site donneur - site receveur de 1:33 (157)*

## **2. Greffe d'une suspension autologue de mélanocytes et de kératinocytes non cultivés**

La **greffe autologue d'une suspension de mélanocytes et kératinocytes** a été développée par des chercheurs français, Gauthier et Surleve-Bazeille, en 1992. A l'origine, un petit fragment de peau de la région occipitale, préalablement anesthésiée avec de la lidocaïne, était prélevé puis mis dans une solution de trypsine à 0,25%. Le greffon était ainsi soumis à une incubation de 18 heures à 4°C pour séparer l'épiderme du derme ainsi que les mélanocytes des kératinocytes ; qui étaient ensuite administrés sous forme de suspension au niveau des zones affectées par la maladie. L'intervention, qui durait deux jours en tout a évolué au fil du temps, permettant de réduire ainsi le temps et d'en améliorer la technique (152).

Il s'agit d'une technique chirurgicale avec un ratio intéressant, allant de 1:3 à 1:10 et avec un ratio optimal de 1:5 c'est-à-dire qu'une zone prélevée permettra de traiter une surface cinq fois plus grande. Les résultats montrent un bon rendu esthétique avec une bonne cohérence au niveau de la couleur une fois la repigmentation obtenue, bien que des effets indésirables comme l'hyperchromie dans la zone receveuse ou l'hypopigmentation aient été rapportés (159).

Parmi les critères de succès de cette méthode, la stabilité de la maladie est essentielle. Le vitiligo doit être considéré stable depuis au moins six mois, voire plus. Les patients atteints d'un vitiligo segmentaire et ne présentant pas de phénomène de Koebner répondent mieux que les autres (160). La photothérapie NB-UVB est un facteur permettant d'accélérer la réponse thérapeutique (159).

Les images proposées en [Figure 36](#) montrent l'évolution de la repigmentation suite à cette technique.



*Figure 36 : Vitiligo segmentaire au niveau du visage avant le traitement (A), six mois après (B) et 2 ans après (C) un traitement par suspension de mélanocytes-kératinocytes (159)*

## VI. La dépigmentation

La dépigmentation n'est pas une méthode de première intention et s'adresse avant tout aux personnes présentant une dépigmentation de leur surface corporelle allant au-delà de 50% (161). D'après les recommandations internationales établies en 2023 pour le diagnostic et la prise en charge du vitiligo, la dépigmentation peut être recommandée dans le cas d'un vitiligo non-segmentaire, actif ou stable dans les 6 mois précédant la prise de décision du traitement à adopter. De par l'impact social que peut représenter une dépigmentation, en particulier chez des personnes de couleur de peau foncée, ce traitement doit être envisagé lorsque le vitiligo est **résistant aux autres thérapies** et présent dans des zones très visibles du corps (67). Il existe plusieurs méthodes de dépigmentation, que l'on sépare en méthodes chimique et physique.

### A. Dépigmentation chimique

Différents agents dépigmentant existent, dont les trois principaux sont le **monobenzyl éther d'hydroquinone** (MBEH), représenté en Figure 37, le 4-méthoxy phénol (4-MP) et le phénol à 88%. Approuvé depuis 1952 par la *FDA* dans le traitement du vitiligo, le MBEH constitue la molécule de référence et le seul agent dépigmentant jamais approuvé. Il n'est, en revanche, plus commercialisé aujourd'hui (162).

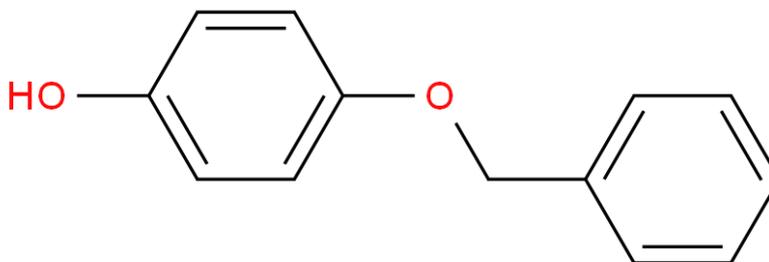


Figure 37 : Structure chimique du monobenzyl éther d'hydroquinone (163)

L'intérêt du MBEH pour la dépigmentation naît de l'utilisation de ce dérivé de phénol dans les années 1930 en tant qu'agent oxydant pour réduire la détérioration de gants en caoutchouc. Les ouvriers portant ces gants ont vu apparaître des tâches plus claires par rapport à leur couleur de peau au niveau des zones en contact avec les gants (164). Le mécanisme par lequel agit le MBEH n'est pas encore totalement élucidé. L'exposition des mélanocytes au MBEH aboutirait à la mort de ces derniers par **nécrose** avec une perturbation de la membrane plasmique et une libération du contenu cellulaire. Sont également observés des modifications structurelles, morphologiques et biochimiques des mélanocytes. Par ailleurs, le MBEH interagirait avec la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogénèse, formant des

produits quinone. L'accumulation de ces produits quinone serait responsable de la toxicité aboutissant à la mort des mélanocytes (162,165).

Lors de l'initiation du traitement, une petite zone est choisie pour tester l'application du produit. Si une bonne tolérance est constatée, le patient peut alors appliquer le monobenzone, généralement à une concentration égale à 20%, sur les zones à traiter en priorité. La peau s'éclaircit alors peu à peu, sur une période de 4 à 12 mois.

Parmi les effets indésirables du MBEH, on retrouve principalement la dermatite de contact, le prurit et la dépigmentation à distance de la zone traitée. Un phénomène de repigmentation des zones traitées peut également survenir, lorsque le MBEH a ciblé les mélanocytes épidermiques mais n'a pas réussi à atteindre les mélanocytes folliculaires situés plus en profondeur (162).

## **B. Dépigmentation physique**

### **1. Le laser**

La dépigmentation par laser est une méthode rapide et particulièrement efficace chez les patients présentant un phénomène de Koebner (lorsque le vitiligo apparaît préférentiellement à zones soumises à des frottements ou des traumatismes répétés comme les coudes et les mains). Il existe plusieurs types de lasers utilisés pour dépigmenter, avec des longueurs d'ondes différentes :

- Le Q-Switched Ruby (QSR) : il émet des impulsions à une longueur d'onde de 694 nm.
- Le Q-Switched Alexandrite (QSA) : il émet des impulsions à une longueur d'onde de 755 nm.
- Le Nd : YAG laser et le double Nd : YAG laser : ils émettent des impulsions à des longueurs d'ondes respectives de 1064 nm et 532 nm.

Ainsi, les différents lasers présentés émettent chacun un faisceau lumineux à une longueur d'onde caractéristique qui va être absorbée par la mélanine, ce qui entraînera la destruction des mélanocytes et donc la dépigmentation. Les tissus environnants sont épargnés grâce à la photothermolyse sélective des lésions pigmentées. Ces lasers peuvent être utilisés seuls ou pourraient être un complément d'un traitement dépigmentant avec du MBEH lorsque ce dernier était encore disponible (166).

Par rapport au laser QSR, le laser QSA permet un traitement plus court car émet à une fréquence d'impulsion rapide. De plus, la pénétration tissulaire sera meilleure en raison de sa plus grande longueur d'onde.

En revanche, le traitement par laser représente un coût important pour le patient. De plus, il s'agit d'une thérapie douloureuse qui nécessite généralement l'application d'une crème anesthésiante (EMLA®). Enfin, et pour éviter toute brûlure, il est important de rappeler au patient la nécessité de protéger toute zone traitée du soleil pendant au moins 6 semaines (162).

### **C. La cryothérapie**

La cryothérapie est une méthode de dépigmentation privilégiée pour les zones limitées, tout comme le laser. Il s'agit également d'une technique de choix pour les patients sensibles au phénomène de Koebner. Rapide et non invasive, elle nécessite tout de fois la pratique d'un médecin expérimenté (67).

Le but de la cryothérapie est le refroidissement, par le biais d'un cryogène comme le nitrogène liquide, de tissus cibles à des températures inférieures à 0°C. Les dommages tissulaires causés sont dus à deux mécanismes. D'une part, il y a induction d'une ischémie tissulaire par endommagement des vaisseaux capillaires et sanguins. D'autre part, la formation de cristaux de glace va entraîner des lésions cellulaires osmotiques ainsi qu'une rupture de la membrane cellulaire. Les mélanocytes sont des cellules très sensibles aux variations de températures et peuvent mourir à des températures inférieures à - 5°C (167).

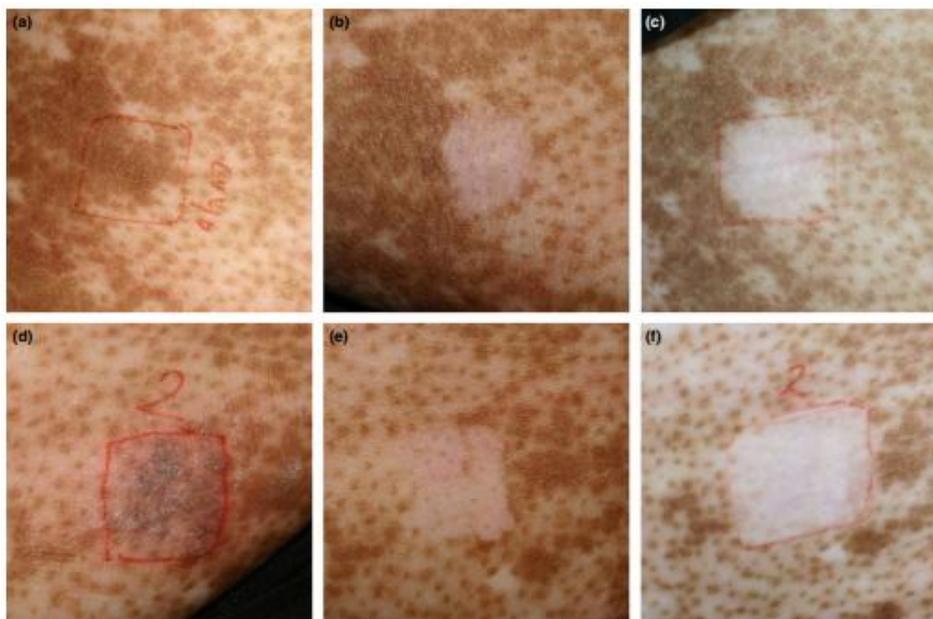
### **D. Etude comparative laser / cryothérapie**

Il existe peu de données permettant la comparaison des différentes méthodes de dépigmentation physique, ne permettant donc pas de privilégier une méthode par rapport à l'autre sur le critère de résultats.

Une étude rétrospective a comparé, chez 22 patients, l'exposition de 31 régions pigmentées à la cryothérapie et de 20 régions pigmentées à un laser QSA (longueur d'onde de 755 nm). Aucune différence significative n'a été prouvée dans la capacité à induire une dépigmentation entre les deux méthodes, avec 46,7% de dépigmentation induite avec la cryothérapie contre 42,9% avec le laser. De plus, cette étude a permis de mettre en lumière que, indifféremment de la méthode utilisée, un meilleur résultat était obtenu sur le tronc puis les bras, le cou et enfin les mains. Enfin, certaines variables inter-individuelles influençaient de manière positive la dépigmentation :

- Age précoce d'apparition du vitiligo.
- Peau de couleur foncée (phototype V).
- Phénomène de Koebner positif.

La Figure 38 représente des zones traitées par cryothérapie et par laser.



*Figure 38 : Ligne du haut : zone traitée par cryothérapie avant (a), 7 semaines après (b) et après 15 mois de suivi (c). Ligne du bas : zone traitée par laser directement après (d), 7 semaines après (e) et après 15 mois de suivi (f) (168)*

Des brûlures légères et des douleurs ont été ressenties chez certains patients à la fois pour le laser et pour la cryothérapie mais étaient à chaque fois jugées acceptables. Un phénomène d'hyperpigmentation a été rapporté dans de rares cas avec la cryothérapie (168).

Ainsi, plus d'études et sur des échantillons plus importants sont nécessaires pour privilégier une méthode par rapport à l'autre. Aujourd'hui, la cryothérapie peut être un traitement de premier choix en raison de son coût moins élevé.

Comme pour la dépigmentation chimique, laser et cryothérapie sont des méthodes qui peuvent toutes les deux connaître des phénomènes de repigmentation. Ainsi, les patients doivent en être tenus informés en amont (162).

## **PARTIE 3 : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU VITILIGO**

### **I. Essais cliniques dans le traitement du vitiligo**

#### **A. Inhibiteurs de JAK**

##### **1. Rationnel sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK dans le vitiligo**

Les inhibiteurs de JAK permettent l'inhibition d'une voie de signalisation cellulaire majeure impliquée dans le vitiligo, la voie **IFN- $\gamma$ -CXCL9/CXCL10—CXCR3**. En présence d'un inhibiteur de JAK, la liaison de l'IFN- $\gamma$  à son récepteur ne provoque d'activation de la voie JAK-STAT. De ce fait, la transcription de chimiokines clé dans le vitiligo, telles CXCL9 ou CXCL10, n'a pas lieu.

L'approbation du ruxolitinib, inhibiteur de JAK, dans le traitement du vitiligo ne fait que confirmer le potentiel thérapeutique de ces inhibiteurs de kinases.

Il existe plusieurs membres de la famille JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Parmi les molécules testées, on retrouve :

- Des inhibiteurs de JAK1 : ivarmacitinib, upadacitinib, povorcitinib.
- Des inhibiteurs de JAK3 : ritlecitinib.
- Des inhibiteurs de JAK1 et JAK2 : ruxolitinib, baricitinib.
- Des inhibiteurs de JAK1 et JAK3 : tofacitinib.
- Des inhibiteurs de TYK2 : deucravacitinib.
- Des inhibiteurs de JAK1, JAK3 et TYK2 : cerdulatinib (169,170).

