

## À PROPOS DE L'AUTEUR

### Sameh Hanna, M.D.

Le Dr Hanna a grandi à Toronto, mais a suivi sa formation médicale et sa spécialisation en dermatologie aux États-Unis. Il y a exercé pendant près de dix ans avant de revenir à Toronto pour ouvrir son cabinet de dermatologie. Le Dr Hanna pratique la dermatologie médicale, esthétique et expérimentale depuis plus de 20 ans. Il est le directeur médical de Dermatology on Bloor, un grand cabinet de dermatologie monospécialisé situé au centre-ville de Toronto. Il est membre auxiliaire du corps professoral clinique dans la division de dermatologie du département de médecine de l'université de Toronto, où il est coresponsable de l'enseignement médical de premier cycle. Il est ancien président de la Société dermatologique de Toronto, siège au conseil de la section de dermatologie de l'Association médicale de l'Ontario, a été secrétaire de l'Association canadienne de dermatologie et y a présidé de nombreux comités.

*Affiliations de l'auteur* : Directeur médical, Dermatology on Bloor



# Avancées dans le domaine du vitiligo : physiopathologie, conséquence psychosociale et thérapie émergente

## Introduction

Le vitiligo est une maladie chronique auto-immune de la peau qui touche environ 0,5 à 2 % de la population mondiale. Il se caractérise par la perte des mélanocytes producteurs de pigments, ce qui se traduit par des taches dépigmentées sur la peau. Il touche indifféremment tous les sexes et toutes les couleurs de peau. Bien qu'il puisse apparaître à tout âge, 50 % des personnes touchées voient leur maladie se manifester avant l'âge de 20 ans.<sup>2</sup> Les progrès récents de la recherche sur le vitiligo ont permis de mieux comprendre sa physiopathologie, son épidémiologie et son impact psychosocial sur les patients. Alors que les options thérapeutiques traditionnelles n'ont eu qu'un effet limité, plusieurs thérapies émergentes sont en cours de développement et pourraient bientôt être disponibles pour les patients canadiens atteints de vitiligo.

Le vitiligo est principalement classé en deux types morphologiques : le vitiligo non segmentaire et le vitiligo segmentaire. Le vitiligo non segmentaire est la présentation la plus courante. Le vitiligo segmentaire se caractérise par des taches dépigmentées qui apparaissent selon un motif de distribution en lignes

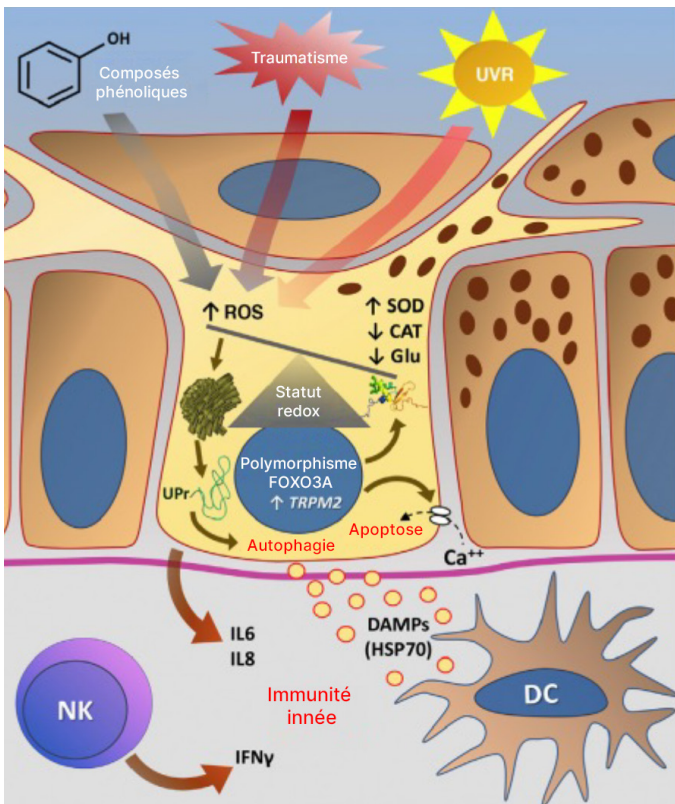
de Blaschko. Ces taches dépigmentées peuvent être uniques ou multiples. Le vitiligo segmentaire ne concerne que 5 % des adultes atteints de vitiligo, cependant, jusqu'à 20 % des enfants en sont atteints. Le vitiligo segmentaire n'est pas associé à une maladie thyroïdienne ou à d'autres affections auto-immunes concomitantes.<sup>1</sup>