##### **2. Résultats déjà publiés**

Le ruxolitinib a déjà fait les preuves de son efficacité comme le montre l'approbation de son indication dans le traitement du vitiligo. D'autres inhibiteurs de JAK sont actuellement en test et des résultats commencent à être publiés. Les résultats présentés ci-dessous ne sont pas exhaustifs.

Chez des patients réfractaires à des traitements précédents, l'administration par voie orale de tofacitinib, baricitinib ou upadacitinib a conduit à une diminution du score VASI et également à une baisse marquée des niveaux sériques de CXCL10. Sur les 15 patients traités, 3 d'entre eux présentaient une amélioration d'au moins 50 % de leur score F-VASI. Cette étude, bien qu'encourageante, était réalisée sur un échantillon très restreint et une durée de suivi courte (171).

Dans un essai randomisé en double aveugle, la combinaison baricitinib 4 mg par jour pendant 3 mois, puis 2 séances de photothérapie NB-UVB par semaine pendant 6 mois, permettait d'obtenir de

meilleurs résultats dans l'évaluation de l'activité de la maladie et de la qualité de vie que le groupe ayant eu de la photothérapie NB-UVB seule. En revanche, l'évolution du score VASI constatée ne remplissait pas le critère d'évaluation primaire défini par rapport à des données précédemment obtenues avec la photothérapie NB-UVB en monothérapie (172).

Par ailleurs, le ritlecitinib a également été testé dans un essai de phase IIb. Les 366 participants de l'étude ont été répartis de manière randomisée dans 6 bras différents de traitement :

- Dose de charge de 100 mg de ritlecitinib par jour pendant 4 semaines, puis 50 mg par jour pendant 20 semaines.
- Dose de charge de 200 mg de ritlecitinib par jour pendant 4 semaines, puis 50 mg par jour pendant 20 semaines.
- 50 mg de ritlecitinib par jour pendant 24 semaines.
- 30 mg de ritlecitinib par jour pendant 24 semaines.
- 10 mg de ritlecitinib par jour pendant 24 semaines.
- Placebo pendant 24 semaines.

L'évolution positive du score F-VASI était statistiquement significative pour les groupes ayant reçu 50 mg de ritlecitinib (avec ou sans dose de charge) et le groupe avec 30 mg de ritlecitinib par jour. De manière significative, il y avait plus de patients répondeurs F-VASI75 (pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 75 % du score F-VASI) dans les groupes ayant bénéficié de 50 mg de ritlecitinib, peu importe la présence d'une dose de charge, par rapport au groupe placebo (173).

### **3. Recherches en cours**

Les essais en cours retrouvés sur *Clinical Trials* sont repris dans le [Tableau 10](#). Parmi eux, l'essai NCT06768840 s'intéresse à l'impact du traitement par baricitinib sur la protéine s100B, qui serait un indicateur de la cytotoxicité des mélanocytes. L'un des paramètres de cette étude sera la quantification de la protéine s100B à différents moments de l'essai (174).

L'essai NCT04103060 est lui, en attente de résultats. Les patients étaient randomisés dans deux groupes différents : un groupe avec une application d'un gel de cerdulatinib 0,37 % deux fois par jour pendant six semaines, et l'autre avec l'application d'un placebo (175).

Concernant l'essai NCT06511739, la molécule identifiée sous le nom SYHX1901 est un inhibiteur de JAK et de TYK2 (176).

N° EudraCT	Phase	Statut	Objectif principal	Critère d'évaluation principal
NCT06790862	II	En recrutement	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l' <b>ivarmacitinib</b> chez des patients atteints de VNS	% de participants répondeurs F-VASI50*
NCT06768840	II/III	En recrutement	Evaluer l'impact du <b>baricitinib</b> combiné à une photothérapie NB-UVB sur la protéine s100B	Effets du traitement sur la protéine s100B Détermination du score VIDA
NCT06454461	NA	En recrutement	Evaluer l'efficacité de l' <b>upadacitinib</b> après greffe d'une suspension autologue de mélanocytes non cultivés	% d'évolution du score T-VASI
NCT06118411	III	Actif, non en cours de recrutement	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l' <b>upadacitinib</b> chez des patients atteints de VNS	% de participants répondeurs T-VASI50 % de participants répondeurs F-VASI75
NCT06163326	III	En recrutement	Evaluer l'efficacité et la sécurité du <b>ritlecitinib</b> chez des participants atteints de VNS	Incidence des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement
NCT06072183	III	En recrutement		% de participants répondeurs F-VASI75
NCT05583526	III	Actif, non en cours de recrutement		% de participants répondeurs T-VASI50
NCT06113471	III	Actif, non en cours de recrutement	Evaluer l'efficacité et la sécurité du <b>povorcitinib</b> chez des participants atteints de VNS	% de participants répondeurs F-VASI75
NCT06113445				
NCT05293119	I précoce	Inconnu	Evaluer l'efficacité du <b>tofacitinib</b>	Changement dans le score VASI aux semaines 6 et 12
NCT06327321	II	En recrutement	Evaluer l'efficacité du <b>deucravacitinib</b> pour induire la repigmentation	Amélioration d'au moins 50 % de la repigmentation
NCT04103060	II	Complété	Evaluer la sécurité et la tolérance du <b>cerdulatinib</b> chez des adultes atteints de vitiligo	Signes vitaux, valeurs biologiques et effets indésirables
NCT06511739	II	En recrutement	Evaluer la sécurité et l'efficacité de <b>SYHX1901</b> chez des participants atteints de VNS	Evolution du score F-VASI

*Tableau 10 : Essais en cours sur les inhibiteurs de JAK dans le vitiligo - \*pour rappel : « % de participants répondeurs F-VASI50 » signifie « % de patients présentant une amélioration d'au moins 50 % du score F-VASI » (174–186)*

Parmi les essais en cours, on compte également des **essais complémentaires sur le ruxolitinib** : évaluation de son efficacité et sécurité chez les enfants (187,188) et évaluation de son efficacité et sécurité au niveau des parties génitales (189).

## **B. Anticorps monoclonaux**

### **1. Rationnel de l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le vitiligo**

De nombreuses cytokines sont impliquées dans le vitiligo. Véritables messagers, elles participent au développement de la maladie en permettant la communication cellulaire et le déclenchement de réactions inflammatoires. La neutralisation de ces cytokines par un anticorps monoclonal permet de supprimer leurs effets.

Le rationnel sur les anticorps actuellement testés est davantage développé ci-dessous.

### **2. Résultats déjà publiés**

Le case report (étude de cas) d'une patiente de 42 ans, atteinte de rhumatisme psoriasique, mentionne l'apparition d'un vitiligo touchant plus de 85 % de la peau après un an de traitement par secukinumab, un anticorps monoclonal anti-IL-17. Le traitement n'a pas été interrompu et, paradoxalement, une repigmentation des zones atteintes a finalement été constatée (190). Par ailleurs, des anti-TNF $\alpha$  sont connus pour enclencher des réactions paradoxales comme le développement d'un vitiligo ou d'une alopecie. Suite à un traitement d'adalimumab, un patient de 63 ans sans antécédent familial de vitiligo connu a vu des taches dépigmentées apparaître sur son corps. L'arrêt de la thérapie anti-TNF $\alpha$  suivie de l'instauration du secukinumab a permis de restaurer la pigmentation (191). En revanche, l'administration de 300 mg de secukinumab par semaine pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines pendant 6 mois dans une étude menée pour évaluer cette molécule montre des résultats contrastés : 7 patients sur 8 voyaient leur vitiligo progresser et le traitement était même interrompu chez 2 d'entre eux pour qui la participation à l'essai était considéré comme une perte de chance (192).

### **3. Recherches en cours**

Les différents essais impliquant des anticorps monoclonaux sont repris dans le [Tableau 11](#).

L'**anifrolumab** est un anticorps monoclonal bloquant la signalisation des IFN de type I et déjà approuvé dans le traitement du lupus érythémateux systémique. Le rôle des IFN de type I dans le vitiligo est aujourd'hui mal connu et les résultats de l'étude NCT05917561, combinant anifrolumab et photothérapie NB-UVB, seront une clé pour mieux comprendre le rôle de ces cytokines dans la physiopathologie du vitiligo (170,193).

Le **secukinumab** est un anti-IL-17A. Cette interleukine, dont l'expression est augmentée chez des sujets atteints de vitiligo, reste mal comprise dans la pathogénèse du vitiligo. En effet, son ciblage peut amener à une progression du vitiligo (192). Les résultats de l'étude NCT05676333, en attente de publication, seront donc particulièrement intéressants afin de mieux comprendre l'implication de cette cytokine dans l'évolution de la maladie (194).

Le **tildrakizumab**, évalué dans un essai de phase I, est un anticorps anti-IL23. Les inhibiteurs de l'IL-23 bloquent la différenciation de LT CD4 en cellules Th17 qui induisent une réponse inflammatoire. Des case reports autour de l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-23 sont connus mais contradictoires : chez certains patients, une amélioration de la maladie était constatée tandis que pour d'autres, un déclenchement de la maladie était mis en évidence (195).

FB102 est un anticorps monoclonal anti-CD122 qui permet d'interférer avec l'IL-15 tandis que l'**ordesekimab** est un anticorps anti-IL15. Deux essais, dont le recrutement n'a pas encore commencé, ont pour but de tester l'efficacité mais aussi la sécurité de ces molécules (196,197). L'IL-15 se présente comme une cible intéressante car sa sécrétion par les kératinocytes active les LT<sub>RM</sub> (définis dans la partie sur l'immunité innée [page 35](#)) responsables du maintien constant de la maladie et des potentielles rechutes (170).

N°EudraCT	Phase	Statut	Objectif principal	Critère d'évaluation principal
NCT05917561	II	En recrutement	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une combinaison <b>anifrolumab</b> et photothérapie	Evolution du score VASI
NCT05676333	IV	Complété	Evaluer l'efficacité du <b>secukinumab</b> dans le VNS actif	% de repigmentation
NCT04971200	I précoce	Complété	Evaluer l'efficacité et la sécurité du <b>tildrakizumab</b> .	Evaluation des scores VASI et VES
NCT06905873	I	Non en cours de recrutement	Evaluer l'efficacité et la sécurité de <b>FB102</b>	Nombre de participants avec effets indésirables Evolution du score VASI
NCT04338581	II	Actif, non en cours de recrutement	Evaluer l'efficacité de l' <b>ordesekimab</b> (AMG 714)	% de participants répondeurs F-VASI35

*Tableau 11 : Essais sur les anticorps monoclonaux dans le vitiligo (193,194,196–198)*

## C. Analogues de prostaglandines

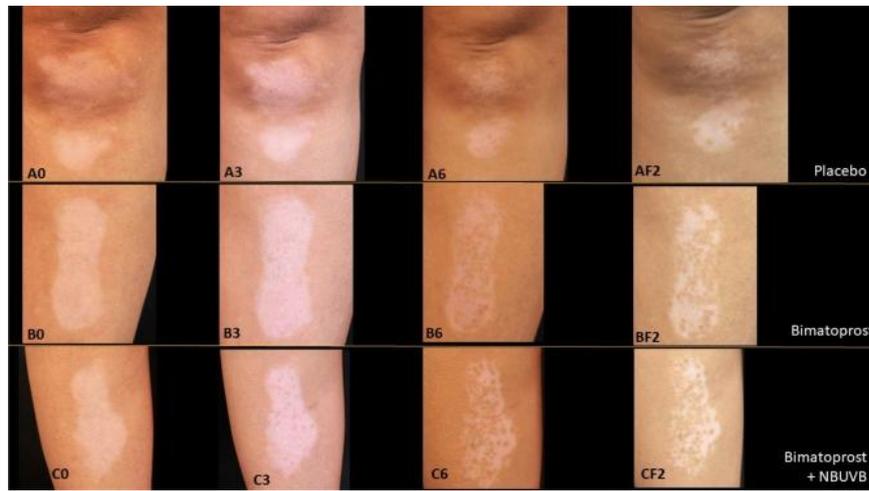
Les analogues de prostaglandines tels que le **latanoprost**, le **travoprost** et le **bimatoprost** sont des molécules actuellement indiquées dans le traitement du glaucome. Un des effets indésirables connus et rapportés de ces thérapies est une hyperpigmentation de l'iris et de la zone périorbitaire, généralement réversible à l'arrêt du traitement (199). C'est ce constat qui a suscité l'intérêt pour ces molécules dans le traitement du vitiligo et d'autres dermatoses.

### 1. Rationnel sur l'utilisation des analogues de prostaglandines dans le vitiligo

Le mécanisme d'action des analogues de prostaglandines dans le vitiligo reste à clarifier. Le travoprost, latanoprost et bimatoprost sont des **analogues de la prostaglandine F2 $\alpha$**  ayant tous les 3 montré une induction de la pigmentation lors d'une étude comparative menée sur 18 cochons d'Inde. L'effet obtenu était meilleur si une photothérapie NB-UVB était associée (200). Ces molécules stimuleraient l'activité de la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogénèse par liaison au récepteur FP exprimé au niveau des mélanocytes. Aucun impact sur la prolifération mélanocytaire n'a pu être mis en évidence (201). Si les effets positifs des analogues de prostaglandines sur le vitiligo ont pu être montrés, ils ne sont en revanche pas en adéquation avec les résultats d'une étude (inclusion de 30 patients atteints de vitiligo et 30 participants « contrôles » sains) ayant montré des niveaux de prostaglandine F2 $\alpha$  plus élevée chez les patients atteints de vitiligo que ce soit au niveau de la zone dépigmentée ou épargnée, par rapport à des contrôles sains (202).

### 2. Résultats déjà publiés

Parmi les études déjà réalisées, Zaky *et al.* ont montré une efficacité et sécurité similaires à une combinaison de lampe excimère et application topique de bimatoprost 0,01 % par rapport à l'association lampe excimère et tacrolimus 0,1 % en application topique, sur 48 patients atteints de vitiligo facial (203). Une autre étude, menée sur 19 patients, a comparé l'efficacité du bimatoprost 0,01 % en monothérapie par rapport à une bithérapie bimatoprost 0,01 % et photothérapie NB-UVB. Randomisée et contrôlée par placebo, cette étude a mis en évidence une amélioration significative du score VASI obtenu dans les groupes qui avaient été traités avec du bimatoprost par rapport au groupe ayant reçu le placebo. Par ailleurs, le groupe bimatoprost et photothérapie était celui qui obtenait les meilleurs résultats. Des illustrations des résultats obtenus sont proposées en [Figure 39](#) (204).



*Figure 39 : Repigmentation obtenue sur des lésions en fonction du groupe attribué (A : placebo, B : bimatoprost, C : bimatoprost + photothérapie NB-UVB) et du temps (0 : baseline, 3 : à 3 mois de traitement, 6 : à 6 mois de traitement, F2 : après 2 mois de suivi) (204)*

Le latanoprost a également montré des bénéfices dans le traitement du vitiligo. Associé à la technique de microneedling et à une photothérapie NB-UVB, il a été montré des résultats de repigmentation significativement supérieur à une association microneedling et photothérapie NB-UVB :

- De 0 à 98 % de repigmentation avec une moyenne à 44 % dans le groupe avec latanoprost 0,05 %.
- De 0 à 65 % de repigmentation avec une moyenne à 19 % dans le groupe sans utilisation de latanoprost.

Le microneedling est une procédure récemment utilisée dans le vitiligo. Elle vise à créer des micro-canaux dans la peau par perforation d'une aiguille ce qui améliorerait la pénétration cutanée d'agents topiques. De plus, cette technique favoriserait la production de cytokines et de facteurs de croissances bénéfiques pour la repigmentation et promeut la migration des mélanocytes et kératinocytes (205).

### 3. Recherches en cours

Les analogues de prostaglandines continuent d'être testés, généralement en combinaison avec des traitements de photothérapie ou du laser, pour voir si leur utilisation peut apporter un bénéfice supplémentaire à celui déjà connu de ces thérapies approuvées dans le traitement du vitiligo.

Parmi les essais recensés dans le [Tableau 12](#), on peut mentionner l'essai NCT04811326, en cours, dont l'objectif est le recrutement de 150 patients avec une évaluation de l'évolution du score VASI et une mesure du facteur TWEAK (Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) (206). Membre de la famille des TNF, le facteur TWEAK est une cytokine impliquée dans la différenciation et la prolifération cellulaires mais aussi la régulation de l'inflammation et de l'apoptose. De plus, des niveaux

élevés de TWEAK ont été rapportés dans d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et le psoriasis (207).

Le laser CO<sub>2</sub> fractionné, parfois mentionné dans le [Tableau 12](#), n'est pas un traitement recommandé dans le vitiligo. Néanmoins, il est parfois utilisé comme traitement complémentaire. Il induit une photothermolyse fractionnée qui va générer de microscopiques traumatismes dans l'épiderme. Le dommage causé à la peau favoriserait la prolifération et la migration des mélanocytes lors de la régénération cutanée (208).

N° EudraCT	Phase	Statut	Objectif principal	Critère d'évaluation principal
NCT05513924	II/III	Complété	Evaluer l'efficacité du <b>latanoprost</b> par rapport au 5-fluorouracile après microneedling dans l'induction d'une repigmentation	Evaluation de la repigmentation selon une échelle
NCT04811326	IV	Actif, non en cours de recrutement	Evaluer l'efficacité de la photothérapie NB-UVB, du <b>latanoprost</b> et d'une combinaison des deux sur le facteur TWEAK	Mesure du marqueur sérique TWEAK
NCT04738149	I précoce	Complété	Evaluer l'efficacité d'une application topique de <b>bimatoprost</b> combiné à du laser excimère et du microneedling	% de repigmentation après 12 semaines
NCT04577027	IV	Inconnu	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'une application topique de <b>travoprost</b> combinée du laser excimère et du laser CO <sub>2</sub> fractionné	Amélioration clinique via évaluation du score VASI
NCT03611348	II/III	Inconnu	Evaluer l'efficacité de l'application topique de <b>latanoprost</b> après microneedling par rapport à du latanoprost en monothérapie	Amélioration du score VASI
NCT03487042	IV	Inconnu	Evaluer l'efficacité du <b>bimatoprost</b> et de la photothérapie par rapport à leur usage avec du laser CO <sub>2</sub> fractionné	% de repigmentation

*Tableau 12 : Essais en cours sur les analogues de prostaglandines dans le vitiligo (206,209–213)*

#### D. Statines

Les **statines** sont des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA reductase, indiqués dans le traitement des hypercholestérolémies et dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

## 1. Rationnel de l'utilisation des statines

Noël *et al.* rapporte, en 2001, l'existence d'un case report avec un patient dont le vitiligo aurait régressé suite à la prise d'une statine (simvastatine 80 mg / jour) pour traiter son hypercholestérolémie (214). Il a également été montré, sur un modèle murin, l'intérêt de la simvastatine dans la prévention de l'apparition d'un vitiligo mais aussi dans la repigmentation de zones lésées. *In vitro*, la simvastatine **réduit la prolifération des LT et la production d'IFN- $\gamma$** , cytokine clé dans la pathogénèse du vitiligo (215).

Les statines ont une action antioxydante et réduisent le stress oxydatif connu pour être un facteur dans la pathogénèse du vitiligo par activation du facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2 (Nrf2). L'utilisation d'une statine réduit l'apoptose cellulaire qui fait suite au dommage cellulaire induit par du peroxyde d'hydrogène (216). En outre, les mécanismes d'actions proposés pour expliquer l'effet d'une statine dans le traitement du vitiligo sont une inhibition de l'auto-immunité et une inhibition des chimiokines (217).

## 2. Résultats déjà publiés

L'étude EVRAAS, randomisée, en double aveugle et menée sur 24 patients, a évalué l'intérêt d'une application topique de simvastatine ou d'atorvastatine pour le traitement de lésions dépigmentées. Il a été observé de manière significative une amélioration au moins minime dans les groupes ayant appliqué de l'atorvastatine ou de la simvastatine alors qu'aucune amélioration n'avait lieu dans le groupe contrôle ayant reçu un placebo. En revanche, pour des améliorations considérées comme pauvres, modérées, bonnes ou excellentes, il n'y avait pas de différence selon le traitement reçu. Par ailleurs, le niveau de progression de la maladie était plus faible dans le groupe ayant appliqué de la simvastatine par rapport au groupe contrôle (218).

Une autre étude, comparant l'efficacité d'une application topique d'atorvastatine combinée à celle de tacrolimus par rapport à l'application de tacrolimus seule n'a pas montré d'effet supplémentaire sur l'évolution du score VASI (219).

Deux autres essais n'ont également pas montré de supériorité clinique obtenue avec l'ajout d'une statine à de la photothérapie NB-UVB (220) ou à une application topique de bétaméthasone (221).

### 3. Recherches en cours

Les essais actuellement recensés sur *Clinical Trials* sont tous terminés et leurs résultats ont été publiés. Aucun essai n'a récemment été enregistré, ce qui peut s'expliquer par l'absence de résultats positifs obtenus par les études menées. Néanmoins, les résultats sur des modèles animaux restent encourageants et pourraient susciter de nouveaux essais. L'un des enjeux réside dans la détermination de la dose optimale. En effet, les tests sur les animaux pouvaient se faire à une dose de statine allant jusqu'à 40 mg / kg alors qu'en raison des effets indésirables et de la toxicité de la molécule, la dose journalière est limitée à 80 mg / jour chez l'Homme (217).

#### E. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-4

##### 1. Rationnel de l'utilisation des inhibiteurs de phosphodiesterase-4

L'un des facteurs de transcription clé dans la différenciation et la survie mélanocytaire est le **facteur de transcription associé à la microphthalmie** (MITF). Son activation se fait par la voie des protéines-kinase activées par mitogène (MAP kinases) : l'AMPC, par le biais de l'activation de la protéine kinase A (PKA) puis de la protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPC (CREB), active le facteur MITF impliqué dans la mélanogénèse et assurant l'expression des gènes tyrosinase, TRP1 et TRP2. La phosphodiesterase-4 est une enzyme responsable de la dégradation de l'AMPC : ainsi, son inhibition permet de restaurer les niveaux d'AMPC et donc de favoriser l'activation du facteur MITF par la voie des MAP kinases.

Par ailleurs, les inhibiteurs de PDE-4 sont également intéressants sur la composante inflammatoire. Ainsi, l'**aprémilast**, le roflumilast et le **crisaborole** sont des molécules indiquées dans le traitement de maladies inflammatoires auto-immunes car elles permettent la diminution de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (interleukines, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) (170,222).

Des expériences menées *in vitro* sur une culture de mélanocytes et sur un modèle de peau 3D ont permis de montrer une augmentation de la survie et prolifération mélanocytaires ainsi qu'une expression accrue des gènes impliqués dans la mélanogénèse, lors de l'utilisation d'inhibiteurs de PDE-4 (222).

Il est fait mention dans la littérature d'un case report autour d'un patient âgé de 71 ans, atteint de dermatite atopique et de vitiligo dont l'application topique de crisaborole 2 % deux fois par jour sur ses lésions ainsi que sur les zones de sa peau présentant une dépigmentation a permis de restaurer la pigmentation. Cette dernière était notable après 10 mois de traitement (223).

## 2. Résultats déjà publiés

Certaines données publiées sont encourageantes : la prise de 30 mg d'aprémilast deux fois par jour chez des patients résistants à des traitements antérieurs a permis de stopper la progression de la maladie et d'obtenir une repigmentation partielle dans 61 % des cas. Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites : un échantillon très restreint (13 personnes), l'absence de contrôle par placebo, et enfin l'application topique de tacrolimus 0,1 % autorisée durant l'étude (à noter que des zones qui n'avaient pas été traitées par tacrolimus présentaient tout de même une repigmentation) (224).

Dans une étude monocentrique, randomisée et contrôlée par placebo menée sur 80 patients, l'intérêt de l'aprémilast combiné à une photothérapie NB-UVB a été étudié. Le critère d'évaluation était une diminution d'au moins 30 points dans le score VASI après 24 semaines de traitement : l'étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu une photothérapie NB-UVB et un placebo par rapport au groupe de patients ayant bénéficié de l'aprémilast en plus d'une photothérapie NB-UVB (225). Une autre étude, menée sur un échantillon plus restreint, n'a pas non plus permis de mettre en évidence une supériorité clinique suite à l'utilisation d'aprémilast par rapport à un traitement standard (226).

## 3. Recherches en cours

Les inhibiteurs de PDE-4 doivent encore faire preuve de leur efficacité sur une large population pour être amenés à faire partie des options thérapeutiques recommandées dans le traitement du vitiligo. Le [Tableau 13](#) présente les essais recensés sur *Clinical Trials* non terminés ou dont les résultats ne sont pas encore connus. L'essai NCT05298033 teste le crisaborole, peu impliqué dans des essais cliniques jusque-là et la molécule PF-07038124, également un inhibiteur de PDE-4.

N° EudraCT	Phase	Statut	Objectif principal	Critère d'évaluation principal
NCT05298033	IIa	Complété	Evaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du <b>crisaborole</b> et de PF-07038124 avec et sans photothérapie NB-UVB	% de participants répondeurs T-VASI50
NCT06593197	IV	Recrutement par invitation	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l' <b>aprémilast</b> en combinaison à la photothérapie NB-UVB par rapport à la photothérapie en monothérapie	Nombre de patients avec un arrêt de progression de la maladie et étendue de la repigmentation

Tableau 13 : Essais cliniques en cours sur les inhibiteurs de PDE-4 dans le vitiligo (227,228)

## F. Rapamycine

### 1. Rationnel de l'utilisation de la rapamycine

Différents travaux ont montré que **l'autophagie joue un rôle protecteur dans le vitiligo** : en effet, il a été montré que les marqueurs de l'autophagie étaient plus nombreux au niveau des zones de peau préservées par rapport aux zones dépigmentées chez des patients atteints de vitiligo (229). Par ailleurs, un processus d'autophagie altéré augmentait la sensibilité des mélanocytes au stress oxydatif (230).

L'autophagie est inhibée par l'activation de mTOR, une enzyme cible de la rapamycine chez les mammifères. La rapamycine, également connue sous le nom de sirolimus, présente un intérêt car elle est en fait capable d'inhiber l'activité kinase de mTOR, ce qui conduit à préserver l'activation de l'autophagie qui confère donc son rôle protecteur dans le vitiligo. De plus, il est à noter qu'en condition de stress, l'inhibition de mTOR favorise la translocation du facteur MITF impliqué à différentes étapes de la mélanogénèse (229).

### 2. Résultats déjà publiés

Chez des souris génétiquement modifiées pour développer un vitiligo spontané à un jeune âge, l'administration de 0,5 mg / kg de rapamycine pendant deux semaines a permis de stopper le processus de dépigmentation par rapport aux souris contrôles. Une augmentation du nombre de LTreg était également constatée chez les souris traitées par rapamycine (231).

### 3. Recherches en cours

Actuellement, il y a un manque de données sur l'efficacité de la rapamycine testée chez l'Homme dans le vitiligo. L'essai présenté dans le [Tableau 14](#) permettra d'obtenir des données et de jauger de l'intérêt clinique de cette molécule.

N° EudraCT	Phase	Statut	Objectif principal	Critère d'évaluation principal
NCT05342519	II	Actif, non en cours de recrutement	Déterminer l'efficacité de l'application topique de <b>rapamycine</b> 0,1 % ou 0,001 % pendant 6 mois par rapport à un placebo	Nombre de lésions sans réponse, avec réponse partielle, avec réponse complète

*Tableau 14 : Essai en cours sur la rapamycine dans le vitiligo (232)*

## G. Afamélanotide

### 1. Rationnel de l'utilisation de l'afamélanotide

L'**afamélanotide** est une molécule déjà présente sur le marché sous le nom de SCENESSE® et indiquée dans la prévention de la phototoxicité chez des patients atteints de protoporphyrie érythropoïétique, une maladie génétique rare qui conduit à de vives réactions après une exposition au soleil, même brève (233).