## Physiopathologie du vitiligo

Les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie du vitiligo ont mis en évidence sa nature auto-immune, qui implique des interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.

### Le dérèglement immunologique<sup>3</sup> :

L'un des piliers de la physiopathologie du vitiligo est le rôle du système immunitaire dans la destruction des mélanocytes. Les modifications de l'immunité innée et adaptative participent à la physiopathologie du vitiligo.



**Figure 1 :** Représentation du stress oxydatif et de l'activation de l'immunité innée dans le vitiligo. CAT, catalase; DAMPs, motifs moléculaires associés aux dommages (damage-associated molecular patterns); DC, cellules dendritiques; *FOXO3A*, *forkhead transcription factor 3A*; Glu, glutathione; IL, interleukine; NK, cellules tueuses naturelles (natural killer cells); ROS, espèce réactive de l'oxygène (reactive oxygen species); SOD, superoxyde dismutase; TRPM2, Membre-2 de la sous-famille M de canaux cationiques à potentiel de récepteur transitoire (transient receptor potential cation channel subfamily M member 2); UPr, protéines non repliées (unfolded proteins); UVR, rayons ultraviolets.<sup>3</sup>

### L'immunité innée :

- Dans le vitiligo, le système immunitaire inné semble être le lien entre le stress oxydatif (**voir figure 1**) et l'immunité adaptative.
- Des cellules tueuses naturelles (NK) activées CD56+/granzyme B+ et des cellules productrices d'interféron (IFN)- $\gamma$  ont été identifiées dans le sang et la peau non lésionnelle de patients atteints de vitiligo.
- Une augmentation des cytokines pro-inflammatoires est constatée dans le sérum et la peau de ces patients, notamment les interleukines (IL)-1 $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, l'IL-15 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ .

### L'immunité adaptative :

- Dans le vitiligo, l'expression de l'IFN- $\gamma$  par les cellules NK activées est un événement central dans une multitude de réponses du système immunitaire adaptatif.
- Les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) CD8+ jouent un rôle majeur dans la destruction des mélanocytes dans le vitiligo. Ces Tc reconnaissent les antigènes

des mélanocytes et induisent une apoptose, ce qui entraîne la perte des mélanocytes.

- Le rôle des anticorps anti-mélanocytes est encore en cours d'élucidation. Ces anticorps apparaissent, mais leurs titres ne sont pas en corrélation avec l'activité de la maladie.
- Des niveaux élevés d'IFN- $\gamma$  ont été observés dans les lésions de vitiligo, contribuant à la dégradation des mélanocytes. L'IFN- $\gamma$  favorise l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I sur les mélanocytes, ce qui les rend plus sensibles à la cytotoxicité médiée par les Tc.
- La dérégulation des lymphocytes T régulateurs (T<sub>regs</sub>) a été impliquée dans la pathogenèse du vitiligo. La réduction de la fonction des T<sub>regs</sub> permet une activation incontrôlée des lymphocytes T autoréactifs contre les mélanocytes.

### Les facteurs génétiques<sup>4</sup> :

La susceptibilité génétique joue un rôle crucial dans le développement du vitiligo. Les progrès récents de la génomique ont permis d'identifier plusieurs gènes de susceptibilité associés à la maladie.

- Les gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA) : les variantes des gènes HLA ont été fortement liées à la susceptibilité au vitiligo. Des allèles HLA spécifiques, tels que *HLA-A02* et *HLA-DRB107* (parmi d'autres), sont associés à un risque accru de développer un vitiligo.
- Les gènes non-HLA : des études d'association à l'échelle du génome ont permis d'identifier des gènes non HLA, notamment les gènes *NACHT leucine-rich-repeat protein 1 (NLRP1)*, *Lymphoid protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22)* et *Tyrosinase (TYR)*, comme facteurs de risque génétiques potentiels pour le vitiligo. Ces gènes sont impliqués dans la régulation immunitaire et la fonction mélanocytaire.

### Le stress oxydatif et les lésions mélanocytaire<sup>3,5</sup> :

Les lésions mélanocytaires induites par le stress oxydatif constituent un mécanisme physiopathologique essentiel dans le vitiligo. Le stress oxydatif pourrait bien contribuer à de nombreux mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie. La lumière ultraviolette, l'exposition aux composés phénoliques ou les traumatismes mécaniques peuvent augmenter la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans les mélanocytes, provoquant un stress oxydatif qui peut déclencher l'apoptose et la destruction de ces cellules.

- Les ERO : des études récentes ont élucidé le rôle des ERO et leur impact sur la destruction des mélanocytes en tant que déclencheur d'une fonction

mitochondriale aberrante et en tant que déclencheur d'une multitude de réponses du système immunitaire inné.

- Le déficit en antioxydants : la peau affectée par le vitiligo présente également des niveaux réduits d'antioxydants, tels que la catalase et la superoxyde dismutase.
- La supplémentation en antioxydants : (par exemple, la superoxyde dismutase et le polypodium leucotomos) peut avoir un rôle protecteur contre les lésions des mélanocytes.

### Les interactions entre les mitochondries et les mélanocytes<sup>4</sup>

- Comme indiqué ci-dessus, le stress oxydatif peut avoir un impact à la fois sur la fonction mitochondriale et sur l'expression des gènes associés aux mitochondries.
- La perturbation de la mitophagie, un processus biochimique qui protège les cellules en éliminant les mitochondries endommagées, a été impliquée comme l'un des facteurs pathogènes du vitiligo.
- Les interactions croisées entre les mitochondries et les mélanosomes pourraient être perturbées par la modification de plusieurs gènes clés dans le cas du vitiligo.

### La neuro-immunologie<sup>4</sup> :

Des données émergentes suggèrent l'existence d'un lien entre le système nerveux et la physiopathologie du vitiligo.

- Les neurotransmetteurs et les neuropeptides : la présence de neurotransmetteurs et de neuropeptides, tels que la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine, a été démontrée dans la peau affectée par le vitiligo. Ces substances neurochimiques modulent les réponses immunitaires et la fonction des mélanocytes.
- Les interactions entre les neurones et les mélanocytes : les interactions entre les neurones et les mélanocytes, notamment la libération de neurotransmetteurs par les terminaisons nerveuses à proximité des mélanocytes, jouent un rôle dans le dysfonctionnement des mélanocytes et les réponses auto-immunes.

### Impact psychosocial du vitiligo

La nature visible du vitiligo peut avoir un impact psychosocial profond sur les personnes touchées, entraînant une diminution de la qualité de vie, la dépression, l'anxiété et l'isolement social. Les patients atteints de vitiligo souffrent d'un niveau élevé de stress et de troubles psychiatriques, en plus des problèmes physiques. La dépression, l'anxiété, les idées et

comportements suicidaires, la gêne, l'isolement social, l'inconfort, les troubles cognitifs et les limitations physiques ont été signalés chez ces patients.<sup>6</sup>