Le mécanisme d'action de l'afamélanotide repose sur son analogie structurale avec la mélanocortine, une hormone stimulatrice des mélanocytes de type  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH). Par liaison au récepteur de la mélanocortine-1 (MC1R) présent sur les mélanocytes, l'afamélanotide promeut la synthèse de la mélanine et donc la pigmentation par la **transcription du facteur MITF** dans le noyau (234). Par ailleurs, l'afamélanotide active le facteur de transcription Nrf2 qui a un rôle protecteur contre le stress oxydant (235).

### 2. Résultats déjà publiés

Quatre case-reports de patients atteints de vitiligo et ayant présenté des résultats de repigmentation suite à l'utilisation de l'afamélanotide sont connus. Ces patients suivaient comme protocole deux à trois séances de photothérapie NB-UVB pendant un mois, puis l'administration mensuelle d'un implant d'afamélanotide dosé à 16 mg, pendant quatre mois (236).

Un essai randomisé et multicentrique mené sur 55 patients s'est intéressé à l'amélioration potentiellement apportée par l'afamélanotide combiné à une photothérapie NB-UVB. Chaque groupe commençait avec deux à trois séances de photothérapie NB-UVB par semaine pendant un mois puis, un des deux groupes se voyait administrer un implant d'afamélanotide 16 mg de manière mensuelle pendant 4 mois. La photothérapie NB-UVB était réalisée pendant 6 mois en tout, sur l'ensemble des deux groupes. C'est la combinaison afamélanotide + photothérapie NB-UVB qui a présenté la meilleure amélioration du score VASI et ce, de manière statistiquement significative. Par ailleurs, la repigmentation survenait de manière plus précoce (237). Une autre étude menée sur une population asiatique a également montré des résultats en faveur d'une association afamélanotide + photothérapie NB-UVB par rapport à de la photothérapie en monothérapie (238).

Le point commun des essais déjà réalisés est la période de photothérapie NB-UVB, d'au moins un mois qui précède le début de traitement avec l'afamélanotide. Cela s'explique par la nécessité de la présence de mélanocytes pour que l'afamélanotide puisse se lier à son récepteur et donc agir. Cependant, le vitiligo est caractérisé par une destruction des mélanocytes : c'est pourquoi un début de traitement par

photothérapie NB-UVB doit se faire en amont pour favoriser la différenciation des mélanoblastes en mélanocytes et favoriser l'expression de MC1R (236).

### 3. Recherches en cours

L'essai NCT06109649 présenté dans le [Tableau 15](#) est en cours de recrutement et suit le même design que d'autres essais précédemment menés. Il serait intéressant d'obtenir les résultats de l'essai NCT05210582 qui s'est intéressé à l'efficacité de l'afamélanotide en monothérapie alors que les auteurs semblent s'accorder sur la nécessité d'y ajouter une photothérapie NB-UVB.

N° EudraCT	Phase	Statut	Objectif principal	Critère d'évaluation principal
NCT06109649	III	Recrutement en cours	Comparer l'efficacité et la sécurité de la combinaison <b>afamélanotide</b> + photothérapie NB-UVB par rapport à la photothérapie NB-UVB seule	% de participants répondeurs T-VASI50
NCT05210582	II	Inconnu	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l' <b>afamélanotide</b> en monothérapie	% de participants répondeurs F-VASI25

*Tableau 15 : Essais en cours sur l'afamélanotide dans le vitiligo (239,240)*

Par ailleurs, l'une des pistes à explorer serait le dosage et la fréquence d'application optimale d'afamélanotide : en effet, il n'y a pas d'étude réalisée dans le cadre du vitiligo et les paramètres actuellement utilisés sont ceux connus dans le traitement de la protoporphyririe érythropoïétique (237).

## H. Autres

### 1. Metformine

Bien connue dans le traitement du diabète de type II, la metformine devait faire l'objet d'un essai clinique de phase II. L'hypothèse soumise par les investigateurs était le rôle de la metformine dans la **régulation du métabolisme des LT CD8+**, permettant de limiter leur prolifération et leur cytotoxicité. Faute de fonds, l'essai a été arrêté (241). Parce que c'est une molécule bien connue, déjà commercialisée et dont le profil de sécurité est connu, il serait intéressant qu'un essai puisse être reconduit.

### 2. Acitrétine

Commercialisée en France sous le nom SORIATANE<sup>®</sup>, l'acitrétine est un analogue de l'acide rétinoïque utilisé dans le traitement du psoriasis sévère.

L'essai NCT04245319 a été mené dans le but d'évaluer une combinaison acitrétine et photothérapie NB-UVB sur la repigmentation clinique et l'expression de la E-cadhérine. Cet essai, qui a inclus 20 patients était constitué de deux groupes :

- Un groupe contrôle qui a suivi 3 sessions de photothérapie NB-UVB pendant 48 semaines.
- Un groupe expérimental qui, en plus de la photothérapie, recevait 0,3 mg/kg d'acitrétine par jour (242).

Au début de l'essai, les zones dépigmentées présentaient une expression de la E-cadhérine plus faible que les endroits préservés. Après traitement, l'expression de la E-cadhérine était significativement plus importante dans le groupe photothérapie NB-UVB et acitrétine par rapport au groupe contrôle. Concernant la repigmentation, aucun groupe ne se montrait supérieur à l'autre, si ce n'est que la repigmentation était plus précoce dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle. A date, il n'y a pas eu d'autres essais réalisés sur l'acitrétine (243).

### **3. Inhibiteurs de protéines à bromodomains BET**

Déjà étudiées dans le domaine de la cancérologie, l'intérêt pour les protéines BET (*bromodomain* et *extraterminal domain*) commence à naître dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Ainsi, les protéines BET sont impliquées dans la **régulation de l'expression génique via des interactions avec la chromatine** (244).

VYN201, développée par VYNE Therapeutics est un inhibiteur de protéines BET qui fait l'objet d'un essai de phase II actuellement en recrutement. 160 patients atteints de vitiligo sont attendus dans cette étude, dont le but est d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une application topique journalière de VYN201. Plusieurs groupes sont prévus :

- Groupe expérimental avec application topique de VYN201 1 %.
- Groupe expérimental avec application topique de VYN201 2 %.
- Groupe expérimental avec application topique de VYN201 3 %.
- Groupe contrôle avec application topique d'un placebo.

Le critère d'évaluation principal est la proportion de participants ayant présenté une amélioration d'au moins 50 % de leur score F-VASI après 24 semaines de traitement. Les premiers résultats devraient être connus en 2025 (245).

#### 4. Protéine de fusion

La substance MK-6194 est testée dans un essai de phase IIa, randomisé et multicentrique. Il s'agit d'une protéine de fusion de la mutéine de l'IL-2. Les participants recevront soit une dose de MK-6194 par administration sous-cutanée (deux doses possibles prévus dans l'essai) soit une dose de placebo. L'efficacité de la molécule sera évaluée en fonction de l'évolution du score F-VASI (246). Le paramètre exploité de l'IL-2 dans cet essai est son rôle dans la survie et la fonctionnalité des  $LT_{reg}$  qui participent à la **tolérance immunitaire** (170).

## II. Autres pistes thérapeutiques d'intérêt

### A. Cibler la voie Wnt

La voie de signalisation Wnt permet, entre autres, la **différenciation de cellules souches mélanocytaires en mélanocytes** ce qui la place comme cible potentielle dans le traitement du vitiligo. En effet, il a été montré que la voie Wnt était altérée dans les peaux de patients souffrant de vitiligo et que l'induction d'un stress oxydatif réduit l'activité de cette voie dans un modèle de peau *ex vivo*. Par ailleurs l'utilisation d'agonistes de la voie Wnt a permis de l'activer et même de promouvoir la différenciation de cellules souches en mélanocytes (247).

La restauration et la préservation de l'activité de la voie Wnt permet d'agir sur deux pans de la maladie :

- D'une part, sur la réponse immunitaire en protégeant les mélanocytes du stress oxydatif, en inhibant la différenciation de  $LT_{reg}$  en cellules effectrices, et en augmentant le nombre de  $LT_{reg}$ .
- D'autre part, sur la repigmentation, en favorisant la différenciation des cellules souches en mélanocytes (248).

### B. Cibler les micro-ARN

Les micro-ARN sont de **petits ARN, non codants** et composés d'environ 22 nucléotides. Ils sont capables de **réguler l'expression génique** en se liant à l'ARN messager et en empêchant la traduction de ce dernier en protéine. Le rôle des micro-ARN dans le vitiligo est de plus en plus étudié. Ainsi, il a été observé que l'expression de certains micro-ARN était soit augmentée, soit diminuée, dans la peau lésionnelle ou le sérum de patients malades. Ces micro-ARN pouvaient avoir un effet sur la réponse immunitaire, la fonction mélanocytaire, le stress oxydatif mais également servir de biomarqueurs.

Au niveau du potentiel thérapeutique, deux moyens d'agir existent :

- Inhiber les micro-ARN pathogènes à l'aide d'antagonistes de micro-ARN (antagomirs).

- Réintroduire un mi-ARN pour stimuler son activité quand celle-ci est bénéfique (249,250).

En conclusion, de nombreuses pistes sont à l'étude pour enrichir les possibilités thérapeutiques dans le vitiligo. Certaines sont déjà en cours d'essais cliniques, avec des molécules parfois bien connues et déjà utilisées dans d'autres pathologies. La recherche continue également d'avancer du côté de thérapies plus innovantes comme le ciblage de la voie Wnt ou les micro-ARNs.

Il sera intéressant de trouver des thérapies qui répondent aux besoins des patients tout en étant les plus « confortables » possibles. En effet, des anticorps monoclonaux sont en cours de test mais la nécessité d'une injection et donc d'un acte plus invasif pourrait être difficilement acceptée. Par ailleurs, la photothérapie NB-UVB apparaît comme un acteur majeur de la prise en charge actuelle mais aussi future. En effet, les essais cliniques en cours combinent régulièrement la molécule testée à de la photothérapie NB-UVB. Cela reste prenant pour le patient, nécessitant déplacement et temps pour les séances de photothérapie. Enfin, le développement potentiel de thérapies de plus en plus innovantes posera des questions économiques et le remboursement de ces traitements représentera également un enjeu.

## Conclusion

Le vitiligo est une maladie auto-immune, d'origine plurifactorielle et pouvant être associée à d'autres pathologies. Maladie non grave et non contagieuse, son impact psychologique peut être important.

L'objectif de ce travail était de présenter les traitements actuels (puis futurs) du vitiligo qui restent nombreux même si très peu disposent d'une AMM dans le traitement du vitiligo. Les options thérapeutiques sont diverses : traitements topiques (dermocorticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine et maintenant inhibiteur de JAK), traitements systémiques (corticoïdes, immunosuppresseurs, antibiotiques), photothérapie, chirurgie et association de différents traitements. L'étude VIOLIN menée en France montrait qu'en 2019, presque 84 % des patients atteints de vitiligo ne s'étaient pas vu proposer de traitement (251). Ainsi, **l'information des professionnels de santé** est essentielle et passe par la publication de **recommandations** afin d'harmoniser la prise en charge et surtout proposer des solutions aux patients. Les recommandations internationales de 2023 constituent le référentiel majeur et il serait également pertinent de les actualiser afin de placer les inhibiteurs de JAK dans la stratégie thérapeutique.

L'arrivée sur le marché de la crème OPZELURA<sup>®</sup>, premier traitement approuvé dans le vitiligo est un premier pas vers un arsenal thérapeutique qui sera amené, peut-on l'espérer, à s'étayer au fil des nombreux essais cliniques en cours et à venir, et des différents pistes qu'il reste à explorer. On peut citer les nombreux inhibiteurs de JAK à l'étude, mais également les inhibiteurs de phosphodiesterase-4 ou encore les analogues de prostaglandines. Enfin, le ciblage de la voie Wnt et des micro-ARN pourra constituer un enjeu de recherche dans les prochaines années.

Malgré les solutions possibles, l'effet des traitements reste limité et les patients peuvent connaître des échecs. Ainsi, il est essentiel de proposer un accompagnement et une écoute au patient. Avec l'arrivée d'OPZELURA<sup>®</sup>, le pharmacien d'officine sera désormais plus à même de détecter, lors de la dispensation, que le patient est touché par le vitiligo. Cette situation sera le moment opportun **d'ouvrir le dialogue avec le patient** au sujet de sa pathologie mais également de partager ou rappeler quelques conseils :

- Appliquer une protection solaire, particulièrement pour préserver les zones dépigmentées.
- Limiter les frottements du quotidien qui peuvent générer un phénomène de Koebner : se sécher en tamponnant et non en frottant la serviette suite à la douche, éviter le frottement de vêtements et bijoux au contact de la peau, limiter le frottement de la brosse à dents avec la commissure des lèvres, identifier et supprimer des tics gestuels...
- Orienter vers le maquillage correcteur si la personne souhaite camoufler ses lésions (252).

Par ailleurs, ce moment d'échange entre pharmacien et patient pourra être l'occasion de rediriger ce dernier vers des associations comme l'**Association Française du Vitiligo (AFV)** qui offre un réel accompagnement pour cette pathologie parfois psychologiquement difficile (253). Ainsi, l'association propose, entre autres, :

- Un soutien et une écoute aux patients via une permanence téléphonique hebdomadaire.
- L'organisation des Rencontres Annuelles du Vitiligo afin d'offrir un moment d'échange et de partage autour de la maladie.
- Des groupes de parole et de partage pour échanger entre personnes malades autour de problématiques variées.
- Des ateliers de maquillage correcteur.