Bien que le vitiligo puisse se manifester pour l'ensemble du spectre de couleur de la peau, il affecte de manière disproportionnée les personnes dont la peau est plus richement pigmentée. Cela s'explique en partie par le fait que la dépigmentation est plus visible chez les patients dont la peau est constitutivement plus riche en mélanine. Cependant, les préjugés sociétaux et la compréhension limitée de la nature du vitiligo continuent malheureusement à jouer un rôle. Les patients atteints de vitiligo qui s'identifient comme des femmes ont tendance à ressentir des effets plus importants sur le fonctionnement psychosocial que ceux qui s'identifient comme des hommes. Ces effets sont amplifiés par l'étendue de la maladie et par l'atteinte de zones plus visibles (c'est-à-dire le visage et les mains).<sup>7</sup>

Les patients atteints de vitiligo sont plus souvent hospitalisés pour des problèmes de santé mentale que les patients non atteints de vitiligo, et leurs hospitalisations durent plus longtemps et coûtent plus cher.<sup>8</sup>

Environ 17 % des patients commencent à prendre des antidépresseurs ou des anxiolytiques dans l'année qui suit le diagnostic de vitiligo en raison d'un comportement d'automutilation consécutif au diagnostic. Les taux d'anxiété et de dépression peuvent atteindre 60 %, et des idées suicidaires peuvent apparaître chez 25 % des patients.<sup>9</sup>

Curieusement, il existe des preuves d'une relation bidirectionnelle entre le vitiligo et les diagnostics de santé mentale, en particulier la dépression majeure.<sup>10</sup>

### Traitement du vitiligo

#### Les approches thérapeutiques traditionnelles :

Il existe un large soutien pour un modèle de prise de décision partagée dans le cadre du vitiligo afin de déterminer les résultats souhaités par rapport aux résultats attendus.<sup>11</sup> La stabilisation de la maladie, la repigmentation ou, moins fréquemment, la thérapie de dépigmentation peuvent être des objectifs thérapeutiques appropriés. De plus, la cible thérapeutique peut évoluer au cours de l'évolution de la maladie et en fonction de la réponse du patient au traitement. En outre, les objectifs thérapeutiques évolueront également au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles options thérapeutiques.

**Le traitement par mini pulses oraux de stéroïdes<sup>12,13</sup> :** pour le vitiligo actif et progressif, le traitement par mini pulses oraux de stéroïdes est considéré comme le traitement standard. La posologie suggérée est la

s suivante : bétaméthasone (5 mg), dexaméthasone (2,5 à 5 mg) ou prednisone (15 à 30 mg, en fonction du poids corporel) deux fois par semaine, à raison de deux jours consécutifs par semaine, pendant une période pouvant aller jusqu'à trois mois.<sup>9</sup>

**Le méthotrexate (MTX) :** le MTX est une alternative de traitement pour la stabilisation de la maladie, mais son efficacité est moins bien établie.

**Les corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine :** les corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine restent les traitements standard du vitiligo localisé. Ces agents sont souvent utilisés en complément d'une thérapie systémique ou d'une photothérapie.

**La photothérapie par rayons ultraviolets B (UVB) à bande étroite :** la stabilisation de la maladie (par exemple, le traitement par mini pulses oraux de stéroïdes) n'est souvent pas suffisante pour induire une repigmentation. La photothérapie par UVB à bande étroite combinée (ou séquentielle) favorise efficacement la repigmentation des lésions de vitiligo. Bien que la photothérapie par UVB à bande étroite soit considérée comme le traitement standard de première intention pour la repigmentation dans certaines lignes directrices publiées<sup>14</sup>, l'accès et la commodité peuvent dans une certaine mesure en limiter l'utilité.

**Le laser Excimer :** la thérapie au laser Excimer est une option thérapeutique qui délivre une lumière UVB ciblée sur les zones dépigmentées, ce qui donne de meilleurs résultats pour le vitiligo segmentaire.

**Le polypodium leucotomos et la SOD :** le polypodium leucotomos, un antioxydant photoprotecteur administré par voie orale, a été utilisé comme thérapie adjuvante pour les patients atteints de vitiligo et traités par photothérapie. Les taux de repigmentation sont plus élevés avec une thérapie associant le polypodium leucotomos à du psoralène et des UVA (PUVA) ou à une photothérapie par UVB à bande étroite qu'avec la photochimiothérapie ou la photothérapie par UVB à bande étroite seule.<sup>15</sup>

## Les traitements émergents du vitiligo :

Au fur et à mesure que notre compréhension de la pathogenèse du vitiligo progresse, des thérapies plus ciblées sont mises au point. Par exemple, les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) pourraient représenter une avancée potentielle dans le traitement du vitiligo, des essais cliniques récents ayant démontré leur efficacité dans la repigmentation.

**Le ruxolitinib topique :** approuvée pour le traitement du vitiligo dans l'Union européenne et aux États-Unis, la crème topique de ruxolitinib offre d'excellents taux de repigmentation. Toutefois, les attentes des patients et des médecins doivent être

conciliées, car une repigmentation significative peut prendre jusqu'à 24 mois. Dans une récente présentation d'affiche, les patients qui ne présentaient pas de repigmentation significative après 24 semaines et qui avaient poursuivi le traitement par ruxolitinib, ont atteint des taux de repigmentation élevés après 52 et 104 semaines.<sup>16</sup>

**Le povorcitinib :** le povorcitinib est un inhibiteur sélectif de JAK 1 administré par voie orale. Les résultats d'une étude de phase 2b, contrôlée par placebo, portant sur 171 patients, ont montré des taux significatifs de repigmentation (mesurés par l'indice de surface totale du vitiligo et l'indice de surface du vitiligo facial) à la semaine 24, qui ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 52. De manière significative, cette réponse s'est maintenue à un taux élevé au cours d'une période de retrait de 24 semaines. Les évaluations de l'innocuité ont été cohérentes avec la classe de médicaments inhibiteurs sélectifs de JAK.<sup>17</sup>

**L'upadacitinib :** l'upadacitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK 1 (déjà autorisé au Canada pour la dermatite atopique, les maladies inflammatoires de l'intestin et les arthrites inflammatoires), dont les essais de phase 2 se sont révélés prometteurs dans le cadre du vitiligo.<sup>18</sup>

**Le ritlecitinib :** le ritlecitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK3/TEC qui devrait être approuvé pour l'alopecie areata au Canada et qui fait également l'objet d'une évaluation pour le vitiligo. Le ritlecitinib a également montré une repigmentation significative d'un point de vue statistique et clinique par rapport au placebo à la semaine 24, et « une amélioration accélérée a été observée après la semaine 28 au cours de la période d'extension ».<sup>19</sup>

**Le baricitinib :** le baricitinib, en association avec une photothérapie par UVB à bande étroite, a également montré des avantages dans une récente étude de validation de principe à double insu.<sup>20</sup>

**Les autres agents en cours de développement :** au fur et à mesure que notre compréhension des bases immunologiques du vitiligo s'améliore, de nombreux autres agents sont susceptibles d'être évalués pour leur potentiel à contrôler les effets du vitiligo. Outre les inhibiteurs de JAK, de nombreuses autres nouvelles options thérapeutiques sont en cours de développement, notamment des agonistes de la voie de signalisation Wnt, des agents ciblant les cytokines, des inducteurs de Treg et des agents anti-IL-15.<sup>21</sup>

Les options chirurgicales pour le vitiligo, telles que la greffe poinçon, peuvent être bénéfiques. En outre, des développements plus récents dans les techniques de transplantation de mélanocytes autologues, telles que la suspension épidermique non cultivée et l'extraction d'unités folliculaires, pourraient constituer des alternatives procédurales à l'avenir.