L'AFV a également pour objectifs de promouvoir la recherche scientifique, de représenter les patients auprès des institutions et de sensibiliser le grand public à la maladie. En effet, c'est souvent la méconnaissance de la maladie qui peut être à l'origine de critiques et donc à la souffrance des patients. Des campagnes d'affichage (voir **Figure 40**) sont ainsi renouvelées chaque année, pour donner de la visibilité aux patients et leur permettre d'être mieux acceptés dans la société. Il s'agit, tout comme le développement de nouveaux traitements, d'un enjeu clé pour permettre aux patients de mieux vivre leur maladie.



Figure 40 : Campagne d'affichage pour le vitiligo menée en 2022, 2023 et 2024 (254).

**Annexes**

**Annexe 1 : Vitiligo Area Scoring Index (VASI) (20)**

<b>a</b>	Regions	Surface (hands units)		Residual Depigmentation			
	Hands	<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 5px;">+</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; height: 100px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin-right: 5px;">↓</div> </div>
	Upper Extremities	<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>	
	Trunk	<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>	
	Lower extremities	<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>	
	Feet	<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>	
							<b>Total Score (0-100)</b>

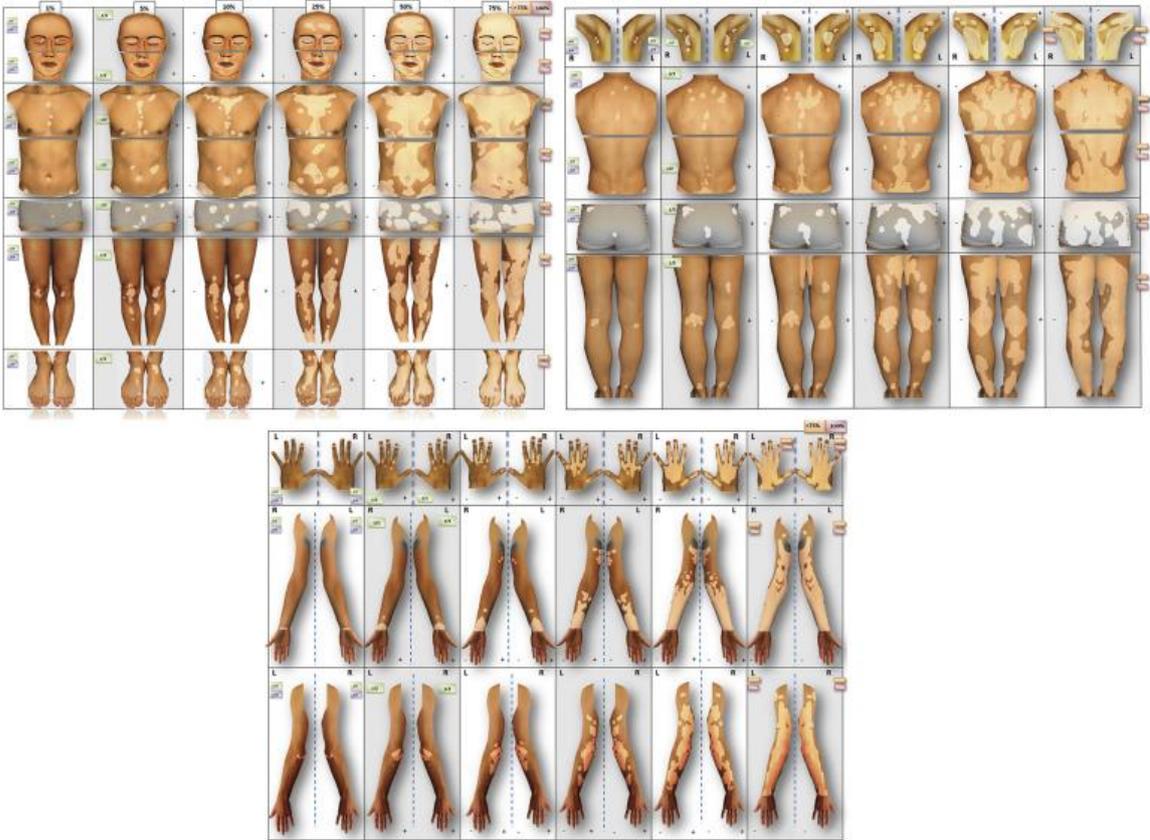
**Vitiligo Area Scoring Index**

Face and neck can be assessed separately

One hand unit, which encompasses the palm plus the volar surface of all digits, is approximately 1% of the total body surface area

The extent of residual depigmentation within each hand unit-measured patch (possible values of 0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 100% (see atlas Hamzavi et al., 2004)

Annexe 2 : Vitiligo Extent Score (VES) (255)

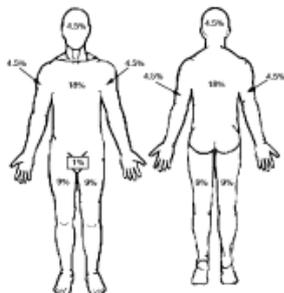


Copyright © 2015 Nanja van Geel, Reinhart Speeckaert. All rights reserved.

### Annexe 3 : Vitiligo European Task Force (VETF) (20)

The patient's palm including digits averages 1% of BSA (body surface area)

Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure; if any, indicate halo nevi



#### General recommendations

Hands and feet are included in evaluation of extent in arms and legs, but evaluated separately and globally for staging and spreading (i.e. hands and feet must be staged separately/globally as one area). Staging and Spreading can be assessed simultaneously using a Wood's lamp. Use largest patch in each territory

#### Recommendations to assess extent:

The patient's palm including digits averages 1% of BSA (body surface area). Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure; if any, indicate halo nevi. If child under 5, head and neck totals 18% (9% front and back); legs 13.5 % each (6.75% front and back); no change in other parts.

#### Recommendation to assess stage using Wood's lamp (with magnifying lens)

Stage 0: normal pigmentation (no depigmentation in area graded)

Stage 1: incomplete pigmentation (incl. spottily depigmentation, trichome and homogeneous pigmentation. A few white hairs at this stage do not change stage grading)

Stage 2: complete depigmentation; a few white hairs at this stage do not change stage grading

Stage 3: partial hair whitening <30%;

Stage 4: complete hair whitening

#### Recommendation to assess spreading

First, look at patch limits using natural light. Second compare with Wood's lamp limits.

Score: 0 means similar limits

Score: 1 means progressive vitiligo (ongoing subclinical depigmentation)

Score: -1 means regressive vitiligo (ongoing subclinical repigmentation)

Area	% Area	Staging* (0-4)	Spreading* (-1 +1)
Head and neck(0-9%)			
Trunk (0-36%)			
Arms (0-18%)			
Legs (0-36%)			
Hands and feet			
Totals (0-100%)		0-20	(-5 +5)

\*largest patch in each area

## Annexe 4 : Dermatology Life Quality Index (DLQI) (256)

### Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **géné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?  
 3 Oui     0 Non     0 Non concerné(e)  
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?  
 2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?  
 3 Enormément     2 Beaucoup     1 Un peu     0 Pas du tout     0 Non concerné(e)

Score final DLQI : ..... (0-30)

## Bibliographie

1. Millington GWM, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol.* sept 2007;46(9):990-5.
2. Psoriasis Vitiligo Schweiz - Le vitiligo dans l'histoire [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.spvg.ch/fr/vitiligo2/welt-vitiligo-tag/le-vitiligo-dans-l-histoire>
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology.* 2020;236(6):571-92.
4. van Geel N, Speeckaert R, Taïeb A, Ezzedine K, Lim HW, Pandya AG, 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(11):2173-84.
5. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Proband and Their Families. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):208-14.
6. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 1 sept 2011;65(3):473-91.
7. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol.* 2021;48(3):252-70.
8. Pahwa P, Mehta M, Khaitan BK, Sharma VK, Ramam M. The psychosocial impact of vitiligo in Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1 sept 2013;79:679.
9. Dolatshahi M, Ghazi P, Feizy V, Hemami MR. Life quality assessment among patients with vitiligo: Comparison of married and single patients in Iran. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1 nov 2008;74:700.
10. Inserm [Internet]. [cité 20 avr 2025]. Vitiligo · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/vitiligo/>
11. Patterns of Vitiligo [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.umassmed.edu/vitiligo/blog/blog-posts/1/2020/05/patterns-of-vitiligo/>
12. Al Aboud DM, Gossman W. Wood's Light. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537193/>
13. humans.txt. Vitiligo Bordeaux [Internet]. 2021 [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://vitiligo-bordeaux.org/fr/le-vitiligo/sympt%C3%B4mes-du-vitiligo>
14. Delgado P, Crumpton K. A practical guide to vitiligo differential diagnoses in primary care. *Nurse Pract.* nov 2021;46(11):29.
15. Jin Y, Santorico SA, Spritz RA. Pediatric to Adult Shift in Vitiligo Onset Suggests Altered Environmental Triggering. *J Invest Dermatol.* 1 janv 2020;140(1):241-243.e4.
16. Pourang A, Kohli I, Ezekwe N, Parks-Miller A, Mohammad TF, Huggins RH, et al. Reliability of the Vitiligo Area Scoring Index measurement tool for vitiligo. *JAAD Int.* 27 juin 2023;16:206-13.
17. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool: The Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 juin 2004 [cité 30 nov 2024];140(6). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.140.6.677>
18. van Geel N, Duponselle J, Delbaere L, Herbelet S, Eleftheriadou V, Ezzedine K, et al. Clinician-reported outcome measures for the assessment of vitiligo: A scoping review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(11):2231-42.
19. Home Page - Vitiligo Calculator [Internet]. [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.vitiligo-calculator.com/>
20. Seneschal J, Boniface K. A Score with a VESTed Interest in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1 mai 2016;136(5):902-4.
21. Bhor U, Pande S. Scoring systems in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1 juill 2006;72:315.

22. Silpa-archa N, Pruksaeakanan C, Angkoolpakdeekul N, Chaiyabutr C, Kulthanan K, Ratta-apha W, et al. Relationship Between Depression and Quality of Life Among Vitiligo Patients: A Self-assessment Questionnaire-based Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 4 août 2020;13:511-20.
23. Latarjet J. Fiche 3 - Anatomie, physiologie et rôles de la peau.
24. Bessaguet F, Seuve É, Desmoulière A. La peau. *Actual Pharm*. 1 avr 2022;61(615):57-61.
25. 3-structuredelapeau.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/3-structuredelapeau.pdf>
26. Démarchez M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 15 mars 2025]. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
27. ResearchGate [Internet]. [cité 20 avr 2025]. Figure 1.2 : Illustration de l'épiderme reprenant ses divers composés... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Illustration-de-lepiderme-reprenant-ses-divers-composes-cellulaires-ainsi-que-les\\_fig4\\_349180505](https://www.researchgate.net/figure/Illustration-de-lepiderme-reprenant-ses-divers-composes-cellulaires-ainsi-que-les_fig4_349180505)
28. Démarchez M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 15 mars 2025]. La jonction dermo-épidermique. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
29. Démarchez M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 15 mars 2025]. Le mélanocyte et la pigmentation. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
30. Delevoye C, Giordano F, Niel G van, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes - L'échiquier de la pigmentation. *médecine/sciences*. 1 févr 2011;27(2):153-62.
31. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1 févr 2021;141(2):265-73.
32. Roberts GH, Santorico SA, Spritz RA. The Genetic Architecture of Vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 4 déc 2019;33(1):8.
33. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 1 sept 2011;65(3):473-91.
34. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Proband and Their Families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-14.
35. Ferguson J, Eleftheriadou V, Nesnas J. Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer in People with Vitiligo: United Kingdom Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 1 nov 2023;143(11):2204-10.
36. Wang J, Pan Y, Wei G, Mao H, Liu R, He Y. Damage-associated molecular patterns in vitiligo: igniter fuse from oxidative stress to melanocyte loss. *Redox Rep Commun Free Radic Res*. 27(1):193-9.
37. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran AV, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*. 2013;22(4):245-50.
38. Chang WL, Ko CH. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Cells*. 19 mars 2023;12(6):936.
39. Białczyk A, Wełniak A, Kamińska B, Czajkowski R. Oxidative Stress and Potential Antioxidant Therapies in Vitiligo: A Narrative Review. *Mol Diagn Ther*. 2023;27(6):723-39.
40. Song P, Zhang W, Guo S, Wang G, Gao T, Li C, et al. Membranal Expression of Calreticulin Induced by Unfolded Protein Response in Melanocytes: A Mechanism Underlying Oxidative Stress-Induced Autoimmunity in Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1 juill 2024;144(7):1622-1632.e5.
41. Faraj S, Kemp EH, Gawkrödger DJ. Patho-immunological mechanisms of vitiligo: the role of the innate and adaptive immunities and environmental stress factors. *Clin Exp Immunol*. 5 déc 2021;207(1):27-43.
42. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol*. 2021;48(3):252-70.

43. Boniface K, Passeron T, Seneschal J, Tulic MK. Targeting Innate Immunity to Combat Cutaneous Stress: The Vitiligo Perspective. *Front Immunol.* 14 avr 2021;12:613056.
44. Norris DA, Kissinger RMark, Naughton GM, Bystryn JClaude. Evidence for Immunologic Mechanisms in Human Vitiligo: Patients' Sera Induce Damage to Human Melanocytes In Vitro by Complement-Mediated Damage and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *J Invest Dermatol.* 1 juin 1988;90(6):783-9.
45. Faraj S, Kemp EH, Gawkrödger DJ. Patho-immunological mechanisms of vitiligo: the role of the innate and adaptive immunities and environmental stress factors. *Clin Exp Immunol.* 5 déc 2021;207(1):27-43.
46. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol.* 26 avr 2020;38:621-48.
47. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquél A, Luci C, Cardot-Leccia N, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun.* 16 mai 2019;10:2178.
48. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1 févr 2007;56(2):274-8.
49. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(3):564-73.
50. Zhang X, Lei L, Jiang L, Fu C, Huang J, Hu Y, et al. Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon. *Exp Dermatol.* 2023;32(4):310-23.
51. Inserm [Internet]. [cité 6 mars 2025]. Les acariens suspectés d'induire le vitiligo chez certains patients · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/les-acariens-suspectes-dinduire-le-vitiligo-chez-certains-patients/>
52. Bziouche H, Boniface K, Drullion C, Marchetti S, Chignon-Sicard B, Sormani L, et al. Impact of house dust mite in vitiligo skin: environmental contribution to increased cutaneous immunity and melanocyte detachment. *Br J Dermatol.* 1 sept 2023;189(3):312-27.
53. ComPaRe en quelques mots [Internet]. ComPaRe - Communauté de Patients pour la Recherche. [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: <https://compare.aphp.fr/compare-en-quelques-mots/>
54. Condamina M, Shourick J, Seneschal J, Sbidian E, Andreu N, Pane I, et al. Factors associated with perceived stress in patients with vitiligo in the ComPaRe e-cohort. *J Am Acad Dermatol.* 1 mars 2022;86(3):696-8.
55. The relationship between stress and vitiligo: Evaluating perceived stress and electronic medical record data - PMC [Internet]. [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6984686/>
56. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna M l., De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):5-19.
57. Oiso N, Suzuki T, Wataya-kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol.* 2013;40(5):344-54.
58. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol.* 1 janv 2022;186(1):18-29.
59. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo - Böhm - 2022 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Wiley Online Library. [cité 5 oct 2024]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.14713>
60. Cortisone et corticoïdes [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille5/CORTICOIDES.htm>
61. fichier\_these\_final\_jb481f6.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.sfm.org/data/generateur/generateur\\_fiche/1381/fichier\\_these\\_final\\_jb481f6.pdf](https://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/1381/fichier_these_final_jb481f6.pdf)
62. Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 janv 2004;131(1):39-48.

63. Tilles G. Les dermocorticoïdes en 1952, une révolution en dermatologie. *Presse Médicale*. sept 2005;34(15):1111-2.
64. McKenzie AW. Comparison of steroids by vasoconstriction. *Br J Dermatol*. 1 mars 1966;78(3):182-3.
65. Lebrun-Vignes, Chosidow. Dermocorticoïdes. Elsevier-Masson [Internet]. 2014 [cité 5 oct 2024]; Disponible sur: [https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/05/19.2\\_Corticoides\\_locaux.pdf](https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/05/19.2_Corticoides_locaux.pdf)
66. humans.txt. Vitiligo Bordeaux [Internet]. 2021 [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://vitiligo-bordeaux.org/fr/le-vitiligo/traitements-locaux-du-vitiligo>
67. Seneschal J, Speeckaert R, Taïeb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, 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 JEADV*. nov 2023;37(11):2185-95.
68. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 1 févr 2007;56(2):236-41.
69. Mumtaz H, Anis S, Akhtar A, Rubab M, Zafar A, Niazi N, et al. Efficacy of Tacrolimus Versus Clobetasol in the Treatment of Vitiligo. *Cureus*. 8 déc 2020;12(12):e11985.
70. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):237-50.
71. Poshekhontseva VYu, Fokina VV, Tarlachkov SV, Machulin AV, Shutov AA, Donova MV. Streptomyces tsukubensis VKM Ac-2618D—an Effective Producer of Tacrolimus. *Appl Biochem Microbiol*. 2021;57(9):939-48.
72. Gros F, Fournel S, Liégeois S, Richard D, Soulas-Sprauel P. Atlas d'immunologie : de la détection du danger à l'immunothérapie. DUNOD; 2018.
73. Streptomyces Tsukubaensis - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/streptomyces-tsukubaensis>
74. Bennett J, Cassidy H, Slattery C, Ryan MP, McMorrow T. Tacrolimus Modulates TGF- $\beta$  Signaling to Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *J Clin Med*. mai 2016;5(5):50.
75. Xu AE, Zhang DM, Wei XD, Huang B, Lu LJ. Efficacy and safety of tacrolimus cream 0.1% in the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol*. 2009;48(1):86-90.
76. Hartmann A, Bröcker EB, Hamm H. Occlusive Treatment Enhances Efficacy of Tacrolimus 0.1% Ointment in Adult Patients with Vitiligo: Results of a Placebo-controlled 12-month Prospective Study. *Acta Derm Venereol*. 17 juin 2008;88(5):474-9.
77. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 1 août 2019;155(8):929-38.
78. Duplaine A, Andreu N, Maillard H, Droitcourt C, Passeron T, Seneschal J, et al. VITAC : étude multicentrique randomisée évaluant l'efficacité du tacrolimus pommade 0,1 % versus placebo dans le vitiligo non-segmentaire du visage de l'adulte. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2020;147(12, Supplement):A120.
79. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Bahadoran P, et al. Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol*. avr 2015;135(4):970-4.
80. protopic-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/protopic-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/protopic-epar-product-information_fr.pdf)
81. SFD | Cadre de prescription compassionnelle de tacrolimus 0,1%, pommade [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/actualite/530-cadre-de-prescription-compassionnelle-de-tacrolimus-01-pommade>
82. 20240321-cpc-tacrolimus-put-sp.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/03/21/20240321-cpc-tacrolimus-put-sp.pdf>

83. Elidel-PM-F-2020-01-16.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://bauschhealth.ca/wp-content/uploads/2023/02/Elidel-PM-F-2020-01-16.pdf>
84. Ahn D, Robinson CA. Pimecrolimus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545135/>
85. Opzelura | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opzelura>
86. Luo Y, Alexander M, Gadina M, O'Shea JJ, Meylan F, Schwartz DM. JAK-STAT signaling in human disease: From genetic syndromes to clinical inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2021;148(4):911-25.
87. Grand Angle [Internet]. 00:00:00+02 [cité 10 nov 2024]. Cytokines, récepteurs des cytokines et voies de signalisation intracellulaire. Disponible sur: [https://guides.jle.com/guide\\_dermato/doc/cytokines-recepteurs-des-cytokines-et-voies-de-signalisation-intracellulaire\\_1644/grandangle\\_article.dhtml](https://guides.jle.com/guide_dermato/doc/cytokines-recepteurs-des-cytokines-et-voies-de-signalisation-intracellulaire_1644/grandangle_article.dhtml)
88. Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, Tillman H, Picarsic J, Bassett R, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 11 juill 2019;134(2):147-59.
89. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 Is Critical for the Progression and Maintenance of Depigmentation in a Mouse Model of Vitiligo. *Sci Transl Med* [Internet]. 12 févr 2014 [cité 29 oct 2024];6(223). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3007811>
90. Incyte Corporation. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 2 (TRuE-V2): A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled, Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream Followed by an Extension Period in Participants With Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 août [cité 30 oct 2024]. Report No.: NCT04057573. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04057573>
91. Incyte Corporation. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 (TRuE-V1): A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled, Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream Followed by an Extension Period in Participants With Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 août [cité 30 oct 2024]. Report No.: NCT04052425. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04052425>
92. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med.* 19 oct 2022;387(16):1445-55.
93. CT-20353\_OPZELURA\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT20353.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20353\\_OPZELURA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20353.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20353_OPZELURA_PIC_INS_AvisDef_CT20353.pdf)
94. Research C for DE and. FDA approves topical treatment addressing repigmentation in vitiligo in patients aged 12 and older. FDA [Internet]. 8 sept 2024 [cité 14 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-topical-treatment-addressing-repigmentation-vitiligo-patients-aged-12-and-older>
95. opzelura-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/opzelura-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/opzelura-epar-product-information_fr.pdf)
96. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 oct 2024]. OPZELURA (ruxolitinib) - Vitiligo. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3471700/fr/opzelura-ruxolitinib-vitiligo](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471700/fr/opzelura-ruxolitinib-vitiligo)
97. VIDAL [Internet]. [cité 14 oct 2024]. OPZELURA : crème de ruxolitinib pour traiter le vitiligo. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30671-opzelura-creme-de-ruxolitinib-pour-traiter-le-vitiligo.html>
98. Meddispar - 3400930276129 - OPZELURA [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/OPZELURA-15-T-1/\(type\)/letter/\(value\)/O/\(cip\)/3400930276129#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/OPZELURA-15-T-1/(type)/letter/(value)/O/(cip)/3400930276129#nav-buttons)
99. 527\_ordo-opzelura.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.sfdermato.org/upload/news/527\\_ordo-opzelura.pdf](https://www.sfdermato.org/upload/news/527_ordo-opzelura.pdf)
100. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral Mini-Pulse Therapy with Betamethasone in Vitiligo Patients Having Extensive or Fast-Spreading Disease. *Int J Dermatol.* 1993;32(10):753-7.
101. Radakovic-Fijan S, Fürsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1 mai 2001;44(5):814-7.

102. Low-Dose Oral Mini-Pulse Dexamethasone Therapy in Progressive Unstable Vitiligo - Amrinder J. Kanwar, Rahul Mahajan, Davinder Parsad, 2013 [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: [https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7750.2013.12053?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7750.2013.12053?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
103. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE EG 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62824288&typedoc=R>
104. Full Text PDF [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jdv.19451>
105. PubMed Central (PMC) [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Use of Azathioprine in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9184176/>
106. Patra S, Khaitan BK, Sharma VK, Khanna N. A randomized comparative study of the effect of betamethasone oral mini-pulse therapy versus oral azathioprine in progressive nonsegmental vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1 sept 2021;85(3):728-9.
107. Jawade S, Saoji V, Madke B, Singh A. Comparison of Oral Azathioprine and Oral Mini Pulse Steroid in the Treatment of Vitiligo: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *Indian J Dermatol*. 2023;68(6):591-7.
108. Madarkar M, Ankad BS, Manjula R. Comparative Study of Safety and Efficacy of Oral Betamethasone Pulse Therapy and Azathioprine in Vitiligo. *Clin Dermatol Rev*. déc 2019;3(2):121.
109. Colombo D, Pietro AD, Colombo D, Pietro AD. Systemic Cyclosporin in the Treatment of Psoriasis. In: *Psoriasis* [Internet]. IntechOpen; 2012 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/28312>
110. Lassila M, Santisteban J, Finckenberg P, Salmenperä P, Riutta A, Moilanen E, et al. Vascular changes in cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on high-sodium diet. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. mars 2001;52(1):21-38.
111. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1 sept 2019;85:528.
112. Mehta H, Kumar S, Parsad D, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS. Oral cyclosporine is effective in stabilizing active vitiligo: Results of a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2021;34(5):e15033.
113. 7 Mechanism of action of methotrexate | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-methotrexate\\_fig5\\_237152278](https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-methotrexate_fig5_237152278)
114. AlGhamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm J SPJ*. oct 2013;21(4):423-4.
115. Merhi R, Andreu N, Gey A, Ballanger-Désolneux F, Boniface K, Seneschal J. Efficacité et tolérance du méthotrexate dans le vitiligo : étude rétrospective, monocentrique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2020;147(12, Supplement):A105.
116. Guyon M, Merhi R, Andreu N, Gey A, Desolneux FB, Boniface K, et al. Association corticothérapie générale mini-pulse et méthotrexate pour la prise en charge du vitiligo. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. 1 nov 2022;2(8, Supplement 1):A310-1.
117. Résumé des caractéristiques du produit - MYNOCINE 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60929447&typedoc=R>
118. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. What is behind the non-antibiotic properties of minocycline? *Pharmacol Res*. janv 2013;67(1):18-30.
119. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1 janv 2014;80:29.

120. The symbiosis of phototherapy and photoimmunology - ScienceDirect [Internet]. [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X16301353?via%3Dihub>
121. Myers E, Kheradmand S, Miller R. An Update on Narrowband Ultraviolet B Therapy for the Treatment of Skin Diseases. *Cureus*. 13(11):e19182.
122. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med*. août 2021;22(2):797.
123. Structure du psoralène et du 8-méthoxypsoralène | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Structure-du-psoralene-et-du-8-methoxypsoralene\\_fig15\\_361524490](https://www.researchgate.net/figure/Structure-du-psoralene-et-du-8-methoxypsoralene_fig15_361524490)
124. Shenoj SD, Prabhu S. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1 nov 2014;80:497.
125. Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563140/>
126. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo. *JAMA Dermatol*. juill 2017;153(7):666-74.
127. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1 mai 2017;76(5):879-88.
128. protocole-phototherapie-vitiligo-cdp-sfpd.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2025]. Disponible sur: <https://document.sfermat.org/groupe/centre-de-preuves/vitiligo/protocole-phototh%C3%A9rapie-vitiligo-cdp-sfpd.pdf>
129. Dong D, Chen S, Feng C, Xiong H, Xu X. NB-UVB Induces Melanocytic Differentiation of Human Hair Follicle Neural Crest Stem Cells. *Ann Dermatol*. 1 août 2020;32(4):289-97.
130. Myers E, Kheradmand S, Miller R. An Update on Narrowband Ultraviolet B Therapy for the Treatment of Skin Diseases. *Cureus*. 13(11):e19182.
131. Altered circulating memory T cells in vitiligo cases followed NB-UVB therapy - Lin - 2022 - Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phpp.12719>
132. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, Oh SH, Shin JH, Kang HY, et al. Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol*. mai 2020;156(5):1-9.
133. Jørgensen MG, Toyserkani NM, Egeberg A, Sørensen JA. Risk of skin cancer in patients with vitiligo in Denmark: A nationwide cohort study. *JAAD Int*. juill 2020;1(1):31-8.
134. Parsad D, Kanwar A, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(2):175-7.
135. The use of lasers in vitiligo, an overview - Post - 2022 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.18005>
136. Hartmann Schatloff D, Retamal Altbir C, Valenzuela F. The role of excimer light in dermatology: a review. *An Bras Dermatol*. 1 nov 2024;99(6):887-94.
137. Lopes C, Trevisani VFM, Melnik T. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 1 févr 2016;17(1):23-32.
138. Sun Y, Wu Y, Xiao B, Li L, Li L, Chen HD, et al. Treatment of 308-nm excimer laser on vitiligo: A systemic review of randomized controlled trials. *J Dermatol Treat*. 4 juill 2015;26(4):347-53.