## Conclusion

Les avancées récentes de la recherche sur le vitiligo ont permis de mieux comprendre la physiopathologie, l'épidémiologie et l'impact psychosocial de la maladie sur les patients. Ces connaissances ont ouvert la voie à des thérapies innovantes qui offrent de nouvelles approches plus ciblées pour la prise en charge du vitiligo. Si les nouvelles options thérapeutiques réduisent l'impact global du vitiligo, les efforts visant à réduire la stigmatisation et à améliorer le bien-être psychosocial des personnes touchées restent des aspects cruciaux de la prise en charge globale du vitiligo, en particulier chez les patients noirs, indigènes, hispaniques et asiatiques, ainsi que chez les autres patients de couleur.

## Références :

- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. doi:10.1159/000506103
- Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD003263. doi:10.1002/14651858
- 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*. 2022;207(1):27-43. doi:10.1093/cei/uxab002
- Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):478-490. doi:10.1016/j.abd.2021.09.008
- Kaushik H, Kumar V, Parsad D. Mitochondria-melanocyte cellular interactions: an emerging mechanism of vitiligo pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(11):2196-2207. doi:10.1111/jdv.19019
- Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):1-8. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01369.x
- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial effects of vitiligo: a systematic literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):757-774. doi:10.1007/s40257-021-00631-6
- Patel KR, Singam V, Rastogi S, Lee HH, Silverberg NB, Silverberg JL. Association of vitiligo with hospitalization for mental health disorders in US adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):191-197. doi:10.1111/jdv.15255
- Padmakar S, Murti K, Pandey K, Kumari S, Kumar R, Ali Siddiqui N, et al. Suicidal ideation associated with vitiligo - a systematic review of prevalence and assessment. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2022;17:101140. doi:10.1016/j.cegh.2022.101140
- Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Vitiligo and major depressive disorder: a bidirectional population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1371-1379. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.047
- Shourick J, Ahmed M, Seneschal J, Passeron T, Andreux N, Qureshi A, et al. Development of a shared decision-making tool in vitiligo: an international study [published correction appears in *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):200]. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):787-796. doi:10.1111/bjd.20137
- Speeckaert R, Taïeb A, Ezzedine K, Lim HW, Pandya AG, Passeron T, 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*. 37(11), 2173-2184. doi:10.1111/jdv.19451
- 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*. 37(11), 2185-2195. doi:10.1111/jdv.19450
- 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*.186(1):18-29. doi:10.1111/bjd.20596
- Moghadam PM, Rasouli SR, Gheybi F, Karimi E, Sahebkar AH. A comprehensive review on present and future of pharmacotherapy of vitiligo disease and potential therapeutic strategies. *Phytomedicine Plus*. 2023;3(2):100437. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100437>
- Wolkerstorfer A. Efficacy of prolonged ruxolitinib cream treatment for vitiligo among patients with limited or no initial response at 6 months. Oral Presentation, Late Breaking News EADV Congress, Oct 13, 2023, Berlin, Germany
- Ezzedine K. Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: 52-week results from a double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. Oral Presentation, Late Breaking News EADV Congress, Oct 13, 2023, Berlin, Germany
- Su X, Luo R, Ruan S, et al. Efficacy and tolerability of oral upadacitinib monotherapy in patients with recalcitrant vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(6):1257-1259. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.1016
- 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 [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2023 Sep;89(3):639]. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):395-403. doi:10.1016/j.jaad.2022.11.005
- Seneschal J. Efficacy and safety of the combination of oral baricitinib and NB-UVB for the treatment of active vitiligo: results from a randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. Oral Presentation, Late Breaking News EADV Congress, Oct 13, 2023, Berlin, Germany
- Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: update on therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022;13:986918. doi:10.3389/fimmu.2022.986918

## Coordonnées :

Dr Sameh Hanna  
Courriel : sh@dermonbloor.com

## Divulgence de renseignements financiers :

**Abbvie, Acelyrin, Amgen, Arcutis, Bausch Health, Incyte, Innovaderm, Janssen, Leo, Lilly, Pfizer, Sanofi, SUN Pharma**