139. humans.txt. Vitiligo Bordeaux [Internet]. 2021 [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://vitiligo-bordeaux.org/fr/le-vitiligo/phototh%C3%A9rapie-du-vitiligo>
140. aurelien.guiheneuf@afvitiligo.com. Photothérapie à domicile : ce qu'il faut savoir [Internet]. Association Française du Vitiligo. 2024 [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/2024/09/25/phototherapie-domicile-ce-quit-faut-savoir/>
141. Thomas KS, Batchelor JM, Akram P, Chalmers JR, Haines RH, Meakin GD, et al. Randomized controlled trial of topical corticosteroid and home-based narrowband ultraviolet B for active and limited vitiligo: results of the HI-Light Vitiligo Trial\*. *Br J Dermatol*. 1 mai 2021;184(5):828-39.
142. Liu B, Sun Y, Song J, Wu Z. Home vs hospital narrowband UVB treatment by a hand-held unit for new-onset vitiligo: A pilot randomized controlled study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(1):14-20.
143. Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, Chatenoud L, Reseghetti A, Marchesi L, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol*. 1 nov 2008;159(5):1186-91.
144. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 1 août 2019;155(8):929-38.
145. Chang HC, Sung CW. Efficacy of combination therapy of narrowband-ultraviolet B phototherapy or excimer laser with topical tacrolimus for vitiligo: An updated systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):74-7.
146. Pandya AG, Harris JE, Lebwohl M, Hamzavi IH, Butler K, Kuo FI, et al. Addition of Narrow-Band UVB Phototherapy to Ruxolitinib Cream in Patients With Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1 déc 2022;142(12):3352-3355.e4.
147. Olisova OY, Vovdenko KA, Kayumova LN, Koteneva PI, Lomonosov KM. NB-UVB and azathioprine combined therapy for patients with non-segmental vitiligo. *Exp Dermatol*. 2024;33(2):e15039.
148. El Mofty M, Essmat S, Youssef R, Sobeih S, Mahgoub D, Ossama S, et al. The role of systemic steroids and phototherapy in the treatment of stable vitiligo: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2016;29(6):406-12.
149. Lommerts J e., Uitentuis S e., Bekkenk M w., de Rie M a., Wolkerstorfer A. The role of phototherapy in the surgical treatment of vitiligo: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1427-35.
150. Cortelazzi C, Pellacani G, Raposio E, Nuzzo SD. Vitiligo management: combination of surgical treatment and phototherapy under reflectance confocal microscopy monitoring.
151. Khunger N, Kathuria SD, Ramesh V. TISSUE GRAFTS IN VITILIGO SURGERY - PAST, PRESENT, AND FUTURE. *Indian J Dermatol*. juin 2009;54(2):150.
152. Frączek A, Kasprowicz-Furmańczyk M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Surgical Treatment of Vitiligo. *Int J Environ Res Public Health*. 15 avr 2022;19(8):4812.
153. Falabella R. Treatment of Localized Vitiligo by Autologous Minigrafting. *Arch Dermatol*. 1 nov 1988;124(11):1649-55.
154. EVOLUTION AND EVALUATION OF AUTOLOGOUS MINI PUNCH GRAFTING IN VITILIGO - PMC [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2807156/>
155. Ju HJ, Bae JM, Lee RW, Kim SH, Parsad D, Pourang A, et al. Surgical Interventions for Patients With Vitiligo. *JAMA Dermatol*. mars 2021;157(3):1-10.
156. Sameem F, Sultan SJ, Ahmad QM. Split Thickness Skin Grafting in Patients with Stable Vitiligo. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2011;4(1):38-40.
157. ZOKAEI S, FARHUD DD, KEYKHAEI M, ZARIF YEGANEH M, RAHIMI H, MORAVVEJ H. Cultured Epidermal Melanocyte Transplantation in Vitiligo: A Review Article. *Iran J Public Health*. mars 2019;48(3):388-99.
158. Hong WS, Hu DN, Qian GP, McCormick SA, Xu AE. Ratio of size of recipient and donor areas in treatment of vitiligo by autologous cultured melanocyte transplantation. *Br J Dermatol*. 1 sept 2011;165(3):520-5.

159. Ramos MG, Ramos DG, Ramos CG. Evaluation of treatment response to autologous transplantation of noncultured melanocyte/keratinocyte cell suspension in patients with stable vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):312-8.
160. Bassiouny D, Esmat S. Autologous non-cultured melanocyte–keratinocyte transplantation in the treatment of vitiligo: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 26 oct 2018;11:521-40.
161. Les traitements du vitiligo [Internet]. Association Française du Vitiligo. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/comprendre-le-vitiligo/les-traitements-du-vitiligo/>
162. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1 janv 2012;78:49.
163. 103-16-2[HYDROQUINONE MONOBENZYL ETHER, N F][MP Biomedicals|monobenzone|4-(benzyloxy)phenol [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <http://en.chembase.cn/substance-133640.html>
164. MOSHER DB, PARRISH JA, FITZPATRICK TB. Monobenzylether of hydroquinone: A RETROSPECTIVE STUDY OF TREATMENT OF 18 VITILIGO PATIENTS AND A REVIEW OF THE LITERATURE. *Br J Dermatol*. 1 déc 1977;97(6):669-79.
165. Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koshoffer A, McKee MD, Boissy RE, et al. Monobenzyl Ether of Hydroquinone and 4-Tertiary Butyl Phenol Activate Markedly Different Physiological Responses in Melanocytes: Relevance to Skin Depigmentation. *J Invest Dermatol*. 1 janv 2010;130(1):211-20.
166. Q-switched laser depigmentation in vitiligo, most effective in active disease - Komen - 2013 - British Journal of Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12571>
167. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy in Dermatology. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/>
168. Van Geel N, Depaepe L, Speeckaert R. Laser (755 nm) and cryotherapy as depigmentation treatments for vitiligo: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. juin 2015;29(6):1121-7.
169. Li W, Dong P, Zhang G, Hu J, Yang S. Emerging Therapeutic Innovations for Vitiligo Treatment. *Curr Issues Mol Biol*. 14 mars 2025;47(3):191.
170. Seong SH, Oh SH. Up-and-Coming Drugs for the Treatment of Vitiligo. *Ann Dermatol*. août 2024;36(4):197-208.
171. Zhu Y, Shi Z, Xu Z, Liu S, Zhang J, Wang Q, et al. Oral tofacitinib, baricitinib and upadacitinib monotherapy for steroid-resistant vitiligo: A prospective case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(2):e128-30.
172. Seneschal J, Guyon M, Merhi R, Mazereeuw-Hautier J, Andreu N, Cazenave S, et al. Combination of Baricitinib and Phototherapy in Adults With Active Vitiligo: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 22 janv 2025 [cité 12 avr 2025]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.5737>
173. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, 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*. 1 févr 2023;88(2):395-403.
174. Osman EA. Serum s100B in Generalized Vitiligo and Its Relation to Oral Baricitinib, Narrow Band Ultraviolet (B) Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 janv [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06768840. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06768840>
175. Dermavant Sciences GmbH. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Systemic Exposure of Cerdulatinib Gel, 0.37% in Adults With Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 nov [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT04103060. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04103060>
176. CSPC Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase 2 Randomized Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SYHX1901 Tablet in Non-segmental Vitiligo Patients [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 juill [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06511739. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06511739>
177. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel, Excipient-controlled Phase II Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of SHR0302Base in Subjects With Nonsegmental Vitiligo [Internet].

clinicaltrials.gov; 2025 mars [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06790862. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06790862>

178. Pfizer. A PHASE 3 OPEN-LABEL, MULTI-CENTER EXTENSION STUDY INVESTIGATING THE SAFETY, EFFICACY, AND TOLERABILITY OF RITLECITINIB IN ADULT AND ADOLESCENT PARTICIPANTS WITH NONSEGMENTAL VITILIGO [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 déc [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06163326. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06163326>
179. Pfizer. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 52-WEEK PLACEBO-CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY WITH A DOUBLE-BLIND 52-WEEK EXTENSION PERIOD WITH RANDOMIZED DOSE UP&#x2F;DOSE DOWN TITRATION INVESTIGATING THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF RITLECITINIB IN ADULT PARTICIPANTS WITH NONSEGMENTAL VITILIGO [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 déc [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06072183. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072183>
180. Pfizer. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 52-WEEK PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF RITLECITINIB IN ADULT AND ADOLESCENT PARTICIPANTS WITH NON SEGMENTAL VITILIGO [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 févr [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT05583526. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583526>
181. Incyte Corporation. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, 52-Week, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Povorcitinib in Participants With Nonsegmental Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 mars [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06113471. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06113471>
182. Incyte Corporation. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, 52-Week, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Povorcitinib in Participants With Nonsegmental Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 mars [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06113445. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06113445>
183. AbbVie. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Adult and Adolescent Subjects With Non-Segmental Vitiligo Who Are Eligible for Systemic Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 déc [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06118411. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118411>
184. Pi Research Consultancy Center, Bangladesh. Efficacy of Tofacitinib in Vitiligo-a Randomized Controlled Trial in a Selected Tertiary Level Hospital in Dhaka [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 mars [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT05293119. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05293119>
185. Li S. Efficacy of Upadacitinib After Autologous Non-cultured Epidermal Cell Suspension Transplantation in Vitiligo Participants -- a Pilot, Random, Observer Blinded, Comparative Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 déc [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06454461. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06454461>
186. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Vitiligo Treatment by Targeting TYK2 Mediated Responses Prospective Multicentric Double Blind Interventional Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 mars [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06327321. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06327321>
187. Incyte Corporation. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Efficacy, and Safety Study of Ruxolitinib Cream in Children (6 to &lt; 12 Years Old) With Nonsegmental Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 févr [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06804811. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06804811>
188. Lau YM. A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of Topical Ruxolitinib for Face and Neck Vitiligo of Adult Chinese Patients Refractory to Topical Tacrolimus [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 déc [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT06719024. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06719024>
189. Incyte Corporation. An Open-Label, Phase 2, Safety, and Efficacy Study of Ruxolitinib Cream in Participants With Genital Vitiligo [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 avr [cité 12 avr 2025]. Report No.: NCT05750823. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05750823>
190. Giordano D, Magri F, Persechino F, Lepore A, Verde R, Capalbo A, et al. Vitiligo with Progressive Repigmentation during Secukinumab Treatment in a Patient with Psoriatic Arthritis: A Case Report. *Case Rep Dermatol.* 12 avr 2021;13(1):209-15.
191. Palazzo G. Resolution of post-adalimumab vitiligo with secukinumab in a patient with psoriasis vulgaris. *Oxf Med Case Rep.* 31 janv 2020;2020(1):omz134.

192. Speeckaert R, Mylle S, van Geel N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019;32(6):842-7.
193. University Hospital, Bordeaux. Efficacy and Tolerance of the Association of ANIFROLUMAB (300mg) IV Every Four Weeks and Phototherapy Versus Phototherapy in Adults With Progressive Vitiligo: a Randomized Double Blind Prospective, Non Comparative Proof of Concept Phase II Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 déc [cité 13 avr 2025]. Report No.: NCT05917561. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05917561>
194. University Hospital, Ghent. Pilot Trial to Determine the Efficacy of Secukinumab in Active Non-segmental Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 févr [cité 13 avr 2025]. Report No.: NCT05676333. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05676333>
195. Lee H, Cowan TL, Daniel BS, Murrell DF. A review of JAK and IL-23 inhibitors to treat vitiligo. *Australas J Dermatol.* 2023;64(2):204-12.
196. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Evaluation of AMG 714 for Vitiligo: A Phase 2a Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial (ITN086AI) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 nov [cité 13 avr 2025]. Report No.: NCT04338581. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338581>
197. Forte Biosciences, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FB102 in Patients with Non-Segmental Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 mars [cité 13 avr 2025]. Report No.: NCT06905873. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06905873>
198. Premier Specialists, Australia. Pilot Study Assessing the Effect of Tildrakizumab in Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 nov [cité 13 avr 2025]. Report No.: NCT04971200. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971200>
199. Galloway GD, Eke T, Broadway DC. Periocular Cutaneous Pigmentary Changes Associated With Bimatoprost Use. *Arch Ophthalmol.* 1 nov 2005;123(11):1609-10.
200. Anbar T, El-Ammawi T, Barakat M, Fawzy A. Skin pigmentation after NB-UVB and three analogues of prostaglandin F2 $\alpha$  in guinea pigs: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(1):28-31.
201. Scott G, Jacobs S, Leopardi S, Anthony FA, Learn D, Malaviya R, et al. Effects of PGF2 $\alpha$  on human melanocytes and regulation of the FP receptor by ultraviolet radiation. *Exp Cell Res.* 1 avr 2005;304(2):407-16.
202. Nagui NA, El-Tartoushy SA, Rashed LA, Elmasry MF. Assessment of prostaglandin F2-alpha (PGF2 $\alpha$ ) in lesional and nonlesional skin of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 2022;61(11):1390-6.
203. Zaky MS, Atallah RB, El Abasy NT Ali, Elsaie ML. Comparative study between efficacy of Excimer light with topical Tacrolimus 0.1% versus excimer light with topical Bimatoprost 0.01% in treatment of facial Vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(7):350.
204. Silpa-archa N, Likittanasombat S, Apinuntham C, Pruksaeakanan C, Charoenpipatsin N, Chaiyabutr C, et al. The efficacy of bimatoprost ophthalmic solution combined with NB-UVB phototherapy in non-segmental and segmental vitiligo: a single-blind randomized controlled study. *Sci Rep.* 20 avr 2023;13:6438.
205. Neinaa YMEH, Lotfy SS, Ghaly NR, Doghaim NN. A comparative study of combined microneedling and narrowband ultraviolet B phototherapy versus their combination with topical latanoprost in the treatment of vitiligo. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14813.
206. Abdel-latif SFA rady. Latanoprost Plus NB-UVB Versus Each Alone in Non-segmental Vitiligo: Clinical and Laboratory Evaluation [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 août [cité 6 avr 2025]. Report No.: NCT04811326. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811326>
207. Eid AA, Issa YA, Mohamed AN, Badran FK. Interleukin-9 and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in serum and suction blister fluid of nonsegmental vitiligo patients: Relation to disease severity. *Dermatol Sin.* déc 2021;39(4):192.
208. Hu Y, Qi X, Hu Y, Lu Y, Liu K, Han X, et al. Effects of CO2 fractional laser therapy on peripheral blood cytokines in patients with vitiligo. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12992.

209. Mccrann JM. A Proof of Concept, Split Study Measuring the Effectiveness of Topical ProstaglandinF2alpha, Microneedling and Excimer Laser in the Treatment of Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 août [cité 6 avr 2025]. Report No.: NCT04738149. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04738149>
210. Ali AH. Bimatoprost 0.03% Solution, NB-UVB and Fractional Carbon Dioxide Laser in Treatment of Generalized Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 mars [cité 6 avr 2025]. Report No.: NCT03487042. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03487042>
211. Ahmed NIA. Effectiveness of Microneedling and Topical Latanoprost in Treatment of Acrofacial Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 août [cité 6 avr 2025]. Report No.: NCT03611348. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03611348>
212. Ashour AMA. Efficacy of Topical 5-fluorouracil Versus Topical Latanoprost With Microneedling in Localized Stable Vitiligo: A Randomised Clinical Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 juill [cité 6 avr 2025]. Report No.: NCT05513924. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513924>
213. GAbdelsamea. Safety And Efficacy Of Topical Prostaglandin F2 $\alpha$  Analogs In Combination With Fractional CO2 Laser And 308 Excimer Light In Treatment Of Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 oct [cité 6 avr 2025]. Report No.: NCT04577027. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577027>
214. Noël M, Gagné C, Bergeron J, Jobin J, Poirier P. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis.* 10 mai 2004;3:7.
215. Agarwal P, Rashighi M, Essien KI, Richmond JM, Randall L, Pazoki-Toroudi H, et al. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol.* avr 2015;135(4):1080-8.
216. Chang Y, Li S, Guo W, Yang Y, Zhang W, Zhang Q, et al. Simvastatin Protects Human Melanocytes from H2O2-Induced Oxidative Stress by Activating Nrf2. *J Invest Dermatol.* 1 juin 2017;137(6):1286-96.
217. Hasan R, Agarwal K, Podder I, Misitzis A, Schwartz RA, Wollina U, et al. Simvastatin in vitiligo: an update with recent review of the literature. *Int J Dermatol.* 2021;60(10):e390-6.
218. Niezgoda A, Winnicki A, Krysiński J, Niezgoda P, Nowowiejska L, Czajkowski R. Topical application of simvastatin acid sodium salt and atorvastatin calcium salt in vitiligo patients. Results of the randomized, double-blind EVRAAS pilot study. *Sci Rep.* 25 juin 2024;14:14612.
219. Assessing effectiveness of adding niosomal atorvastatin 1% ointment to topical calcineurin inhibitor treatment in non-segmental vitiligo - Zartab - 2024 - *Journal of Cosmetic Dermatology - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1111/jocd.16227>
220. Nguyen S, Chuah SY, Fontas E, Khemis A, Jhingan A, Thng STG, et al. Atorvastatin in Combination With Narrowband UV-B in Adult Patients With Active Vitiligo. *JAMA Dermatol.* juin 2018;154(6):725-6.
221. Iraj F, Banihashemi SH, Faghihi G, Shahmoradi Z, Tajmirriahi N, Jazi SB. A Comparison of Betamethasone Valerate 0.1% Cream Twice Daily Plus Oral Simvastatin Versus Betamethasone Valerate 0.1% Cream Alone in the Treatment of Vitiligo Patients. *Adv Biomed Res.* 28 mars 2017;6:34.
222. Goldstein NB, Berk ZBK, Tomb LC, Hu J, Hoaglin LG, Roop DR, et al. Phosphodiesterase-4 Inhibitors Increase Pigment Cell Proliferation and Melanization in Cultured Melanocytes and within a 3-Dimensional Skin Equivalent Model. *J Invest Dermatol.* 1 avr 2025;145(4):883-96.
223. Tam I, Kahn JS, Rosmarin D. Repigmentation in a patient with vitiligo on crisaborole 2% ointment. *JAAD Case Rep.* 27 mars 2021;11:99-101.
224. Majid I, Imran S, Batool S. Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: A case series. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12923.
225. Khemis A, Fontas E, Moulin S, Montaudié H, Lacour JP, Passeron T. Apremilast in Combination with Narrowband UVB in the Treatment of Vitiligo: A 52-Week Monocentric Prospective Randomized Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 1 août 2020;140(8):1533-1537.e2.
226. Sharma S, Bhardwaj A, Dwivedi P, Yadav SS, Shamim MA, Singh S, et al. Apremilast Add-On Benefits Over Conventional Drugs (ABCD) in Unstable Non-segmental Vitiligo: A 12-Week Single-Center Randomized Controlled

- Trial. *Cureus* [Internet]. 5 avr 2023 [cité 8 avr 2025];15(4). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/145978-apremilast-add-on-benefits-over-conventional-drugs-abcd-in-unstable-non-segmental-vitiligo-a-12-week-single-center-randomized-controlled-trial>
227. Sajid M. Comparison Between Apremilast in Combination with NBUVB and NBUVB Alone in Vitiligo - a Randomized Controlled Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 mars [cité 8 avr 2025]. Report No.: NCT06593197. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06593197>
  228. University of Colorado, Denver. Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Crisaborole and PF-07038124 With and Without NBUVB in Vitiligo: A Phase 2A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 juin [cité 8 avr 2025]. Report No.: NCT05298033. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05298033>
  229. Bastonini E, Kovacs D, Raffa S, delle Macchie M, Pacifico A, Iacovelli P, et al. A protective role for autophagy in vitiligo. *Cell Death Dis.* 25 mars 2021;12(4):318.
  230. Cui T, Wang Y, Song P, Yi X, Chen J, Yang Y, et al. HSF1-Dependent Autophagy Activation Contributes to the Survival of Melanocytes Under Oxidative Stress in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1 juin 2022;142(6):1659-1669.e4.
  231. Chatterjee S, Eby JM, Al-Khami AA, Soloshchenko M, Kang HK, Kaur N, et al. A Quantitative Increase in Regulatory T Cells Controls Development of Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1 mai 2014;134(5):1285-94.
  232. Shope C. Daily Topical Rapamycin Therapy for the Treatment of Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 août [cité 10 avr 2025]. Report No.: NCT05342519. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05342519>
  233. anx\_146238\_fr.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146238/anx\\_146238\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146238/anx_146238_fr.pdf)
  234. Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D’Orazio JA. Melanocortin 1 Receptor: Structure, Function, and Regulation. *Front Genet.* 31 mai 2016;7:95.
  235. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 3 mars 2023;24(5):4910.
  236. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, Ortonne JP, Lim HW. The Efficacy of Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for Repigmentation of Vitiligo. *JAMA Dermatol.* 1 janv 2013;149(1):68-73.
  237. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo: A Randomized Multicenter Trial. *JAMA Dermatol.* 1 janv 2015;151(1):42-50.
  238. Toh JJH, Chuah SY, Jhingan A, Chong WS, Thng STG. Afamelanotide implants and narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of nonsegmental vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol.* 1 juin 2020;82(6):1517-9.
  239. Clinuvel, Inc. A Double-Arm, Open Label, Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of SCENESSE and Narrow-Band Ultraviolet B (NB-UVB) Light Versus NB-UVB Light Alone in the Treatment of Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 févr [cité 10 avr 2025]. Report No.: NCT06109649. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06109649>
  240. Clinuvel, Inc. An Open Label, Phase II Study to Assess the Changes in Pigmentation and Safety of Subcutaneous, Bioresorbable Afamelanotide Implants in the Treatment of Vitiligo on the Face [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 févr [cité 10 avr 2025]. Report No.: NCT05210582. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05210582>
  241. Harris J. Metformin as a Novel Treatment for Vitiligo by Targeting CD8+ T Cell Metabolism [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 sept [cité 18 avr 2025]. Report No.: NCT05607316. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05607316>
  242. Ramadan S. Assessment of the Combined Effect of Acitretin and Narrow Band Ultraviolet B (Nb-UVB) on the Clinical Repigmentation and on the Expression of E-cadherins in Vitiligo Lesions in Comparison to Narrow Band UVB Alone. A Pilot Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juill [cité 18 avr 2025]. Report No.: NCT04245319. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04245319>

243. Ramadan S, Zeid OA, Esmat S, Saleh NA, Assaf M, Hilal RF. Combination of acitretin and narrowband UV-B for the treatment of vitiligo: A new treatment modality with an impact on tissue E-cadherin expression. *J Am Acad Dermatol*. 1 janv 2023;88(1):241-3.
244. Dermatology Times [Internet]. 2024 [cité 18 avr 2025]. VYN201 for Vitiligo: Promising Data Showcases Potential of BET Inhibition. Disponible sur: <https://www.dermatologytimes.com/view/vyn201-for-vitiligo-promising-data-showcases-potential-of-bet-inhibition>
245. Vyne Therapeutics Inc. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Phase 2b Trial Evaluating the Efficacy, Safety & Pharmacokinetics of VYN201 Gel in the Treatment of Non Segmental Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 sept [cité 18 avr 2025]. Report No.: NCT06493578. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06493578>
246. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-6194 in Adult Participants With Non-Segmental Vitiligo [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 mars [cité 18 avr 2025]. Report No.: NCT06113328. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06113328>
247. Regazzetti C, Joly F, Marty C, Rivier M, Mehul B, Reiniche P, et al. Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol*. 1 déc 2015;135(12):3105-14.
248. Lin X, Meng X, Lin J. The possible role of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in vitiligo treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(11):2208-21.
249. MicroRNAs: Emerging players in the pathogenesis of vitiligo - PMC [Internet]. [cité 21 avr 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/proxy.insermbiblio.inist.fr/articles/PMC9523438/>
250. Li L. The Role of MicroRNAs in Vitiligo: Regulators and Therapeutic Targets. *Ann Dermatol*. déc 2020;32(6):441-51.
251. Ezzedine K, Seneschal J, Da Silva A, Préaubert N, Lamblin A, Delattre C, et al. Vitiligo patient population and disease burden in France: VIOLIN study results from the CONSTANCES cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(11):2249-58.
252. Association Française du Vitiligo [Internet]. [cité 27 avr 2025]. Nos conseils pratiques. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/vivre-avec-le-vitiligo/nos-conseils-pratiques/>
253. Association Française du Vitiligo [Internet]. [cité 27 avr 2025]. Accueil. Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/>
254. aurelien.guiheneuf@afvitiligo.com. Association Française du Vitiligo. 2024 [cité 27 avr 2025]. Nouvelle campagne d'affichage pour le vitiligo en France cet été! Disponible sur: <https://www.afvitiligo.com/2024/08/03/nouvelle-campagne-affichage-vitiligo-france-cet-ete/>
255. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol*. 1 mai 2016;136(5):978-84.
256. dlqi-bbfd6e5efebddec92aaf981ab754a292.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/dlqi-bbfd6e5efebddec92aaf981ab754a292.pdf>

## **Titre : Traitements actuels et futurs du vitiligo**

### **Résumé en français :**

Le vitiligo est une maladie auto-immune touchant 0,5 à 2 % de la population mondiale. Cette maladie se caractérise par l'apparition de taches blanches suite à la destruction des mélanocytes, cellules responsables de la pigmentation de la peau. La physiopathologie du vitiligo fait intervenir plusieurs facteurs : génétique, stress oxydant, acteurs de l'immunité innée et adaptative. Des facteurs environnementaux et psychiques seraient également en cause dans l'apparition de la maladie.

Ne causant pas d'incapacité fonctionnelle, le vitiligo n'a jamais été un enjeu de recherche majeur, laissant parfois les patients sans traitement, malgré des options thérapeutiques existantes mais souvent méconnues et ne disposant pas d'AMM. L'arrivée sur le marché d'un inhibiteur de JAK, le ruxolitinib, spécifiquement indiqué dans le traitement du vitiligo, ouvre la voie vers de nouvelles possibilités thérapeutiques. Des essais cliniques, explorant de multiples pistes sont également en cours, avec l'espoir de pouvoir traiter au mieux cette maladie dont le principal impact reste psychologique.

### **Mots-clés :**

- Physiopathologie
  - Mélanocytes
  - Autoimmunité
  - Dépigmentation
- 

## **Title : Current and future treatments for vitiligo**

### **Abstract :**

Vitiligo is an autoimmune disease affecting 0.5 to 2% of people worldwide. This disease is characterized by the appearance of white patches following the destruction of melanocytes, which are responsible for skin pigmentation. The physiopathology of vitiligo involves several factors : genetic, oxidative stress, and actors of innate and adaptive immunity. Environmental and psychological factors are also suspected to be involved in the onset of the disease.

Vitiligo does not cause physical complications or functional disability. Because of that, vitiligo has never been a major research issue, sometimes leaving patients without treatment, despite existing but often unrecognized and unapproved therapeutic options. The arrival of ruxolitinib, a JAK inhibitor specifically indicated for the treatment of vitiligo, opens the road to new therapeutic possibilities. Clinical trials exploring multiple therapeutic avenues are also underway, with the hope of being able to treat this disease with better results, whose main impact remains psychological.

### **Key words :**

- Physiopathology
- Melanocytes
- Autoimmunity
- Depigmentation